



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

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

Volume 74 - Número 1 - Janeiro / Março de 2016



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 Enbrel 3. RCM Orencia 4. RCM Stelara 5. RCM Simponi 6. RCM Remicade 7. RCM BoActemra 8. RCM MabThera 9. RCM Cimzia 10. RCM Cosentyx

HUMIRA FRASCO & CANETA (Adalimumab)

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

Composição Qualitativa e Quantitativa: Cada caneta pré-cheia 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 reumatoide ativa moderada a grave; espondilite axial grave sem evidência radiográfica de EA; artrite psorizante 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) - artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, a partir dos 2 anos de idade; artrite relacionada com entesite ativa, com e mais de 6 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 reumatoide, artrite psorizante, 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 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 e 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 (rica 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 graves, nomeadamente, sépticas 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 deteção 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 doentes 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 sepsia, 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, lipus, doenças tipo lipus e síndrome de Stevens-Johnson.

Revisão do texto: Mai 2015 (V134).

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

Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita.

Regime Especial de comparticipação - 100%. A Psoríase pediátrica em placas ainda não é comparticipada.

Consultar o Resumo das Características dos Medicamentos antes de prescrever e sempre que necessário de informações complementares.

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

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



REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

EQUIPA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor Chefe / Editor-in-Chief: Gabriela Marques Pinto

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Editor Adjunto / Co-Editor: Margarida Gonçalo

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Editores Associados / Associated Editors:

Alberto Mota - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar São João e Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

André Lencastre - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Carmen Lisboa - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar São João e Faculdade de Medicina, Universidade de Porto, 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 e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Ricardo Vieira - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade

de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Ana Rita Travassos - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Tiago Torres - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Consultora Técnica / Technique consultant: Helena Donato - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Consultor Epidemiologia e Estatística / Epidemiology and Statistics Consultant: Wolfgang Üter - Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany.

Conselho Editorial / Editorial Council:

Alan Menter - Dermatology, Baylor University Medical Center, Dallas, USA.

Américo Figueiredo - Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

An Goossens - Dermatology, Katholieke Universiteit, Leuven, Belgium.

António Massa - Porto, Portugal.

António Picoto - Lisboa, Portugal.

A. Poiares Baptista - Faculdade de Medicina, Universidade Coimbra, Portugal.

Celeste Brito - Dermatologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Christopher Griffiths - Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, Manchester, UK.

Elvira Bártolo - Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

Filomena Azevedo - Dermatologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

Francisco Menezes Brandão - Lisboa, Portugal.

Giuseppe Argenziano - Dermatology, Second University of Naples, Naples, Italy.

João Borges Costa - Dermatologia,

Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

João Maia e Silva - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Isabel Viana - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

Jorge Cardoso - British Hospital, Lisboa, Portugal.

Jorge Ocampo Candiani - Dermatology, University Hospital, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Lluís Puig - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanha.

Luis Soares de Almeida - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

M. Sacramento Marques - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Manuela Selores - Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,

Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Margarida Apetato - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Central e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova, Lisboa, Portugal.

Omar Lupi - Dermatologia, Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Universidade Federal e Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Óscar Tellechea - Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Oswaldo Correia - Centro de Dermatologia Epidermis, Instituto CUF Porto e Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto Portugal.

Paulo Filipe - Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal.

Rui Tavares-Bello - Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Portugal.

Sofia Magina - Dermatologia, Centro Hospitalar São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Wolf-Henning Boehncke - Department of Dermatology of the Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany.

Editores anteriores / Previous Editors:

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

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

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 Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos,
1166-050 Lisboa, Portugal

Telef +351 21 313 64 97

FAX +351 21 315 57 65

Tiragem / Edition:

1400 Exemplares
Distribuição gratuita aos sócios
Free distribution to members

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 n.º1A

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>)

ÂMBITOS 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 específica a sua contribuição para o trabalho; que está de acordo com o conteúdo do artigo; se existem e quais são os conflitos de interesse; e a cedência dos direitos autorais e autorização da publicação do trabalho. Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores, aos quais pertence a

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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/14a/pages/index.cfm?pageid=3331>).

Copyright / Direitos Autorais

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

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

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

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

Todos os Autores devem assinar

Data:

Nome (maiúsculas):

Assinatura:

Arbitragem Científica / Peer Review

Os manuscritos são inicialmente avaliados por membros da Equipa Editorial e caso não respeitem rigorosamente estas Normas de Publicação, poderão ser desde logo, rejeitados. Os manuscritos considerados adequados são submetidos ao parecer técnico de pelo menos dois revisores externos especializados no tema do artigo. Os critérios de aceitação de um artigo para publicação têm em consideração a qualidade e originalidade do artigo apresentado, a excelência na redacção e organização do artigo e o potencial impacto no conhecimento médico.

A revisão é anónima (*single-blinded*), podendo os revisores propor a rejeição, aceitação sem modificações ou propor alterações de conteúdo ou de forma, condicionando a publicação do artigo às mesmas. Os pareceres da equipa editorial e dos revisores são comunicados ao autor identificado como responsável pela correspondência quando da submissão.

No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

No caso do artigo ser aceite condicionado a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo indicado pela RSPDV (20 dias). O reenvio de nova versão do manuscrito deve acompanhar-se da resposta dos autores às sugestões feitas pelos revisores.

O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

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

A decisão final em relação ao manuscrito é da responsabilidade do Editor-chefe.

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 cumprimento 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 Helsinquia 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.

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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.

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia: As referências bibliográficas devem ser as mais actuais e classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: "Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴

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

Notas:

Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al". Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

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

1. **Com menos de 6 autores**

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

2. **Com mais de 6 autores**

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thiorodoxin-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:

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

Autorizações

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

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

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

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 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 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of Manuscripts

Before you begin the Study

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

reviews and meta-analyses, <http://www.prisma-statement.org/>), SQUIRE (quality improvement studies, <http://www.squire-statement.org/>) and CARE (clinical cases, <http://www.care-statement.org/>).

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

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

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

Cover Letter

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

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

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

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

Title Page (Page 1)

- 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.

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

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

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

Case report: This is a report of one or several cases, sufficiently justified to be published (rarity, unusual clinical aspects, atypical progression, diagnostic and therapeutic innovations, among others). Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

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

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

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

Memory: Original and concise article, written by invitation that approaches historical aspects of dermatological 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

Guidelines for Authors

Portuguese and in English with 250 words maximum each.

Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles:

Concise, short, original articles about this two subspecialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1,000 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 (°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 given 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>).

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](http://www.wiley.com)

3. Homepage/Website

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

Tables

Tables should be cited in the text with Arabian numerals. Each table should be double typed on a separate sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom. The number of tables should be limited as described above.

Tables require a heading.

Figures

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

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

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

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

Style and Usage

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

Plagiarism

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

Proofs

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

Corrections

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

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

Retractions

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

Commitments

Before submitting a manuscript to J Soc Port 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 (ICMJ Recommendations), available in <http://www.ICMJE.org>

HISTÓRIA DA DERMATOLOGIA

O Professor Aureliano da Fonseca – Breve Nota Biográfica

(Homenagem ao Prof. Aureliano da Fonseca – XV Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia, 6 de Novembro de 2015, Porto)

José Mesquita-Guimarães 13

Personalidade do Prof. Doutor Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista 14

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Infiltrados Linfocitários Cutâneos simuladores de Linfoma

Ana Isabel Teixeira, Ana Isabel Gouveia, Susana Brás, Luís Miguel Soares de Almeida 15

ARTIGOS DE REVISÃO

Sarcoidose

Sara Castelo Branco, Karin Luz, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso 25

Omalizumab no Tratamento do Penfigóide Bolhoso – O Estado da Arte

Pedro Mendes-Bastos, Daniela Cunha, Jorge Cardoso 33

ARTIGOS ORIGINAIS

Características e Prevalência das Feridas Crónicas em Cuidados de Saúde Primários

Rui Passadouro; Anabela Sousa, Cristina Santos, Helena Costa, Isabel Craveiro 45

Fotoquimioterapia Sistémica no Tratamento de Psoríase na Adolescência

Ana Brasileiro, Sara Campos, Filipa Rocha-Páris, Ana Fidalgo, Margarida Apetato 53

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

Proctite e Infecção Anorectal por *Chlamydia Trachomatis* e *Neisseria Gonorrhoeae* em HSH – Estudo Retrospectivo

João Alves, Jacinta Azevedo, Irene Santo, Maria José Borrego 59

DERMATOSCOPIA

Achados Dermatoscópicos do Líquen Estriado – Relato de Caso

Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Ana Carolina Serra Gomes da Silva Rodrigues, Bartira Beninca Sartori, Bruna Barroso Gonçalves, Nathalia Diirr Travaglia, Renato Moura Braga, Glaura Tinoco Plata 65

GRUPO PORTUGUÊS PARA O ESTUDO DAS DERMITES DE CONTACTO

Uma Manifestação Atípica de Dermite de Contacto Alérgica a Metacrilatos numa Dentista

Susana Brás, Cátia Alves, Cristina Amaro, Jorge Cardoso 69

Sumário

CASOS CLÍNICOS

Granuloma Anular Elastolítico de Células Gigantes Associado a Policitemia Vera

Cátia Albino, Carlos Machado e Costa, Manuel Neves, Soares-de-Almeida, J. Braz Nogueira 73

Furúnculo causado por CA-MRSA – Relato de Caso

Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Camille Maximiliana de Toledo L. Maia, Daniel Bialowas, Fábio de Sá Guedes, Laila de CastroPeixoto Carvalho, Livia Abreu Pereira Azis, Glaura Tinoco Plata 79

Vismodegib no Tratamento do Carcinoma Basocelular Avançado – Experiência de 3 Casos

Ana Gameiro, Miguel Gouveia, Ana Brinca, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 83

Electrocoagulação com Cateter Venoso Periférico no Tratamento de Lagos Venosos

Miguel Pinto Gouveia, Ana Isabel Gouveia, Ana Brinca, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 89

CARTA AO EDITOR

Tumor de Colisão de Odd – Dermatofibroma e Nevo

Maria Mendonça Sanches, Ana Rita Travassos, Luís Soares-de-Almeida 93

Doença de Paget Extramamária Axilar – Uma Apresentação Rara

Helena Toda-Brito, Rafael Adame Cabrera, Fernando Cunha, Manuela Pecegueiro 95

Dermatoscopia do Granuloma Piogênico

Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Anne Kelly Leroy Pinto, Carolina Bresciani Rodrigues, Luiza Tavares dos Santos, Taiane Amorim Brito, Roberta Simão Lopes, Glaura Tinoco Plata 99

QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

Placa Única no Dorso do Pé em Doente a Trabalhar em País Tropical (Timor-Leste)

Ana Isabel Teixeira, João Borges-Costa 101

HISTORY OF DERMATOLOGY

The Professor Aureliano da Fonseca – Biographical Note

(A Tribute to Professor Aureliano da Fonseca – XV National Congress of Dermatology and Venereology, November 6th, 2015, Oporto)

José Mesquita-Guimarães 13

The Personality of Professor Aureliano da Fonseca

Poiães Baptista 14

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Cutaneous Lymphoid Infiltrates simulating Cutaneous Lymphoma

Ana Isabel Teixeira, Ana Isabel Gouveia, Susana Brás, Luís Miguel Soares de Almeida 15

REVIEW ARTICLES

Sarcoidosis

Sara Castelo Branco, Karin Luz, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso 25

Omalizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid – State of the Art

Pedro Mendes-Bastos, Daniela Cunha, Jorge Cardoso 33

ORIGINAL ARTICLES

Characteristics and Prevalence of Chronic Wounds in Primary Health Care

Rui Passadouro; Anabela Sousa, Cristina Santos, Helena Costa, Isabel Craveiro 45

Systemic Photochemotherapy in the Treatment of Adolescent Psoriasis

Ana Brasileiro, Sara Campos, Filipa Rocha-Páris, Ana Fidalgo, Margarida Apetato 53

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

Proctitis and *Chlamydia Trachomatis* and *Neisseria Gonorrhoeae* Anorectal Infection in MSM – A Retrospective Study

João Alves, Jacinta Azevedo, Irene Santo, Maria José Borrego 59

DERMOSCOPY

Dermoscopic Findings of Lichen Striatus – Case Report

Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Ana Carolina Serra Gomes da Silva Rodrigues, Bartira Beninca Sartori, Bruna Barroso Gonçalves, Nathalia Diirr Travaglia, Renato Moura Braga, Glaura Tinoco Plata 65

PORTUGUESE GROUP FOR THE STUDY OF CONTACT DERMATITIS

Atypical Pattern of Methacrylate Allergic Contact Dermatitis in a Dentist

Susana Brás, Cátia Alves, Cristina Amaro, Jorge Cardoso 69

Contents

CASE REPORTS

Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma Associated with Polycythemia Vera

Cátia Albino, Carlos Machado e Costa, Manuel Neves, Soares-de-Almeida, J. Braz Nogueira 73

Furuncle caused by CA-MRSA – Case Report

Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Camille Maximiliana de Toledo L. Maia, Daniel Bialowas, Fábio de Sá Guedes, Laila de CastroPeixoto Carvalho, Livia Abreu Pereira Azis, Glaura Tinoco Plata 79

Vismodegib for Advanced Basal Cell Carcinoma Treatment – Experience of 3 Cases

Ana Gameiro, Miguel Gouveia, Ana Brinca, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 83

Electrocoagulation with Intravenous Cannula in the Treatment of Venous Lakes

Miguel Pinto Gouveia, Ana Isabel Gouveia, Ana Brinca, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 89

LETTERS TO THE EDITOR

An Odd Collision Tumor – Dermatofibroma plus Nevus

Maria Mendonça Sanches, Ana Rita Travassos, Luís Soares-de-Almeida 93

Extramammary Paget's Disease of the Axilla – A Rare Presentation

Helena Toda-Brito, Rafael Adame Cabrera, Fernando Cunha, Manuela Pecegueiro 95

Dermatoscopy of Pyogenic Granuloma – Case Report

Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Anne Kelly Leroy Pinto, Carolina Bresciani Rodrigues, Luiza Tavares dos Santos, Taiane Amorim Brito, Roberta Simão Lopes, Glaura Tinoco Plata 99

DERMATOLOGY QUIZ

Solitary Plaque on the Dorsum of the Foot in a Patient returning from a Tropical Country (East-Timor)

Ana Isabel Teixeira, João Borges-Costa 101

O Professor Aureliano da Fonseca – Breve nota biográfica

(Homenagem ao Professor Aureliano da Fonseca – XV Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia, 6 de Novembro de 2015, Porto)

José Mesquita-Guimarães

O Professor Aureliano Baptista da Fonseca nasceu no Porto, em 25 de Fevereiro de 1915 e hoje tem 100 anos, 8 meses e 12 dias de vida.

Estudou no Porto e licenciou-se na Faculdade de Medicina desta cidade com 25 anos de idade.

Estagiou em Dermatovenereologia no Hospital de Santo António, no Porto, e, em seguida, nos Hospitais do Desterro e dos Capuchos, em Lisboa, vindo a ser especialista pela Ordem dos Médicos ao fim de 3 anos, isto é, em 1943.

Começou desde logo a trabalhar no Hospital Militar do Porto onde organizou e dirigiu um Serviço de Dermatovenereologia.

Quatro anos mais tarde, em 1947, iniciou acção de luta antivenérea no Dispensário Central de Higiene Social do Porto e, no ano seguinte, estruturou o Serviço de Dermatologia nos Serviços Médico- Sociais da Federação das Caixas de Previdência também no Porto. Acabou, aliás, por ser director destes Serviços, anos mais tarde.

Em 1955 foi convidado para reger a cadeira de Dermatologia e Venereologia da Faculdade de Medicina do Porto e de montar e dirigir a Clínica da especialidade do Hospital Escolar de S. João.

Em Julho de 1964 fez doutoramento passando a ser Professor auxiliar. Como professor destacou que orientou 35 teses de licenciatura.

De salientar que, ainda como especialista, entre 1945 e 1967 visitou 14 clínicas dermatológicas na Europa e nos Estados Unidos e, em 1952, foi bolseiro da Organização Mundial de Saúde frequentando em França diversos centros de luta antivenérea e de organizações contra a prostituição.

Em 1977 foi para o Brasil onde iniciou actividade como Professor titular na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado de S. Paulo, em Campinas. A actividade que então desenvolveu foi particularmente fecunda, exerceu elevado número de cargos médico-administrativos, organizou cursos, proferiu numerosas palestras, participou em múltiplos congressos sul-americanos e foi júri de duas teses de concursos universitários.

Aposentou-se em 25 de Fevereiro de 1985, quando fez 70 anos de idade, pelo que regressou a Portugal passando

a exercer clínica privada no Porto, o que fez até aos 98 anos de idade.

Na actividade docente em Portugal e no Brasil, relevo a publicação de 14 livros sobre matéria da especialidade e a publicação só e em colaboração, até Março de 2000, de 461 trabalhos científicos sobre múltiplos temas.

O Prof. Aureliano da Fonseca pertenceu a 11 Sociedades médicas, das quais 9 internacionais, entre as quais o Colégio Ibero-Latino-Americano de Dermatologia, de que foi vice-presidente entre 1976 e 1979, a Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa e, naturalmente, a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia de que foi vice-presidente durante 27 anos, de 1947 a 1974, sendo actualmente seu Presidente honorário.

Em 1966 foi agraciado pelo Chefe de Estado Espanhol com a Encomenda com Placa de la Ordem Civil de Alfonso X el Sábio.

Finalmente, ganhou os prémios Sá Penella em 1962 e 1965 e dois concursos de fotografias dermatológicas, um dos quais internacional, em Munique, na Alemanha, em 1967.

Aquando das comemorações dos 100 anos de idade, o Prof. Aureliano da Fonseca foi homenageado publicamente na Faculdade de Medicina do Porto, na Secção Regional do Norte da Ordem dos Médicos e num jantar no muito elegante Clube Portuense desta cidade, onde foi repetidamente tocada por tunas académicas a sua famosa e por demais conhecida música "Os amores de estudante".

Além de autor musical publicou, ainda este ano, um livro de poesia intitulado "100 anos cem mensagens".

É com muita honra e satisfação que presto homenagem a uma personalidade tão singular na história da Dermatovenereologia portuguesa, pelos anos que viveu, pela distinta família que criou, pelo incansável trabalho que realizou, em particular pelos textos que publicou, pelas causas médico-humanitárias que defendeu e pelos Colegas e amigos que, com amizade, fez crescer e abraçar.

Professor Doutor José Mesquita-Guimarães

História da Dermatologia

Personalidade do Professor Doutor Aureliano da Fonseca

A. Poiars Baptista

Foi com emoção que acompanhamos o Prof. Dr. Aureliano da Fonseca no passado dia 18 de Janeiro. Foi uma cerimónia simples, digna e sentida.

Era uma personalidade multifacetada, aberta, franca, jovial, fiel aos seus princípios morais e éticos, entusiasta no trabalho, empreendedor, persistente nos seus projectos. Licenciado pela Faculdade de Medicina do Porto em 1940, após um curso “sem oscilações preocupantes”, como o próprio declarou, e decidido a dedicar-se à dermatologia, frequentou, durante os 3 anos de estágio para a obtenção da especialidade, os serviços dos Hospitais do Desterro e dos Capuchos, onde foi contemporâneo de Juvenal Esteves e de Norton Brandão, com os quais estabeleceu uma amizade duradoura. Do seu longo e extenso currículo destaca-se o entusiasmo e dinamismo no fomento da especialidade, a organização de consultas ambulatoriais de dermatovenereologia, a promoção de palestras de divulgação e de cursos de formação, com especial relevo nas áreas das doenças venéreas e profissionais nos seus múltiplos aspectos médico-sociais. O âmbito de acção nos primeiros 30 anos de permanência na cidade do Porto foi na Faculdade e no Hospital Escolar, nas várias instituições de assistência da cidade (Serviços Médico-Sociais, Hospital Militar, Dispensário Central de Higiene Social) e a participação activa nas reuniões da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

Foi inesperada a sua decisão, em 1977, de ter aceiteado o convite da Universidade do Estado de S. Paulo, em Campinas, de “integrado no quadro dos professores titulares da Faculdade de Ciências Médicas, reorganizar o ensino da especialidade, estruturar o serviço de dermatologia do Hospital Universitário e tentar criar o ambiente para um Centro de Pesquisa de Dermatologia Social”. As perspectivas de um maior campo de acção eram tentadoras e foram certamente decisivas, pois ali continuou a actuar com o mesmo entusiasmo e

dinamismo como está bem patente no seu extenso e variado currículo.

Regressado em 1985, retomou a clinica privada até à idade de 98 anos.

O seu pensar sobre o exercício da medicina era bastante amplo. Como expressou numa entrevista, “os programas abordados nas Universidades não são o todo preciso para o verdadeiro universitário. Eles são o mínimo considerado. O estudante por si próprio deve procurar o muito mais que lhe convém para o fortalecimento profissional. E nesse mais devem estar conhecimentos de toda a natureza, da pura literatura clássica à história do homem, das sociedades, das civilizações, etc.”. Foi este o seu actuar, pois não se limitou à dermatologia: dedicou-se à música ligeira, compondendo e tocando piano, participou activamente no reviver do Orfeão Universitário do Porto, criou a Orquestra Universitária de Tangos, pesquisou e escreveu sobre a história da dermatologia portuguesa e europeia, foi um exímio cultor da fotografia que agrupava em dois temas as fotografias clínicas, as “fotografias das Dermatopatias” e as outras a que chamava “fotografias de Ocasião (Olhei – Gostei – Fotografei)” e foi poeta:

*“Se queres que falem de ti
E com apreço,
Morre,
Porque, morrendo, os teus iguais
Apagam os erros que fizeste
E as falhas que na vida tiveste!”*

Na realidade, na sua vida não há erros a apagar nem falhas a perdoar...

Professor Doutor A. Poiars Baptista

Infiltrados Linfocitários Cutâneos Simuladores de Linfoma

¹Ana Isabel Teixeira, ¹Ana Isabel Gouveia, ²Susana Brás, ³Luís Miguel Soares de Almeida

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

²Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Graduated Consultant of Dermatology; Professor associado de Dermatologia/Associated Professor of Dermatology, Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM Lisboa, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

RESUMO – Os pseudolinfomas cutâneos englobam um grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas que têm em comum o facto de simularem clínica ou histologicamente linfomas cutâneos primários. O seu diagnóstico é difícil pois não existem critérios precisos que diferenciem os infiltrados linfocitários reactivos dos infiltrados linfocitários neoplásicos. Os pseudolinfomas podem ser classificados de acordo com a predominância de linfócitos do tipo B versus T, ou agrupados segundo o tipo de linfoma cutâneo que mimetizam. O objectivo deste trabalho é discutir as pistas diagnósticas (histológicas e/ou clínicas) mais importantes na separação entre as várias entidades simuladoras de linfoma e os linfomas cutâneos que estas mimetizam.

PALAVRAS-CHAVE – Linfoma; Neoplasias da Pele; Pseudolinfoma.

Cutaneous Lymphoid Infiltrates Simulating Cutaneous Lymphoma

ABSTRACT – Cutaneous pseudolymphoma refers to a heterogenous group of dermatosis which simulates cutaneous malignant lymphomas clinically and/or histopathologically. There are no diagnostic criteria to differentiate reactive from neoplastic infiltrates. Cutaneous pseudolymphoma can be divided into T- and B-cell variants depending on the predominant cell type in the infiltrate or classified according to the specific malignant lymphoma they simulate. This paper attempts to discuss the clinical and histological clues that are most relevant to the discrimination of lymphoma simulators from the true cutaneous lymphoma.

KEY-WORDS – Lymphoma; Pseudolymphoma; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

Os pseudolinfomas cutâneos englobam um grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas que têm em comum o facto de simularem clínica e/ou histologicamente linfomas cutâneos primários. O termo pseudolinfoma não é uma entidade diagnóstica *per se* devendo ser desencorajado na prática clínica. Trata-se de um padrão de reacção cutânea a estímulos conhecidos ou desconhecidos resultando na acumulação benigna de células linfocíticas na pele.

Não existem dados exactos relativamente à incidência, prevalência ou distribuição geográfica porque não há

critérios diagnósticos precisos que diferenciem os infiltrados reactivos dos infiltrados neoplásicos e a clínica pode ser muito variável. A correlação clínico-patológica, o recurso a técnicas de imunohistoquímica e de biologia molecular são essenciais para chegar ao correcto diagnóstico que, muitas vezes, pode ser revelado apenas após um largo período de *follow-up*. A identificação de um factor etiológico evidente é também de grande utilidade diagnóstica, pois os pseudolinfomas estão frequentemente dependentes de uma estimulação antigénica como infecções, fármacos, ou reacções de corpo estranho.

Correspondência: Ana Isabel Teixeira
Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: anaisa_tx@hotmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Dezembro/December 2015

Educação Médica Contínua

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos pseudolinfomas em variantes B versus T pode ser “enganadora” uma vez que muitos pseudolinfomas apresentam infiltrados inflamatórios mistos e, o mesmo factor etiológico pode provocar respostas fenotipicamente diferentes. Desta forma, é mais correcta a enumeração das dermatoses simuladoras de linfoma cutâneo e o seu

agrupamento segundo o linfoma cutâneo que mimetizam (Tabela 1).¹

MÉTODOS

Neste trabalho foi efectuada uma revisão com o objectivo de discutir as pistas diagnósticas (histológicas e/ou clínicas) mais importantes na separação entre as várias entidades

Tabela 1 - Classificação dos pseudo-lymphomas cutâneos. Adaptado de Cerroni L. Skin Lymphoma: The illustrated Guide. 4th ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2014¹

ENTIDADE CLINICO-PATOLÓGICA	LINFOMA CUTÂNEO QUE MIMETIZA
Reticulóide actínico	Micose Fungóide/ Síndrome Sezary
Dermatite de contacto linfomatóide	
Queratose liquenóide linfomatóide	
Líquen aureus/Dermatite púrpura pigmentada	
Líquen escleroso	
Vitiligo	
Dermatite anular liquenóide juvenil	
Acrodermatite crónica atrófica pseudolinfomatosa (variante superficial)	
Dermatite atópica pseudolinfomatóide	
Erupção a fármacos linfomatóide, variante liquenóide	
Sífilis secundária (variante superficial)	
Pseudolinfoma B/T solitário idiopático (variante superficial)	
Infiltrados linfóides atípicos (CD30+) associados a: parapoxvírus, molusco contagioso, herpes simples, herpes zoster etc..	
Úlceras mucocutâneas associadas a EBV	
Reacção a picada de artrópode persistente	
Sífilis primária	Linfoma T subcutâneo, “paniculite-like”
Paniculite lúpica	
Pseudolinfoma B/T solitário idiopático (variante nodular)	Linfoma T CD4+ de pequenas/médias células
Linfocitoma cutis	Linfoma cutâneo centrofolicular
Erupção a fármacos linfomatóide, variante linfócito B	
Pseudolinfoma relacionado com vacinação	
Pseudolinfoma relacionado com tatuagem	
Sífilis secundária (variante nodular)	
Doença de Castleman	Linfoma cutâneo de zona marginal
Granuloma plasmocítico cutâneo	
Plasmocitose cutânea	
Placa linfoplasmocítica pré-tibial da infância	

simuladoras de linfoma e os linfomas cutâneos que estas mimetizam.

1. Infiltrados inflamatórios simuladores de micose fungóide/ síndrome de Sezary

Neste grupo foram incluídas as dermatoses mais relevantes que podem cursar com a presença de infiltrados linfocitários de densidade variável, localizados na derme superficial, constituídos por células de tamanho pequeno a médio com graus variáveis de epidermotropismo.

O **reticulóide actínico** é um mimetizador clássico da histologia de micose fungóide/síndrome de Sezary. No entanto, a caracterização imunohistoquímica destes infiltrados mostra prevalência de linfócitos T CD8+. O quadro clínico e uma investigação complementar diagnóstica que inclua o cálculo da dose eritematosa mínima de radiação visível/UVA/UVB são a chave para o correcto diagnóstico.² Está descrita, em alguns casos, a presença de células de Sezary circulantes, no entanto, nestes casos o ratio CD4/CD8 no sangue periférico é inferior a 10:1, ao contrário do que se observa no Síndrome de Sezary.³⁻⁵

Tabela 2 - Alergêneos implicados no desenvolvimento de dermatite de contacto linfomatóide

• Níquel
• Ouro
• Isopropil-difenilenediamina
• Cobalto
• Naftenato
• Dihidroclorido de etilenediamina
• p-fenilenediamina
• Teca

A **dermite de contacto alérgica linfomatóide** é um padrão de reacção linfomatóide resultante do contacto persistente com o alergénio (Tabela 2).⁶ Histologicamente é evidente um infiltrado linfocitário denso na derme superficial,

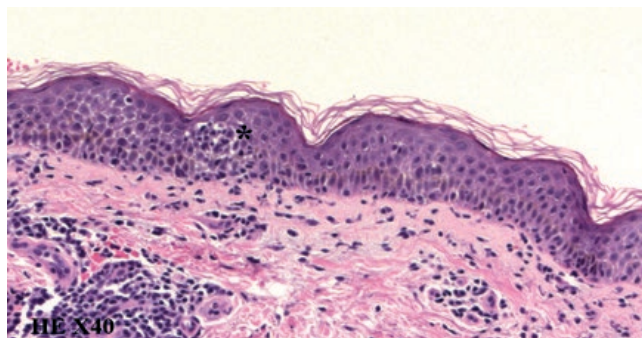


Figura 1 - Dermite de contacto linfomatóide. Espongiose focal da epiderme. Epidermotropismo com formação de pseudo-microabscessos de Pautrier (*) constituídos por células de Langerhans, queratinócitos e alguns linfócitos.

com presença de vesículas espongíóticas intra-epidérmicas que simulam microabscessos de Pautrier-Darier mas, são constituídos maioritariamente por células de Langerhans, podendo conter também linfócitos pequenos (sem atipias e, em reduzido número) e queratinócitos (Fig. 1).⁷ O estudo imunohistoquímico pode mostrar positividade para CD4 no interior destas vesículas, o que dificulta o diagnóstico diferencial, contudo as células são também CD3 negativas e expressam CD1a e CD68. As características distintivas consistem nos graus variáveis de acantose e espongiose, de maior intensidade nesta dermatose.^{6,8}

O diagnóstico é efectuado correlacionando estes dados histológicos com a clínica e, as provas epicutâneas que confirmam a etiologia.

A **queratose liquenóide (linfomatóide)** é uma lesão única, localizada habitualmente no tronco, que nalguns casos resulta da regressão de uma verruga seborreica ou de um lénfigo. Caracteriza-se por um infiltrado linfocitário em banda, associado a acantose e hiperqueratose da epiderme, fazendo lembrar uma lesão única de líquen plano. Tem por vezes um epidermotropismo marcado, que a torna indistinguível da micose fungóide. O diagnóstico assenta nestes casos numa boa correlação clínico-patológica.^{9,10}

No **liquen áureus/dermite púrpura pigmentada liquenóide**, o infiltrado linfocitário denso, em banda, pode por vezes confundir-se com a micose fungóide. A distinção faz-se

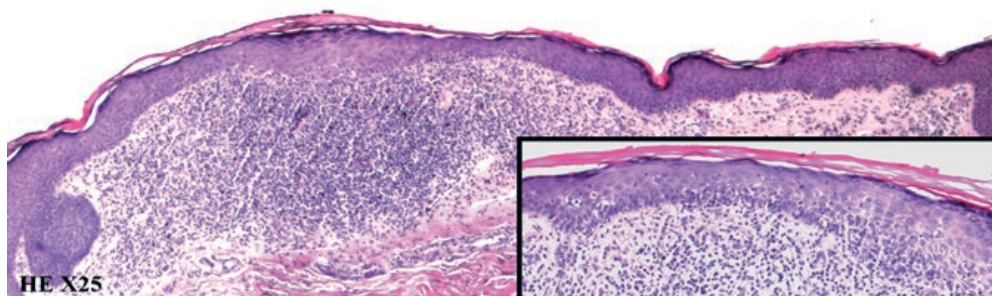


Figura 2 - Queratose liquenóide linfomatóide. Infiltrado linfocitário em banda na derme superficial. Marcado epidermotropismo (destacado no canto inferior direito).

Educação Médica Contínua

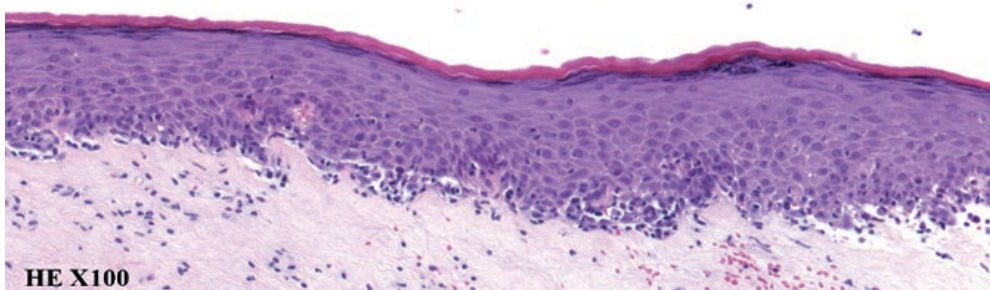


Figura 3 - (482/12). Líquen escleroso genital. Infiltrado linfocitário na derme superficial com numerosos linfócitos intra-epidérmicos nas camadas mais inferiores da epiderme.

através da correlação clínico-patológica. São características as manchas purpúricas, por vezes castanho-douradas no líquen aureo, habitualmente solitárias ou localizadas.

Do ponto de vista histológico a existência de extravasão eritrocitária com deposição de hemossiderina (evidenciada através da coloração de Perls), de dermite de interface e, a ausência de atipia citológica relevante nos linfócitos, favorecem o diagnóstico destas entidades.¹¹

Também o **líquen escleroso**, principalmente em topografia genital, pode apresentar aspectos histológicos indistinguíveis da micose fungóide (Fig. 3). Neste caso, é essencial a correlação clínico-patológica, tendo em atenção a raridade de lesões de micose fungóide solitárias na região genital.¹²

Lorenzo Cerroni propõe o termo **pseudolinfoma de células B/T solitário idiopático** para incluir os casos de lesão única que não se enquadram nas entidades supracitadas e descritas na Tabela 1. Trata-se de uma entidade controversa, sem critérios diagnósticos ou etiologia bem definida, o que leva a múltiplos relatos sugerindo nomes distintos para este tipo de infiltrados.

Podem ser observados dois padrões clínicos: uma variante superficial, clinicamente caracterizada por uma mancha/placa eritematosa solitária, muitas vezes descamativa, localizada no tronco, com características histológicas sobreponíveis a micose fungóide e, uma variante nodular clinicamente caracterizada por um nódulo, único, não ulcerado, localizado frequentemente na região cervical e face, que mimetiza o linfoma T CD4+ de pequenas/médias células.^{1,13,14}

2. Infiltrados linfóides com grandes células CD30+

A expressão do antigénio CD30 em infiltrados cutâneos é característica de um espectro de doenças linfoproliferativas que inclui a papulose linfomatóide, o linfoma primário cutâneo anaplásico de grandes células T e a infiltração cutânea por linfoma anaplásico de grandes células T ganglionar ou sistémico, sendo necessária a exclusão de micose fungóide prévia. Na micose fungóide, a existência de células grandes, independentemente da imunomarcagem CD30, em percentagem superior a 25%, significa transformação em grandes células, implicando um pior prognóstico.¹⁵ Pode também ser encontrada em casos de doença de Hodgkin

Tabela 3 - Entidades não neoplásicas que podem apresentar histologicamente infiltrados cutâneos com grandes células CD30+

DERMATOSES	
Infecciosas	
Infecções por Herpes simples	
Infecções por Herpes zoster	
Molusco contagioso	
Infecções por parapoxvírus (<i>milker's nodule</i>)	
Nódulos escabióticos	
Sífilis (primária)	
Não infecciosas	
Dermite atópica	
Pitíriase liquenóide e varioliforme aguda (PLEVA)	
Erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos	

com envolvimento cutâneo ou em outros linfomas B/T, bem como, numa variedade de entidades benignas reactivas (Tabela 3).^{16,17}

A **reação persistente a picada de artrópode** e os **nódulos escabióticos** podem ter aspectos clínicos atípicos que não permitem fazer o diagnóstico clínico imediato. A histologia destes casos demonstra infiltrados linfocitários densos na derme superficial e profunda com presença de reduzido número de plasmócitos e eosinófilos. Como regra, são observados grandes linfócitos atípicos que expressam o antigénio CD30 (Fig. 4). A epiderme pode ter graus variáveis de espongiase, hiperplasia e hiperqueratose.

O diagnóstico diferencial entre estas dermatoses e a papulose linfomatóide é uma limitação bem conhecida na dermatopatologia sendo essencial a correlação clínico-patológica.^{18,19}

A infecção por **herpes simplex** ou **herpes zoster** é outra situação que pode simular um linfoma cutâneo T com infiltrados linfocitários densos com células atípicas CD30+. O quadro clínico destes casos pode ser diferente do habitual,

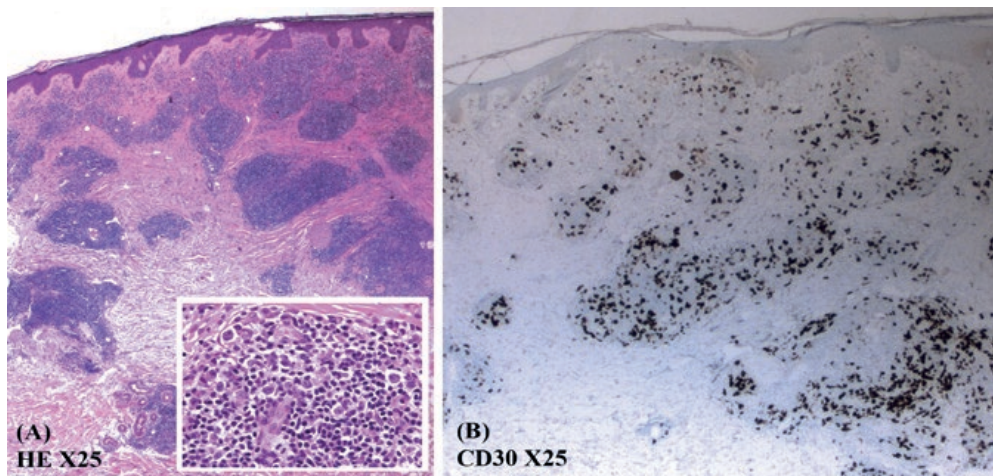


Figura 4 - (1819/15) Nódulo escabiótico axilar. (A) Infiltrado linfocitário denso na derme superficial e profunda. Linfócitos atípicos destacados no canto inferior direito (B) Presença de células CD30 positivas isoladas e agrupadas na derme simulando histopatologicamente Papulose Linfomatóide. Contudo, as lesões resolveram após tratamento anti-escabiótico, sem recidiva.

com presença de pápulas em vez de vesículas, ou de lesões vegetantes em doentes imunocomprometidos. As alterações decorrentes do efeito citopático viral podem estar ausentes ou ser necessário efectuar vários cortes para as revelar (herpes incógnito). Uma importante pista diagnóstica é a presença de necrose apenas ao nível dos folículos pilosos/glândulas sebáceas e, a etiologia viral pode ser confirmada com recurso a técnicas de imunohistoquímica e biologia molecular.^{17,20}

A infecção por **molusco contagioso** pode cursar com características clínicas atípicas em casos de localização em áreas afectadas por outras dermatoses, traumatismo local ou imunossupressão. Histologicamente pode ser encontrado um infiltrado inflamatório denso constituído por linfócitos atípicos, de grandes dimensões CD30+. O diagnóstico é efectuado com a observação dos corpos de Henderson-Paterson que podem ser apenas revelados em cortes mais profundos.^{21,22}

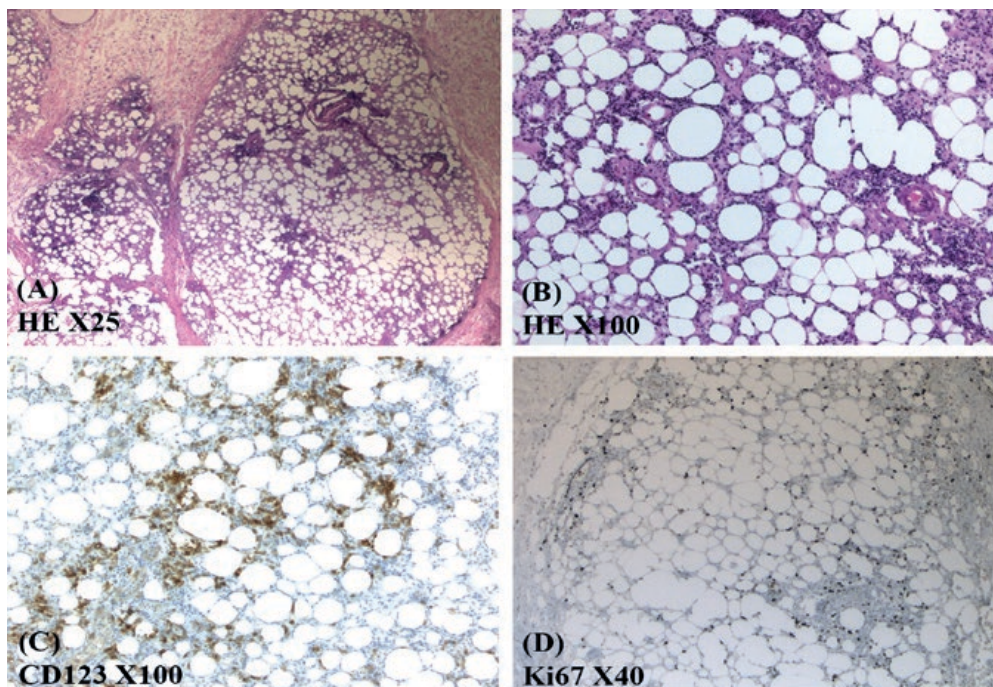


Figura 5 - Panniculite lúpica. (A) Panniculite lobular com infiltrado inflamatório denso, (B) constituído por linfócitos, histiócitos e plasmócitos. (C) Clusters de células CD123 positivas. (D) Ausência de *rimming* de lóbulos por linfócitos com elevada actividade proliferativa, demonstrado pela imunomarcagem com Ki67.

Educação Médica Contínua

Tabela 4 - Fármacos implicados no aparecimento de erupções linfomatóides cutâneas

Anti-epiléticos	Fenitoína, carbamazepina, mefenitoína, trimetadona, fenobarbital, primidona, butobarbital, metsuximida, fensuximida
Anti-psicóticos	Clorpromazina, tioridazina, promatazina
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	Captopril, enalapril, benazepril
Bloqueadores beta	Atenolol, labetalol
Bloqueadores dos canais do cálcio	Verapamil, diltiazem
Diuréticos	Amiloride, hidroclorotiazida
Citotóxicos	Ciclosporina, Metotrexato
Antibióticos	Penicilina, dapsona, nitrofurantoína
Antidepressivos	Fluoxetina, doxepina, desipramina, amitriptilina, hidroclorida, lítio
Ansiolíticos	Colnazepam, lorazepam
Anti-histaminicos	Difenidramina
Antagonistas H2	Cimetidina, ranitidina
Anti-arritmicos	Procainamida

3. Infiltrados simuladores de linfoma T subcutâneo

O *lupus profundus* ou **paniculite lúpica** é uma paniculite lobular linfocitária com características tanto clínicas, como histológicas, sobreponíveis ao linfoma T subcutâneo. Histologicamente, distingue-se deste pela presença de *clusters* de linfócitos B de tamanho variável podendo formar centros germinativos, na periferia dos lóbulos de gordura,²³ pela ausência de "rimming" de adipócitos por linfócitos com actividade proliferativa, pela presença de clusters de células CD123+ e, pela policlonalidade dos re-arranjos TCR (Fig. 5). Em cerca de um a dois terços dos casos há alterações da epiderme e junção dermo-epidérmica características de lupus.²⁴

4. Erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos

As reacções adversas medicamentosas são uma das patologias mais frequentemente observadas em dermatologia. Os

aspectos clínicos são muito variáveis e as características histológicas também, podendo alguns fármacos induzir a formação de infiltrados linfocitários que simulam linfomas. Classicamente os fármacos que mais vezes originam estes quadros são anti-epiléticos, nomeadamente a fenitoína (Tabela 4).²⁵⁻²⁷

Reconhecem-se dois padrões clínicos e histológicos que mimetizam quer linfomas T como a micose fungóide/síndrome de Sezary, quer linfomas B como o linfoma centrofolicular ou de zona marginal.

Clinicamente, a **erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos de padrão T** caracteriza-se por exantema macular, por vezes confluyente em eritrodermia, evidenciando agravamento em áreas foto expostas. Histologicamente, observam-se infiltrados linfocitários densos, na derme superficial, com presença de grande número de linfócitos atípicos, alguns com expressão de antígeno CD30. Eosinófilos estão frequentemente presentes (Fig. 6). Curiosamente, é a

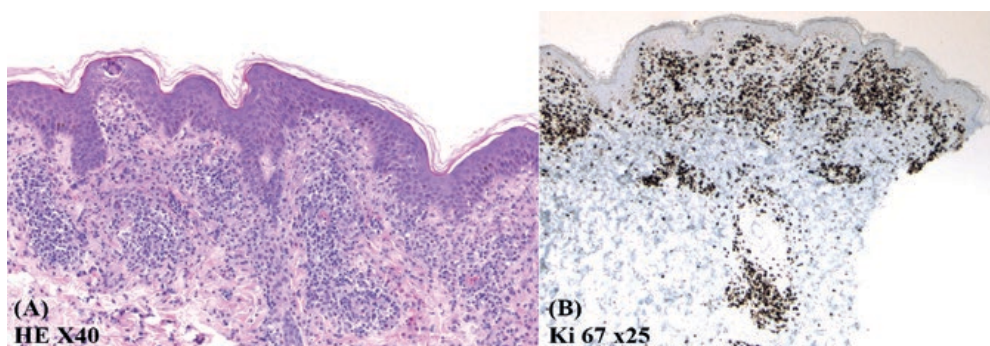


Figura 6 - Erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos de padrão T. (A) Infiltrado linfocitário denso, em banda, na derme superficial. **(B)** Elevada actividade proliferativa, demonstrado pela imunomarcagem com Ki67.

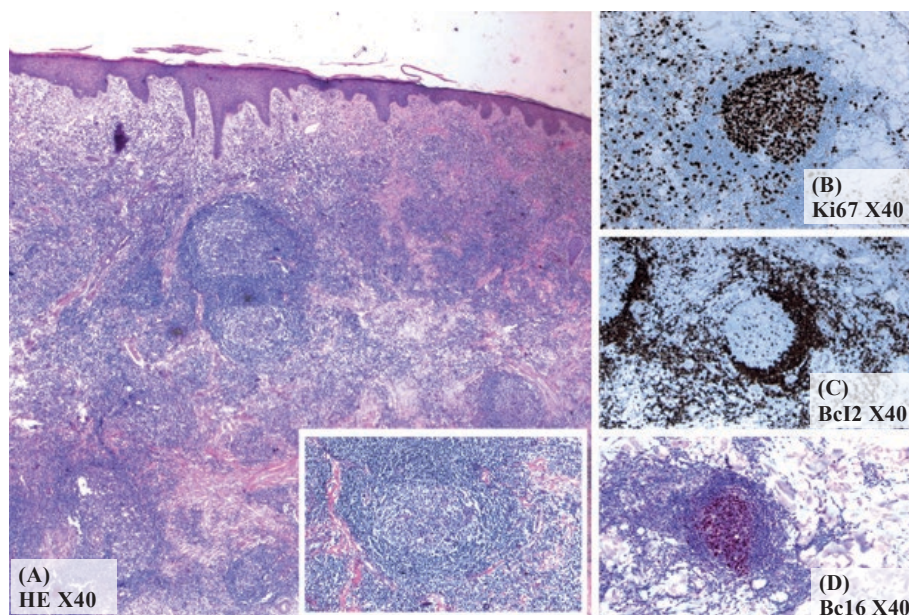


Figura 7 - Linfocitoma cutis. (A) Infiltrado linfocitário ocupando toda a derme, com formação de centros germinativos com presença de macrófagos com "tingible-bodies", destacados no canto inferior direito. (B) Imunomarcação com ki67 demonstra elevada actividade proliferativa. (C) Centro germinativo sem marcação para Bcl2 mas, (D) positividade para Bcl6.

associação desta atipia celular com um elevado índice proliferativo (Ki67 \approx 100%) que permite o diagnóstico diferencial com estadios iniciais de micose fungóide/síndrome de Sezary.^{28,1}

As **erupções linfomatóides cutâneas secundárias a fármacos de padrão B**, caracterizam-se, clinicamente, pela presença de pápulas e nódulos dispersos. Histologicamente, mostram alterações similares ao linfocitoma *cutis* (ver abaixo) com formação de centros germinativos reactivos. Mais uma vez a presença de eosinófilos é frequente.²⁹

5. Infiltrados linfocitários B com presença de folículos linfóides

Os infiltrados linfocitários B com presença de folículos linfóides podem ser observados em entidades como os linfomas B do tipo centrofolicular, ou de zona marginal, bem como em infiltrados pseudolinfomatosos como o linfocitoma *cutis*, erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos, a tatuagens ou vacinação.¹

Existem algumas características que nos permitem distinguir um folículo neoplásico de um folículo reactivo nomeadamente a presença, no último, de uma zona do manto evidente, com polarização e, macrófagos com citoplasma com "tingible-bodies". Através de técnicas de imunohistoquímica podemos observar nos centros germinativos positividade para o antigénico CD20, CD10 e Bcl-6, e ausência de marcação para Bcl-2, não se encontrando marcação fora dos centros germinativos para CD19, CD10 ou Bcl-6. A elevada actividade proliferativa evidenciada pela marcação com Ki67 superior a 90% é uma pista diagnóstica importante.^{30,31}

O **linfocitoma cutis** (também conhecido como linfadenose

benigna *cutis*, linfoplasia cutânea benigna, hiperplasia linfóide cutânea, ou pseudolinfoma de Spiegler-Fendt) é uma entidade de apresentação clínica variada (pápulas ou nódulos não ulcerados, solitários ou agrupados, eritematosos ou hiperpigmentados), caracterizada histologicamente por infiltrados linfocitários B e T dérmicos com um padrão "top-heavy" e, formação de folículos com centros germinativos sem critérios de "malignidade" (ver acima) (Fig. 7). A pista diagnóstica mais importante é a etiologia clara: é quase invariavelmente despoletada por um estímulo antigénico como uma tatuagem, vacinação, picada de artrópode, fármacos, ou infecções (*Borrelia* em áreas endémicas).² O **linfocitoma cutis associado a infecção por *Borrelia*** apresenta especificidades clínicas como o envolvimento de lóbulo da orelha, mamilo ou escroto e, histopatológicas como a presença de infiltrados linfocitários em toda a derme e por vezes hipoderme com centros germinativos desprovidos de zona de manto podendo confluir simulando um linfoma cutâneo B difuso de grandes células. A imunohistoquímica revela centros germinativos com positividade para CD10 e Bcl-6 e negatividade para Bcl-2, com uma actividade proliferativa normal a elevada. Por vezes, o diagnóstico definitivo é impossível de efectuar apenas com os dados histológicos mas, a correlação clínico-patológica, nomeadamente a localização típica das lesões é uma importante pista diagnóstica.^{32,33}

Estão descritos casos de pseudolinfomas em áreas de vacinação, quando uma reacção inflamatória exagerada ocorre no **local de inoculação da vacina**.^{34,35} Histologicamente os achados podem simular um linfoma B cutâneo do tipo centrofolicular. Contudo, os centros germinativos apresentam características reactivas e, em alguns casos observa-se

Educação Médica Contínua

uma área central de necrose rodeada por estes centros germinativos. No que toca a **tatuagens** é o pigmento vermelho (mercúrio) que mais vezes é responsável por infiltrados pseudolinfomatosos e a observação do pigmento exógeno sugere o correcto diagnóstico.³⁶

6. Outros

Muitas outras entidades podem cursar com características clinico-patológicas simuladoras de linfoma mas foram propositadamente deixadas de parte pela sua raridade (por exemplo: plasmocitose cutânea, doença de Kikuchi-Fujimoto, placa pré-tibial linfoplasmocítica, hematopoiese extramedular cutânea ou histiocitose intralinfática).

Também a sífilis, considerada a “grande imitadora” pode apresentar-se, nos seus diferentes estadios, com características pseudolinfomatosas simulando tanto quadros de micose fungóide, como linfoma cutâneo B de zona marginal.

7. Exames de biologia molecular

A pesquisa de clonalidade dos arranjos dos receptores TCR e das cadeias de imunoglobulinas é geralmente negativa em dermatoses reactivas, enquanto que a monoclonalidade sugere uma entidade maligna. Contudo, a presença de monoclonalidade dos receptores TCR foi demonstrada em doentes com papulose linfomatóide, reticulóide actínico, dermatites de contacto linfomatóides, em queratoses liquenóides, também no líquen áureo, líquen escleroso e outras dermatoses simuladores de linfoma. Apesar de reconhecido o seu contributo na resolução de casos duvidosos, nunca deve ser interpretada isoladamente, mas em conjunto com os dados clínicos, histológicos e da imunohistoquímica.²⁸

CONCLUSÃO

Não existe um exame que isoladamente seja capaz de separar os infiltrados linfocitários cutâneos duvidosos em benignos ou malignos. É sempre necessária uma história clínica minuciosa que permita identificar os eventuais factores desencadeantes e a sua relação temporal com o aparecimento da dermatose. É de notar que o mesmo factor etiológico pode ser responsável por padrões pseudolinfomatosos distintos e, o mesmo padrão pseudolinfomatoso pode ser desencadeado por diferentes estímulos. Isto é particularmente notório nas reacções adversas medicamentosas em que o mesmo fármaco pode ser responsável por quadros clinicopatológicos diferentes. Para o correcto diagnóstico dos pseudolinfomas é preciso estar familiarizado com os vários diagnósticos diferenciais e integrar sistematicamente os achados clínicos e patológicos com as técnicas de imunohistoquímica e de biologia celular, nunca valorizando demasiado achados histopatológicos que não se enquadrem no quadro clínico. Por vezes, apenas após longos períodos de *follow-up* podemos ter a certeza diagnóstica.

Existe controvérsia relativamente à eventual progressão dos infiltrados pseudolinfomatosos para verdadeiros linfomas. Por um lado, é conhecida a relação causal entre a estimulação antigénica persistente e o desenvolvimento de

linfomas, como postulado no modelo de progressão de hiperplasia linfóide induzida pelo *Helicobacter pylori* para linfoma tipo MALT na mucosa gástrica. Contudo, não existem dados suficientes que documentem esta progressão nos infiltrados linfocitários cutâneos e, muitos dos casos reportados como evolução maligna, após revisão dos exames complementares mostram que o diagnóstico inicial seria já de linfoma cutâneo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Cerroni L. Skin Lymphoma: The illustrated Guide. 4th ed. Oxford:John Wiley & Sons; 2014.
2. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. J Am Acad Dermatol. 1998; 38:877-95; quiz 896-7.
3. Heller P, Wieczorek R, Waldo E, Meola T, Buchness MR, Soter NA, et al. Chronic actinic dermatitis: an immunohistochemical study of its T-cell antigenic profile, with comparison to cutaneous T-cell lymphoma. Am J Dermatopathol 1994; 16:510-6.
4. Norris PG, Morris J, Smith NP, Chu AC, Hawk JL. Chronic actinic dermatitis: an immunohistologic and photobiologic study. J Am Acad Dermatol 1989; 21:966-71.
5. Pacheco D, Fraga A, Travassos AR, Antunes J, Freitas J, Soares de Almeida L, et al. Actinic reticuloid imitating Sézary syndrome. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2012; 21:55-7.
6. Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. Contact Dermatitis. 2015; 72:65-74.
7. Gomez Orbaneja J, Iglesias Diez L, Sanchez Lozano JL, Conde Salazar L. Lymphomatoid contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1976; 2:139-43.
8. Martinez-Moran C, Sanz-Munoz C, Morales-Callaghan AM, Garrido-Rios AA, Torrero V, Miranda-Romero A. Lymphomatoid contact dermatitis. Contact Dermatitis 2009; 60:53-5.
9. Kossard S. Unilesional mycosis fungoides or lymphomatoid keratosis? Arch Dermatol 1997; 133:1312-3.
10. Choi MJ, Kim HS, Kim HO, Song KY, Park YM. A case of lymphomatoid keratosis. Ann Dermatol. 2010; 22:219-22.

11. Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H, Cerroni L. Lichen aureus. Clinicopathologic features, natural history, and relationship to mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2008; 144:1169-73.
12. Citarella L, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Lichen sclerosus with histopathologic features simulating early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003; 25:463-5.
13. Cerroni L1, Fink-Puches R, El-Shabrawi-Caelen L, Soyer HP, LeBoit PE, Kerl H. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1999; 21:518-24.
14. Beltraminelli H1, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:317-22.
15. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105:3768-85.
16. El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis. Reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*. 2004; 140:441.
17. Werner B, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol*. 2008; 35:1100-7.
18. Hwong H, Jones D, Prieto VG, Schulz C, Duvic M. Persistent atypical lymphocytic hyperplasia following tick bite in a child: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18:481.
19. Gallardo F, Barranco C, Toll A, Pujol RM. CD30 antigen expression in cutaneous inflammatory infiltrates of scabies: a dynamic immunophenotypic pattern that should be distinguished from lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol*. 2002; 29:368.
20. Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of cutaneous herpes virus infections (herpes simplex, herpes varicella/zoster). A broad spectrum of presentations with common pseudolymphomatous aspects. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:50-5
21. Moreno-Ramírez D, García-Escudero A, Ríos-Martín JJ, Herrera-Saval A, Camacho F. Cutaneous pseudolymphoma in association with molluscum contagiosum in an elderly patient. *J Cutan Pathol*. 2003; 30:473-5.
22. Del Boz González J, Sanz A, Martín T, Samaniego E, Martínez S, Crespo V. Cutaneous pseudolymphoma associated with molluscum contagiosum: a case report. *Int J Dermatol*. 2008; 47:502-4.
23. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2005; 32:396-404.
24. Bosio F, Boi S, Caputo V, Chiarelli C, Oliver F, Ricci R, et al. Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: A conceptual and practical dilemma. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39:206-11.
25. Sarantopoulos GP, Palla B, Said J, Kinney MC, Swerdlow SM, Willemze R, et al. Mimics of cutaneous lymphoma: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139:536-51.
26. Breza TS Jr, Zheng P, Porcu P, Magro CM. Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma in the setting of fluoxetine therapy: a hypothesis regarding pathogenesis based on in vitro suppression of T-cell-proliferative response. *J Cutan Pathol*. 2006; 33:522-8.
27. Crowson AN, Magro CM. Antidepressant therapy: a possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol*. 1995; 131:925-9.
28. Arps DP1, Chen S, Fullen DR, Hristov AC. Selected inflammatory imitators of mycosis fungoides: histologic features and utility of ancillary studies. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138:1319-27.
29. Albrecht J, Fine LA, Piette W. Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management. *Dermatol Clin*. 2007; 25:233-44.
30. Rijlaardam JU, Meijer CJ, Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas. *Cancer* 1990; 65:2301-6.
31. Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. Differential diagnosis in dermatopathology III. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
32. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi* associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31:232-40.
33. Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, Tortel MC, Audhuy B, et al. *Borrelia burgdorferi* associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:530-4.
34. Cerroni L, Borroni RG, Massone C, Chott A, Kerl H. Cutaneous B-cell pseudolymphoma at the site of vaccination. *Am J Dermatopathol* 2007; 29:538-42.
35. Chong H, Brady K, Metze D, Calonje E. Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma)-clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. *Histopathology* 2006; 48:182-8.
36. Kluger N, Vermeulen C, Mouguellet P, Cotten H, Koeb MH, Balme B, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) in tattoos: a case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:206-13.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Relativamente às erupções linfomatóides cutâneas secundárias a fármacos:

- a) Estão descritas exclusivamente em associação com uma classe de fármacos: os anti-convulsivantes;
- b) A presença de elevada atipia e pleomorfismo celular em associação a um elevado índice proliferativo deve levar o clínico a reconsiderar o diagnóstico e investigar um verdadeiro linfoma cutâneo;
- c) O mesmo fármaco pode ser responsável por diferentes padrões histológicos.

2. Relativamente ao Lupus Profundus:

- a) Pode simular clínica e histologicamente o linfoma T subcutâneo, apresentando ambas as entidades imagens de paniculite septal;

- b) Uma das características que permite o diagnóstico diferencial com o linfoma T subcutâneo é a ausência de "rimming" de adipócitos por linfócitos com actividade proliferativa;
- c) No exame histológico, raramente são observáveis alterações da camada epidérmica.

3. Relativamente aos infiltrados cutâneos com presença de células CD30+:

- a) A presença deste tipo de células é exclusiva de entidades neoplásicas;
- b) A presença deste tipo de células é exclusiva de entidades primariamente cutâneas;
- c) Podem ser encontrados em lesões de herpes simples ou herpes zoster.

Sarcoidose

Sara Castelo Branco¹, Karin Luz¹, Cândida Fernandes², Jorge Cardoso³

¹Interna de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Unidade Funcional de Medicina 4, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatovenereologia/Graduated Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief, Dermatology, Hospital de Curry Cabral, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – A sarcoidose consiste numa doença inflamatória multissistémica, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela formação de granulomas não-caseosos nos órgãos envolvidos, predominantemente pulmões e gânglios intratorácicos. O envolvimento cutâneo ocorre em cerca de 25-35% dos casos, é habitualmente um achado precoce e constitui um local acessível e seguro para estudo histológico. As lesões cutâneas podem ter várias apresentações, incluindo pápulas, nódulos, placas e cicatrizes infiltradas. O diagnóstico baseia-se no reconhecimento das características clínicas, imagiológicas e histológicas e exclusão de outras doenças granulomatosas. O diagnóstico precoce e tratamento sistémico (quando necessário) poderão prevenir complicações futuras.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da Pele; Granuloma; Sarcoidose.

Sarcoidosis

ABSTRACT – Sarcoidosis is an inflammatory multisystemic disease of unknown etiology, which is characterized by the formation of noncaseating granulomas in the organs involved, mainly lungs and intrathoracic lymph nodes. Skin involvement occurs in 25-35%; it is usually an early finding and it is an accessible and safe location for histopathological study. Cutaneous lesions may present with a variety of morphologies, including papules, nodules, plaques, and infiltrated scars. The diagnosis of sarcoidosis is supported by the recognition of compatible clinical, imagiological and histopathologic features, and the exclusion of other granulomatous disorders. Early diagnosis and systemic treatment could prevent future complications.

KEY-WORDS – Granuloma; Sarcoidosis; Skin Diseases.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose consiste numa doença inflamatória de envolvimento sistémico, que se caracteriza pela formação de granulomas não-caseosos nos órgãos envolvidos. Afecta tipicamente adultos jovens. Em mais de 90% dos casos há envolvimento pulmonar, no entanto esta patologia pode afectar virtualmente qualquer órgão/sistema.

A sua etiologia não é conhecida, contudo pensa-se que existe uma tendência genética adquirida para o desenvolvimento de resposta imunológica aquando de exposição a determinadas partículas, contribuindo para a lesão orgânica.

A sintomatologia pode ser muito variável, dependendo dos órgãos envolvidos.

Ao longo dos últimos anos têm surgido novos avanços na compreensão da sarcoidose. O presente artigo pretende sumarizar e rever os recentes avanços e conhecimentos desta patologia, nomeadamente no que diz respeito à etiopatogénese, características clínico-patológicas, diagnóstico e tratamento. Neste sentido, foi feita uma revisão da literatura, baseada em bases de dados, como o *PubMed*, bem como em livros de dermatologia. A revisão da literatura incluiu ainda a pesquisa de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados. Foram seleccionados artigos publicados em português, inglês ou espanhol, de acordo com o conteúdo do título e/ou resumo.

Correspondência: Dr.ª Sara Castelo Branco
Unidade Funcional de Medicina 4 - Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta, 50 - 1169-1024 Lisboa, Portugal
E-mail: saraoliveira9@sapo.pt

Recebido/Received
Julho/July 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Artigo de Revisão

EPIDEMIOLOGIA

A sarcoidose afeta pessoas de todos os grupos étnicos e etários, com um pico de incidência entre os 20 e 39 anos de idade.¹ A incidência varia extensamente ao longo das diversas regiões geográficas, tendo-se verificado uma maior incidência nos países desenvolvidos, com a maior incidência mundial registada na Suécia (estimada em 64/100.000).²

Esta patologia pode-se agregar em famílias e raças específicas, sendo 3 a 4 vezes mais comum na raça negra.³ Adicionalmente, a base imunogenética do doente poderá estar relacionada com as manifestações clínicas da sarcoidose e, por conseguinte, explicar a heterogeneidade desta patologia.⁴ Estudos epidemiológicos mostraram uma significativa heterogeneidade nas apresentações clínicas e na gravidade da doença, nos diferentes grupos étnicos.^{5,6} Nesta perspectiva, os doentes de raça negra apresentam uma evolução mais grave e aguda da doença, sendo frequente o envolvimento extra-torácico.³

ETIOPATOGÊNESE

A etiopatogénese da sarcoidose não é totalmente conhecida, no entanto vários progressos têm sido alcançados na sua compreensão. Actualmente, tem sido proposta a hipótese de que a exposição ambiental (agentes orgânicos ou inorgânicos) em hospedeiros geneticamente predispostos contribui para a activação de resposta imune, inflamação granulomatosa e lesão tecidual fibrótica secundária.

A hipótese de que agentes ambientais estão envolvidos na etiopatogénese da sarcoidose tem sido sustentado por alguns estudos, que sugerem risco elevado em indivíduos expostos a insecticidas, a ambientes mofados e em empregos agrícolas.⁷ Esta hipótese baseia-se ainda na sua ocorrência em determinados grupos profissionais, incluindo bombeiros, tripulantes de navios, cortadores de madeira, mecânicos, profissionais de saúde e fotocopiadores.^{4,8,9}

Entre os antigénios infecciosos relacionados com a sarcoidose, o *Mycobacterium tuberculosis* tem estado no centro da investigação etiológica. Técnicas modernas identificaram o gene catalase-peroxidase (mKatG) do *Mycobacterium tuberculosis* em biópsias arquivadas de sarcoidose.¹⁰ Outros antigénios infecciosos foram relacionados com a sarcoidose, como o *Rhodococcus equi*, espécies de *Nocardia*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, espécies fúngicas, o *Tropheryma whipplei* e linhagens de vírus.^{4,8}

Os factores genéticos desempenham um papel significativo na prevalência, manifestações clínicas e prognóstico da sarcoidose.¹¹ A documentação de diversas famílias com 2 ou mais membros afectados é sugestiva da predisposição genética desta patologia. A heterogeneidade intra-racial das apresentações clínicas e prognóstico torna pouco provável a existência de um único gene na etiologia da sarcoidose. Estudos sugerem que diversos alelos conferem susceptibilidade à doença (HLA DR 11, 12, 14, 15 e 17), enquanto outros são considerados protectores (por exemplo: HLA-DR1 e DR4).⁴ Os alelos HLA-DQB1*0201 e HLA-DRB1*0301 são fortemente associados a doença aguda e prognóstico favorável.¹²

Agentes infecciosos, orgânicos e inorgânicos são possíveis antigénios na sarcoidose. Qualquer antigénio etiológico é provavelmente eliminado, deixando um produto não degradável ou iniciando uma resposta imune de reacção cruzada com um auto-antigénio. A célula apresentadora de antigénio (APC), para além da produção de elevados níveis de factor de necrose tumoral- α (TNF- α), secreta interleucina (IL) - 12, 15 e 18, proteína inflamatória de macrófagos 1 (MIP-1), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).¹³ A característica fundamental da sarcoidose consiste na presença de células T CD4+ que interagem com as APCs para iniciar a formação e manutenção dos granulomas. As células T CD4+ libertam IL-2 e Interferão- γ . As células CD4+ activadas diferenciam-se em células T *helper* tipo 1 (Th1) e secretam predominantemente IL-2 e interferão- γ . A eficiência do processamento e apresentação de antigénios e libertação de citocinas está provavelmente sob controlo genético. Os granulomas sarcoides podem persistir, resolver ou conduzir à fibrose. Macrófagos alveolares activados, no contexto de resposta predominante de células T *helper* tipo 2 (Th2), estimulam a proliferação de fibroblastos e produção de colagénio, contribuindo para um processo progressivo de fibrose.¹⁴

HISTOPATOLOGIA

O granuloma da sarcoidose caracteriza-se por uma reacção inflamatória crónica formada pela acumulação de células epitelióides, monócitos, linfócitos, macrófagos e fibroblastos.¹⁵ Células gigantes multinucleadas são frequentemente encontradas entre as células epitelióides, no interior do folículo do granuloma e, muitas vezes, apresentam inclusões citoplasmáticas, como corpos asteróides, corpos de *Schaumann* e inclusões cristalinas (oxalato de cálcio ou outros sais de cálcio).¹⁶

A nível pulmonar, os granulomas são mais comumente encontrados nos septos alveolares, paredes dos brônquios e artérias ou veias pulmonares.

CLÍNICA

A sarcoidose pode envolver qualquer órgão, no entanto, em mais de 90% dos casos, manifesta-se por adenopatias intra-torácicas, envolvimento pulmonar, sinais ou sintomas cutâneos ou oculares, ou combinação destes.¹⁴

Em aproximadamente metade dos casos, o diagnóstico é estabelecido "acidentalmente" por alterações imagiológicas em exame radiológico de tórax de rotina, em doentes assintomáticos.

As manifestações respiratórias mais frequentes incluem tosse, dispneia e toracalgia, podendo estar associadas a astenia, mal-estar, febre ou perda ponderal. Do exame físico, ferevres são incomuns e sibilos podem estar presentes quando existe envolvimento endobrônquico ou bronquiectasias de tracção.

A sarcoidose impõe diagnóstico diferencial com outras doenças granulomatosas pulmonares, tais como: infeção por *Mycobacterium*, infeções fúngicas, pneumonites de

hipersensibilidade, pneumoconiose, granuloma de corpo estranho, imunodeficiências primárias, granulomatose linfomatóide, vasculites granulomatosas e síndrome inflamatória de reconstituição imunológica.

O envolvimento cutâneo é comum (ocorrendo em 25 a 35% dos doentes com sarcoidose), sendo muitas vezes subdiagnosticado, dado a variabilidade morfológica das lesões.¹⁴ As lesões são habitualmente assintomáticas e as apresentações mais frequentes são pápulas ou nódulos.

Sarcoidose papular – apresenta-se como numerosas pápulas, não descamativas, de 1 a 10mm, em alguns casos, com ligeira depressão central. Mais frequentemente afecta a face, nomeadamente ao nível das sobrancelhas e sulco nasogeniano¹⁷ As lesões são habitualmente dispersas, mas podem confluír, levando à formação de placas, anulares ou não-anulares.¹⁸ Estas lesões podem ser clinicamente difíceis de distinguir de rosácea granulomatosa, tumores dos anexos cutâneos, xantelasmas ou xantomias.¹⁹

Sarcoidose nodular – resulta de um conjunto de granulomas sarcoides na derme ou tecido subcutâneo.²⁰ Os nódulos podem ser únicos ou múltiplos e apresentam habitualmente 1 a 2 cm de diâmetro. No nariz, a sarcoidose nodular assemelha-se a rinofima.²¹ A **sarcoidose subcutânea** (ou sarcoidose Darier-Roussy) é a forma de sarcoidose nodular que envolve primariamente o tecido subcutâneo.²² Apresenta-se como nódulos hiperpigmentados, violáceos ou eritematosos e localizam-se predominantemente nas extremidades superiores. Nos antebraços, as lesões podem coalescer e formar bandas lineares.

Sarcoidose maculo-papular – consiste em manchas ligeiramente hiperpigmentadas, associadas a pápulas

ligeiramente infiltradas, habitualmente com 1 mm de diâmetro. As lesões acometem sobretudo a face, podendo também envolver a região cervical, tronco, extremidades e mucosas.

Lupus pernio – caracteriza-se por nódulos, placas ou pápulas infiltradas, eritematosas ou violáceas, que se distribuem sobretudo na região central da face (ponta e asa do nariz, região malar, podendo envolver lábios e pavilhão auricular). Menos comumente afecta o dorso das mãos e os dedos das mãos ou dos pés. Sem tratamento pode progredir para lesões cosmeticamente desfigurantes. A sua presença associa-se a risco elevado para doença extra-cutânea, nomeadamente envolvimento do tracto respiratório.²³

Sarcoidose em placas – apresenta-se como placas infiltradas, ovais ou anulares, habitualmente eritematosas ou acastanhadas, podendo ser descamativas. Os locais frequentes de envolvimento são os membros superiores, dorso e nádegas.²⁴ A **sarcoidose angioplúide** consiste numa variante em que numerosas telangiectasias se desenvolvem na superfície das placas. A **sarcoidose psoriasiforme** é uma forma de sarcoidose em placas, que se apresenta como placas eritematosas, bem delimitadas e descamativas, que podem ser clinicamente indistinguíveis das lesões de psoríase.

Sarcoidose ulcerativa – resulta da ulceração de placas atróficas, habitualmente devido a trauma.²⁵ Na maioria dos casos, associa-se a envolvimento sistémico da sarcoidose, incluindo outras lesões cutâneas. As úlceras podem-se desenvolver na mucosa oral, assemelhando-se, quando únicas, a neoplasias malignas e, quando múltiplas, a lesões herpéticas ou estomatite aftosa.

Sarcoidose hipopigmentada – afecta quase exclusivamente doentes melanodérmicos. As lesões manifestam-se

Tabela 1 - Apresentações extra-pulmonares e extra-cutâneas mais frequentes por órgão/sistema.

ÓRGÃO / SISTEMA	TIPO DE ENVOLVIMENTO
Neurológico	Mononeuropatia craniana, disfunção neuroendócrina, encefalopatia focal ou multifocal, mielopatia, hidrocefalo, meningite asséptica, neuropatia periférica
Ocular	Uveíte anterior (mais comum) ou posterior
Tracto respiratório superior	Seios perinasais: Congestão e pólipos nasais, sinusite, anósmia, epistáxis. Laringe: Disfonia, estridor ou insuficiência respiratória aguda
Glândulas exócrinas	Aumento doloroso das glândulas salivares ou parótidas
Glândulas endócrinas	Envolvimento do hipotálamo (com défice na produção das respetivas hormonas) Infiltração tiróide: bócio, nódulo solitário
Sistema cardiovascular	Arritmias, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, valvulopatias Hipertensão pulmonar
Sistema gastrointestinal	Raro (< 1%), estômago é o mais frequente
Sistema urinário	Hipercalcémia, hipercalcúria e nefrolitíase Nefrite intersticial
Sistema reticulo-endotelial	Adenopatias Esplenomegália Hepatomegália/alteração das provas de função hepática
Sistema musculo-esquelético	Quistos ósseos Poliartrite aguda (simétrica) Miosite granulomatosa difusa

Artigo de Revisão

como manchas ou placas pouco infiltradas hipopigmentadas, arredondadas ou ovaladas e bem delimitadas.¹⁷

O eritema nodoso é a manifestação cutânea inespecífica mais comum da sarcoidose. Os doentes apresentam nódulos subcutâneos de superfície eritematosa, predominantemente localizados na região tibial anterior. Manifesta-se em pelo menos 25% dos doentes com sarcoidose, sendo clínica e histologicamente idêntico ao eritema nodoso secundário a outras causas.²⁶ O eritema nodoso ocorre habitualmente na fase aguda da doença e associa-se a prognóstico favorável.²⁹ Outras formas inespecíficas incluem: eritema multiforme, prurigo, síndrome de Sweet, calcinose cutânea e hipocratismo digital.

As restantes manifestações extratorácicas estão resumidas na Tabela 1.

Alguns quadros específicos são descritos associados à sarcoidose como a síndrome de Löfgren, que consiste na combinação de eritema nodoso, adenopatias hilares, poliartralgia migratória e febre. A presença de todas as características tem especificidade de 95% para o diagnóstico de sarcoidose e associa-se a prognóstico favorável e a remissão espontânea.²⁷ A síndrome de Heerfordt-Waldenström, também associada à sarcoidose, cursa com febre, aumento da parótida, uveíte anterior e parésia facial.²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sarcoidose baseia-se na presença de manifestações clínicas e imagiológicas compatíveis, evidência histológica de granulomas não caseosos e exclusão de outras doenças granulomatosas.

Todos os doentes com diagnóstico suspeito de sarcoidose devem ser submetidos a uma avaliação clínica, que inclua uma história clínica e exame físico completos. A avaliação clínica tem por objectivo colher informação clínica que suporte o diagnóstico de sarcoidose e exclua outros diagnósticos alternativos, caracterizar a gravidade do envolvimento pulmonar e identificar envolvimento extra-pulmonar.

A par da avaliação clínica, vários exames complementares podem ser realizados nos doentes com a hipótese diagnóstica de sarcoidose:

Avaliação analítica – As alterações que se observam habitualmente na avaliação analítica incluem: anemia (anemia de doença crónica), leucopenia e, mais raramente, eosinofilia ou trombocitopenia; elevação da velocidade de sedimentação e proteína C reativa (PCR), hipercalcémia e hipercalcúria; elevação de fosfatase alcalina (sugerindo envolvimento hepático); hipergamaglobulinémia e fator reumatóide positivo. Sugere-se a realização de prova de tuberculina (teste de Mantoux) ou análise de libertação do interferão-gama (IGRA) para exclusão de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*.

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é produzida pelas células epitelióides do granuloma sarcóide.²⁸ O nível sérico da ECA está elevado em cerca de 75 % dos doentes com sarcoidose não-tratados.²⁹ No entanto, o valor da ECA para o diagnóstico de sarcoidose é limitado, face à sua baixa sensibilidade e insuficiente especificidade.^{29,30} Neste sentido o nível

sérico da ECA não deve ser utilizado isoladamente para confirmar ou excluir o diagnóstico de sarcoidose. Adicionalmente, o nível sérico da ECA não se correlaciona com a gravidade da doença.³¹ A corticoterapia apresenta um efeito independente nos níveis da ECA, tornando as suas avaliações seriadas de valor limitado nos doentes corticotratados.^{32,33}

O teste de Kveim consiste num teste cutâneo intra-dérmico (semelhante ao teste da tuberculina), o qual utiliza uma suspensão homogeneizada de células do baço, fígado ou ganglionares, extraídas de doente com sarcoidose (o reagente de Kveim-Siltzbach), de modo a desencadear uma resposta granulomatosa sarcóide, aproximadamente após 3 semanas. A sua utilização é limitada, uma vez que o reagente não está comercialmente disponível e é positivo em apenas 80% das formas agudas da doença, diminuindo a sua positividade com a evolução para a forma crónica.³⁴

Telerradiografia de tórax – É o exame imagiológico mais comumente utilizado na avaliação da sarcoidose pulmonar. Todos os doentes avaliados com o diagnóstico provável de sarcoidose devem realizar uma telerradiografia de tórax. Em 1961, Scadding propôs um sistema de estadiamento radiológico³⁵, que foi posteriormente modificado. O atual sistema de estadiamento radiológico inclui: Estádio 0 – sem adenopatias ou infiltrados; estágio I – adenopatias hilares bilaterais; estágio II – adenopatias hilares e infiltrados pulmonares; estágio III – infiltrados pulmonares apenas; estágio IV – fibrose pulmonar.³⁶

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) – A TCAR apresenta uma maior sensibilidade do que a telerradiografia de tórax, permitindo uma melhor caracterização das estruturas e identificação de possíveis complicações. A TCAR tipicamente revela alterações do parênquima pulmonar com predominância pelos andares médio e superior. As alterações habitualmente observadas são: adenopatias mediastínicas, estreitamento irregular dos ramos broncovasculares, nódulos junto aos vasos, às regiões brônquicas ou subpleurais, estreitamento das paredes brônquicas, opacificação em “vidro despolido”, consolidação nodular, ocasionalmente com cavitação, quistos, bandas parenquimatosas e fibrose com distorção da arquitectura pulmonar e bronquiectasias de tracção.

Cintigrafia com gálio-67 – Não está recomendada para avaliação de rotina na sarcoidose, uma vez que não é específica e um resultado negativo não exclui o diagnóstico.³⁷ A sua utilização pode ser útil no diagnóstico quando os resultados mostram os sinais de “panda” ou “lambda”. A cintigrafia produz o sinal de “panda” pelo padrão de captação quando há comprometimento do parênquima pulmonar, lacrimal e das glândulas parótidas.³⁸ O sinal de “lambda” corresponde ao padrão observado quando há acometimento hilar bilateral e dos gânglios paratraqueais direitos.³⁹

Tomografia por Emissão de Positrões com flúor-18-fluorodeoxiglicose (PET FDG-18F) – A sua utilização para avaliação diagnóstica de rotina não é recomendada, pois trata-se de um exame dispendioso e que não permite estabelecer o diagnóstico definitivo de sarcoidose, uma vez que um resultado positivo pode ser consequência de uma condição

inflamatória alternativa ou malignidade. Pode ser útil na identificação de potenciais locais acessíveis para a realização de biópsia⁴⁰ e na sugestão da presença de doença em órgãos relativamente inacessíveis (como cérebro e coração).³⁶

Avaliação funcional respiratória – permite avaliar a gravidade do envolvimento pulmonar e monitorizar a evolução da doença, com avaliações sequenciais. As provas de função respiratória caracteristicamente revelam um padrão ventilatório restritivo, com redução na capacidade vital forçada (FVC) e no volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV₁), habitualmente associado a uma diminuição na capacidade de difusão no monóxido de carbono. Pelo menos 50% dos doentes apresentam concomitantemente um padrão ventilatório obstrutivo, com redução no rácio FEV₁/FVC.⁴¹

Broncofibroscopia – permite a colheita de lavado broncoalveolar (LBA) e a realização de biópsias endobrônquica e/ou transbrônquica, de particular interesse como método minimamente invasivo. O LBA demonstra habitualmente uma redução do número de células CD8, uma elevação do rácio CD4/CD8 e uma elevação do número de células T activadas, células CD4, imunoglobulinas e células IgG-secretoras.⁴² O LBA é particularmente importante para a exclusão de diagnósticos alternativos, nomeadamente infecções ou neoplasias. A tríade constituída por: Rácio CD4/CD8 > 4:1, percentagem linfocitária ≥ 16% e a demonstração de granulomas não caseosos na biópsia transbrônquica, foi considerada como o teste mais específico para o diagnóstico de sarcoidose, com um valor preditivo positivo de 81% na distinção de sarcoidose de outras patologias. A identificação do D-dímero no LBA é também sugestivo do diagnóstico de sarcoidose. A biópsia transbrônquica tem um rendimento relativamente elevado (50 – 75%) nos doentes com diagnóstico suspeito de sarcoidose pela presença de adenopatias hilares ou alterações parenquimatosas pulmonares.⁴³ As biópsias endobrônquicas são frequentemente positivas e devem ser realizadas preferencialmente em mucosa hiperemiada.⁴⁴ A realização de biópsia endobrônquica concomitante com biópsia transbrônquica aumenta o rendimento diagnóstico.⁴⁵

AVALIAÇÃO INICIAL DO ENVOLVIMENTO SISTÊMICO

Os doentes, após a confirmação do diagnóstico de sarcoidose, devem realizar uma avaliação para exclusão de doença sistémica. Neste sentido, a seguinte avaliação deve ser realizada: História clínica e exame físico detalhados, avaliação analítica (incluindo hemograma completo, calcémia, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, ECA e sedimento urinário), radiografia de tórax, testes de função pulmonar, ECG, teste de tuberculina ou IGRA e avaliação oftalmológica.^{5,46} De acordo com a presença ou ausência de alterações nesta avaliação, exames adicionais podem ser solicitados para complementar o estudo inicial.

TRATAMENTO

O tratamento da sarcoidose tem, como objectivos, a prevenção e controlo da deterioração orgânica, o alívio sintomático e a melhoria da qualidade de vida. A maioria

dos doentes com sarcoidose não tem indicação para tratamento, devendo a decisão de tratar reflectir sobre o risco da toxicidade do tratamento contra o potencial benefício do mesmo.¹⁴ Deve-se instituir terapêutica a todos os doentes sintomáticos e/ou com evidência de deterioração funcional e radiológica, bem como aos doentes assintomáticos com envolvimento ocular, neurológico, cardíaco ou renal ou com hipercalcémia. Para as lesões cutâneas, a possibilidade de desfiguração é indicação para o tratamento, melhorando a qualidade de vida dos doentes.^{2,8}

Os corticosteroides são considerados o tratamento de primeira linha para a sarcoidose. Terapêuticas alternativas com anti-maláricos, imunossuppressores e agentes citotóxicos também têm vindo a ser utilizados no tratamento da sarcoidose.

Corticosteróides – reduzem a inflamação sistémica na maioria dos doentes e, por conseguinte, podem retardar ou prevenir a lesão de órgão. Corticóides tópicos ou injeções intra-lesionais podem ser utilizados no envolvimento cutâneo. O tratamento sistémico de sarcoidose cutânea está reservado para os casos de doença desfigurante, disseminada ou refratária ao tratamento tópico.⁴⁷ Colírios podem ser utilizados no tratamento da uveíte e corticóides inalados em situações de reactividade brônquica. A dose utilizada de prednisolona é variável, contudo as doses de 20 a 40 mg têm sido recomendadas.⁴⁷ Sugere-se uma avaliação de resposta ao tratamento após 1 a 3 meses. Na presença de resposta ao tratamento, a dose de prednisolona deve ser reduzida para 5 a 15 mg por dia, para um tratamento adicional de 9 a 12 meses. A ausência de resposta ao tratamento após 3 meses ocorre nos casos de fibrose irreversível, de não-aderência ao tratamento ou em casos de dose inadequada de prednisolona.¹⁴

Hidroxicloroquina – é um anti-malárico, sobretudo eficaz no tratamento de lesões cutâneas, manifestações articulares e hipercalcémia. Os doentes sob hidroxicloroquina devem ser submetidos a avaliação oftalmológica a cada 6-12 meses, para exclusão de toxicidade macular. A **cloroquina** é outro agente anti-malárico utilizado na sarcoidose pulmonar e cutânea, cujo uso tem sido limitado pela sua maior incidência de toxicidade, sobretudo ocular e gastrointestinal.

Metotrexato – é comumente utilizado como terapêutica “poupadora” de corticosteroide. Pode ser administrado por via oral ou subcutânea, isoladamente ou em terapia conjunta (com corticóides). Recomenda-se avaliação analítica com hemograma e provas de função renal e hepática a cada 1-3 meses. Visto que o metotrexato tem eliminação renal, pode ser necessário ajuste de dose, ou terapêutica alternativa, em doentes insuficientes renais, com taxa de filtração glomerular <50mL/min. Os doentes devem fazer concomitantemente suplementação com ácido fólico, de modo a reduzir a toxicidade.

Azatioprina – tem sido utilizado como tratamento de segunda linha na sarcoidose, sobretudo como “poupador” de corticoide.⁴⁸ A sua eficácia parece ser semelhante à do metotrexato. Deve ser considerada nas situações em que o metotrexato está contraindicado, nomeadamente na insuficiência renal ou hepática. A toxicidade mais frequentemente associada tem sido a leucopenia e a toxicidade gastrointestinal.

Artigo de Revisão

Recomenda-se a monitorização analítica de hemograma e provas de função hepática e renal a cada 1 a 3 meses.

Ciclofosfamida – utilizada em casos de sarcoidose refractária a outras terapêuticas, sobretudo no envolvimento neurológico.⁴⁹ Como agente citotóxico, associa-se um risco elevado para malignidade, sobretudo neoplasia da bexiga. O risco tem sido maior em casos de regime oral diário e parece diminuir quando o tratamento é feito em regime endovenoso intermitente.⁵⁰ Recomenda-se monitorização analítica (hemograma, funções hepática e renal) a cada 1 a 3 meses e sedimento urinário mensalmente.

Infliximab – tem sido também utilizado na sarcoidose refractária à terapêutica de primeira linha, particularmente no envolvimento cutâneo.⁵¹ Tem-se mostrado como tratamento eficaz em doentes com manifestações sistémicas como lúpus pernio, uveíte, sarcoidose hepática ou neurológica.

Adalimumab – poucos estudos têm demonstrado a sua eficácia. No entanto, pelo menos um estudo, demonstrou que o tratamento com adalimumab pode reduzir a actividade da doença, como foi aferido por PET-FDG.⁵² Foi também utilizado com sucesso em doentes com uveíte crónica não-infecciosa.⁵³ Deve ser considerado em doentes que foram tratados com sucesso com infliximab, mas que desenvolveram anticorpos.

Pentoxifilina – tem sido utilizada como “poupador” de corticoides em alguns casos de sarcoidose pulmonar.

Derivados das tetraciclina (doxiciclina e minociclina) – já foram utilizados no tratamento da sarcoidose cutânea com resultados positivos.⁵⁴

PROGNÓSTICO

A sarcoidose apresenta geralmente um prognóstico favorável, com progressão para resolução espontânea, em cerca de 60% dos doentes, dentro de 10 anos após o diagnóstico. No entanto, alguns doentes podem evoluir para a cronicidade, com uma mortalidade associada <5%. A mortalidade resulta habitualmente da fibrose pulmonar, com insuficiência respiratória ou do envolvimento cardíaco ou neurológico.¹⁴ Os factores de risco de progressão para a cronicidade são: raça negra, idade superior a 40 anos, lúpus pernio, envolvimento cutâneo extenso, envolvimento da mucosa nasal, uveíte crónica, hipercalemia crónica, nefrocalcinose, lesões ósseas, ECA muito elevada, alterações no LBA (CD4/CD8>3,5 e linfocitose 28%), neurosarcoidose e envolvimento cardíaco.⁵⁵

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 234-41.
2. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 725-43.
3. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA.* 2003; 289: 3300-03.
4. Baughman RP, Lower EE, bu Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-18.
5. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1224-34.
6. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of Sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008; 31: 372.
7. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossmann MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiological study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:1324-30.
8. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2005; 89: 817-28.
9. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy.* 2005; 60: 565-82.
10. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med.* 2005;201:755-6.
11. Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet.* 2008; 73: 401-12.
12. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, Van Houte AJ, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 406-1.
13. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12:71-6.
14. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2153-65.
15. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol.* 2007; 24: 150-61.
16. Myers JL, Tazelaar HD. Challenges in pulmonary fibrosis: 6-Problematic granulomatous lung disease. *Thorax* 2008; 63: 78-84.
17. Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol.* 1986; 4: 35-45.
18. Katta R. Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician.* 2002; 65:1581-4.
19. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol.* 2007; 25:276-87.
20. Yanardag, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med.* 2003; 97: 978-82.
21. Leonard AL. A case of sarcoidosis mimicking rhinophyma. *J Drugs Dermatol.* 2003; 2: 333-4.
22. Mangas C, Fernández-Figueras MT, Fité E, Fernández-Chico N, Sàbat M, Ferrándiz C. Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous

- sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 2006; 33: 772-7.
23. Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 249-53.
 24. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest.* 2009; 136: 583-96.
 25. Albertini JG, Tyler W, Miller OF. Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 215-21.
 26. Lynch PJ, Sams WM Jr. Principles and practice of dermatology. New York:Churchill Livingstone;1996.
 27. O'Regan A, Berman JS. Sarcoidosis. *Ann Intern Med.* 2012; 156: ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-5, ITC5-6, ITC5-7, ITC5-8, ITC5-9, ITC5-10, ITC5-11, ITC5-12, ITC5-13, ITC5-14, ITC5-15; quiz ITC5-16.
 28. Silverstein E, Pertschuk LP, Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 6646-8.
 29. Studdy Pr, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis- its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 1989; 26: 13-8.
 30. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 521-30.
 31. Pietinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000; 17:158-66.
 32. Gronhagen-Riska C, Selroos O, Niemisto M. Angiotensin converting enzyme. V. Serum levels as monitors of disease activity in corticosteroid-treated sarcoidosis. *Eur J Respir Dis.* 1980; 61: 113-22.
 33. Baughman RP, Ploysongsang Y, Roberts RD, Srivastava L. Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 631-3.
 34. Deremee RA. Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 177-81.
 35. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ.* 1961; 4: 1165-72.
 36. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 573-81.
 37. Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung.* 1987; 165: 371.
 38. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations in various organs. *Radiographics.* 2004; 24: 87-104.
 39. Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, Teague SD, Knox KS. Sarcoidosis. Part I: pulmonar manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 448-51.
 40. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest.* 2007; 132: 1949-53.
 41. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1885-9.
 42. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 1004-14.
 43. de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax.* 2009; 64: 436-9.
 44. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zeland and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63 Suppl 5:v1-58.
 45. Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, Sternberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med.* 1991; 85: 229-34.
 46. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 719.e1-10.
 47. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 69-83.
 48. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999 14: 1117-22.
 49. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004; 3: 397-407.
 50. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003; 124: 2023-6.
 51. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005; 127:1064-71.
 52. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF- α inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J.* 2012; 6: 238-47.
 53. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250:713-20.
 54. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 69-73.
 55. Wasfi Y, Rose C, Murphy J, Silveira L, Grutters J, Inoue Y, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest.* 2006; 129: 1234-45.

- **PERFIL DE SEGURANÇA COMPROVADO⁽¹⁾**
- **RÁPIDO ALÍVIO DE SINTOMAS⁽²⁾**
- **SIMPLIFICA O TRATAMENTO^(3,4)**
- **APLICAÇÃO UMA VEZ AO DIA⁽⁵⁾**

❖ **CRiado PARA VIVER A VIDA com psoríase**

Uma solução simples⁽³⁾

LEO[®]

Referências: 1. Kragballe K. Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 May;26 Suppl 2:10-21. 2. Adaptado de: Sticherling M, Eicke C, Anger T. Practicality of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet[®] Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. JDDG J German Soc Dermatol 2013; (Published online 25-02-2013 doi: 10.1111/ddg.12029); 8 p. 3. Lambert J, Hol CW, Vink J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: 4- and 12-week interim results from the PRO-long study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Feb 17. 4. Puig L, et al. Adherencia y satisfacción del paciente y características organolépticas y de uso de los tratamientos tópicos utilizados para la psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.12.006>. 5. Daivobet[®] GEL RCM jan2015.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nome do Medicamento Daivobet[®] 50 microgramas/0,5 mg/g gel **Composição Qualitativa e Quantitativa** Um grama de gel contém 50 microgramas de calcipotriol (sob a forma mono-hidratada) e 0,5 mg de betametasona (sob a forma de dipropionato). Excipiente com efeito conhecido: Butil-hidroxitolueno (E321) 160 microgramas/g gel. **Forma Farmacéutica** Gel. Gel quase transparente, incolor a ligeiramente esbranquiçado. **Indicações terapêuticas** Tratamento tópico da psoríase do couro cabeludo em adultos. Tratamento tópico da psoríase vulgaris em placas, ligeira a moderada, noutras zonas do corpo que não o couro cabeludo em adultos. **Posologia e modo de administração** **Posologia** O Daivobet[®] gel deve ser aplicado nas áreas afetadas uma vez por dia. O período recomendado para duração do tratamento é de 4 semanas para o couro cabeludo e 8 semanas para outras áreas do corpo. Se for necessário continuar ou recomeçar o tratamento após este período, o tratamento deverá ser iniciado após revisão médica e sob supervisão médica regular. Quando utilizar medicamentos que contenham calcipotriol, a dose máxima diária não deverá exceder 15 g. A área da superfície corporal tratada com um medicamento que contenha calcipotriol não deverá exceder 30%. **Se usado no couro cabeludo** Todas as áreas afetadas do couro cabeludo podem ser tratadas com Daivobet[®] gel. Geralmente, a aplicação de 1 a 4 g por dia é suficiente para o tratamento do couro cabeludo (4 g correspondem a uma colher de chá). **Populações especiais** **Disfunção renal e hepática** A segurança e eficácia do Daivobet[®] gel em doentes com insuficiência renal grave ou perturbações hepáticas graves não foram estabelecidas. **População pediátrica** A segurança e eficácia do Daivobet[®] gel em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados actualmente disponíveis de crianças, com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos de idade, são descritos na secção 4.8 e 5.1 do RCM, embora não seja possível recomendar uma posologia. **Modo de administração** O frasco deverá ser agitado antes de usar e o Daivobet[®] gel deverá ser aplicado na área afetada. O Daivobet[®] gel não deverá ser aplicado diretamente no rosto ou olhos. As mãos devem ser lavadas após a utilização. De forma a atingir um efeito ótimo, não é recomendado tomar banho ou lavar o cabelo, no caso da aplicação ser no couro cabeludo, imediatamente após a aplicação do Daivobet[®] gel. O Daivobet[®] gel deve permanecer na pele durante a noite ou durante o dia. **Contraindicações** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. O Daivobet[®] está contraindicado na psoríase eritrodérmica, exfoliativa e pustular. Devido à presença do calcipotriol, o Daivobet[®] gel está contraindicado em doentes com distúrbios do metabolismo do cálcio. Devido à presença do corticosteroide, o Daivobet[®] está contraindicado nas seguintes situações: lesões na pele originadas por vírus (ex. herpes ou varicela), infeções da pele bacterianas ou fúngicas, infeções parasitárias, manifestações da pele relacionadas com tuberculose, dermatite perioral, atrofia da pele, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgaris, acne rosácea, rosácea, úlceras e feridas. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Efeitos no sistema endócrino** O Daivobet[®] gel contém um esteroide potente do grupo III e deve ser evitado o tratamento concomitante com outros esteróides. A aplicação sob pensos oclusivos deve ser evitada, uma vez que aumenta a absorção sistémica de corticosteróides. A aplicação em áreas extensas de pele lesada, membranas mucosas ou em pregas cutâneas deve ser evitada. **Efeitos no metabolismo do cálcio** Devido ao conteúdo em calcipotriol, pode ocorrer hipercalcemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. O risco de hipercalcemia é mínimo quando as recomendações relativas à utilização do calcipotriol são adotadas. **Reações adversas locais** O Daivobet[®] contém um esteroide potente do grupo III pelo que deve ser evitado o tratamento concomitante com outros esteróides na mesma área. A pele do rosto e genitais é muito sensível aos corticosteróides. Este medicamento não deve ser utilizado nestas áreas. As mãos devem ser lavadas após cada aplicação para evitar a transferência acidental para estas áreas. **Infeções concomitantes da pele** Quando as lesões se tomam secundariamente infetadas, devem ser tratadas por meio de terapêutica antimicrobiana. Contudo, se a infeção piorar, o tratamento com corticosteróides deve ser interrompido. **Interrupção do tratamento** Quando se trata a psoríase com corticosteróides tópicos poderá existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada ou de efeito rebound quando o tratamento for interrompido. Desta forma, a supervisão médica deverá continuar no período pós-tratamento. **Uso prolongado** No tratamento de longo prazo com corticosteróides existe um risco acrescido de reações adversas locais e sistémicas. O tratamento deverá ser interrompido em caso de reações adversas relacionadas com o uso prolongado de corticosteróides. **Reações adversas aos excipientes** O Daivobet[®] gel contém butil-hidroxitolueno (E321) como excipiente, o qual pode causar reações cutâneas locais (ex: dermatite de contacto), ou irritação ocular e das membranas mucosas. **Fertilidade, gravidez e aleitamento** **Gravidez** Durante a gravidez, o Daivobet[®] deve apenas ser utilizado quando o potencial benefício justifique o potencial risco. **Amamentação** Deverá ser encarada com precaução a prescrição de Daivobet[®] a mulheres que estão a amamentar. **Fertilidade** Estudos em ratos, com doses orais de calcipotriol ou dipropionato de betametasona, demonstraram não haver compromisso da fertilidade masculina ou feminina. **Efeitos indesejáveis** A estimativa da frequência de reações adversas baseia-se numa análise de dados de estudos clínicos, incluindo estudos de segurança pós-autorização e notificação espontânea. A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é prurido. As reações adversas encontram-se enumeradas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e as reações adversas individuais estão listadas começando pelas mais frequentemente relatadas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade. Muito frequentes $\geq 1/10$, Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, Muito raras $< 1/10.000$. **Infeções e infestações** **Pouco frequentes:** Infeção cutânea (foram relatadas infeções cutâneas, incluindo infeções cutâneas bacterianas, fúngicas e virais.) e foliculite. **Doenças do sistema imunitário** **Raras:** Hipersensibilidade **Afeções oculares** **Pouco frequentes:** Irritação ocular. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** **Frequentes:** Prurido. **Pouco frequentes:** Exacerbação da psoríase, dermatite, eritema, erupção cutânea (foram relatados vários tipos de erupção cutânea, como erupção cutânea eritematosa e pustular), acne, sensação de queimadura na pele, irritação cutânea e pele seca. **Raras:** Estrias cutâneas e esfoliação cutânea. **Perturbações gerais e alterações no local de administração** **Pouco frequentes:** Dor no local de aplicação (ardor no local de aplicação está incluído na dor no local de aplicação). **Raras:** Efeito rebound. Considera-se que as seguintes reações adversas estão relacionadas com as classes farmacológicas do calcipotriol e betametasona, respetivamente: **Calcipotriol** As reações adversas incluem reação no local da aplicação, prurido, irritação da pele, sensação de queimadura e picada, pele seca, eritema, erupção cutânea, dermatite, eczema, agravamento da psoríase, reações de fotossensibilidade e hipersensibilidade, incluindo casos raros de angioedema e edema facial. Os efeitos sistémicos após a utilização tópica podem aparecer muito raramente, causando hipercalcemia ou hipercalcúria. **Betametasona (sob a forma de dipropionato)** Podem ocorrer reações adversas locais após o uso tópico, especialmente durante aplicação prolongada, incluindo atrofia da pele, telangiectasia, estrias, foliculite, hipertricose, dermatite perioral, dermatite de contacto alérgica, despigmentação e milia coloidal. No tratamento da psoríase com corticosteróides tópicos pode existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada. As reações sistémicas devido à utilização tópica de corticosteróides são raras em adultos, contudo podem ser graves. Pode ocorrer supressão da glândula suprarrenal, cataratas, infeções, impacto no controlo metabólico da diabetes mellitus e aumento da pressão intraocular, especialmente após tratamento prolongado. As reações sistémicas ocorrem mais frequentemente quando Daivobet[®] é aplicado sob oclusão (plástico, dobras da pele), quando aplicado em grandes extensões e durante tratamento prolongado. **População pediátrica** Não foram observados novos eventos adversos nem novas reações adversas em 109 adolescentes, com idades compreendidas entre os 12 e 17 anos de idade, com psoríase do couro cabeludo e tratados com Daivobet[®] gel durante 8 semanas. No entanto, devido à dimensão dos estudos não podem ser retiradas conclusões relativamente ao perfil de segurança do Daivobet[®] gel em adolescentes, em comparação com adultos. **Titular da AIM** LEO Pharma A/S, Industriparken 55 DK-2750 Ballerup, Dinamarca. **Data da revisão do texto** 01/2015 **Medicamento sujeito a receita médica** Comparticipado no escalão A (90%), quando mencionada a Lei n.º 6/2010. Para mais informações deverá contactar o representante do Titular da AIM em Portugal: LEO Farmacéuticos, Lda. (Linha de Informação/Farmacovigilância - Telef: 217110760).

Omalizumab no Tratamento do Penfigóide Bolhoso - O Estado da Arte

Pedro Mendes-Bastos¹, Daniela Cunha², Jorge Cardoso³

¹Interno de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral e Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of the Department of Dermatology, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Assistiu-se recentemente a um avanço significativo no conhecimento da fisiopatologia do penfigóide bolhoso, tendo sido demonstrado o papel patogénico dos auto-anticorpos anti-BP180 do subtipo IgE. O presente trabalho pretende explicitar os mecanismos patogénicos dos auto-anticorpos IgE no penfigóide bolhoso e discutir os dados publicados relativos à utilização clínica de omalizumab no seu tratamento. **Material e Métodos:** Revisão de artigos em revistas com indexação na Medline/PubMed usando como termos de pesquisa “omalizumab bullous pemphigoid”. **Resultados:** São revistas e discutidas 9 publicações, bem como artigos relacionados, quando considerado pertinente. Na maioria dos casos, o omalizumab revelou-se um fármaco eficaz em seguro, sendo utilizado mais frequentemente como adjuvante a outras terapêuticas imunossupressoras. O papel de biomarcadores como IgE total ou contagem de eosinófilos na seleção de doentes ou monitorização do tratamento é ainda desconhecido. **Conclusões:** A utilização de omalizumab no tratamento do penfigóide bolhoso é sustentada pela patogenicidade conhecida dos auto-anticorpos IgE específicos. A experiência clínica publicada é escassa, apontando o omalizumab como uma opção segura e eficaz no penfigóide bolhoso resistente à corticoterapia/imunossupressão. Por não condicionar imunossupressão, poderá constituir uma opção valiosa no tratamento do penfigóide bolhoso. São necessários estudos prospetivos aleatorizados, particularmente se comparativos com prednisolona oral em monoterapia.

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos Anti-idiotípicos; Anticorpos Monoclonais Humanizados; Imunoglobulina E; Penfigóide Bolhoso; Omalizumab.

Omalizumab in the Treatment of Bullous Pemphigoid - State of the Art

ABSTRACT – Introduction: There has been a significant advance in the understanding of the pathophysiology of bullous pemphigoid, particularly after demonstrating a pathogenic role for anti-BP180 IgE autoantibodies. Omalizumab is a monoclonal antibody that blocks free IgE and, in the last years, several cases of omalizumab-treated bullous pemphigoid have been published. This paper aims to clarify the pathogenic mechanisms of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid and to discuss the clinical use of omalizumab based on the published clinical experience. **Methods:** Review of published articles in Medline/PubMed indexed journals using “bullous pemphigoid omalizumab” as search terms. **Results:** We review and discuss nine publications and related papers, when considered relevant by authors. In most cases, omalizumab seems to be an effective and safe drug in the treatment of bullous pemphigoid, being used more often as adjunct to other immunosuppressive agents. The role of biomarkers such as total IgE and eosinophil count in the selection of patients or treatment monitoring is still unknown. **Conclusions:** The use of omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid is supported by the thoroughly studied pathogenicity of specific IgE autoantibodies. The published clinical experience is scarce, pointing omalizumab as a safe and effective option in bullous pemphigoid resistant to corticosteroids/immunosuppression. Because it is not an immunosuppressive drug, omalizumab may be a valuable option in the treatment of bullous pemphigoid. Prospective randomized trials are warranted, particularly comparative studies with oral prednisolone in monotherapy.

Correspondência: Dr. Pedro Mendes Bastos.
Serviço de Dermatologia e Venereologia Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos - 1150-314 Lisboa, Portugal
E-mail: pmendesbastos@gmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Outubro/October 2015

Artigo de Revisão

KEY-WORDS – Antibodies, Anti-idiotypic; Antibodies, Monoclonal, Humanized; Immunoglobulin E; Pemphigoid, Bullous; Omalizumab.

INTRODUÇÃO

O penfigóide bolhoso (PB) é uma doença auto-imune adquirida específica de órgão na qual a perda de integridade da junção dermo-epidérmica resulta na formação de bolhas e erosões. Esta doença é mais frequente nos idosos, sem predominância étnica, racial ou de gênero. O quadro clínico caracteriza-se inicialmente pela presença de prurido e placas urticariformes; posteriormente verifica-se o surgimento de bolhas tensas preenchidas por líquido seroso ou sero-hemático que originam erosões após a sua rutura.

Jordan *et al* demonstraram pela primeira vez em biópsias cutâneas de PB a deposição de IgG e complemento (C3) na membrana basal, bem como a presença de autoanticorpos anti-membrana basal no soro de indivíduos com doença ativa.¹ Os principais auto-antígenos alvo destes auto-anticorpos são o colagénio tipo XVII (também denominado COL17, BP180 ou BPAG2) e a proteína BP230. Ambos são componentes dos hemidesmosomas, o primeiro transmembranar e o segundo intracitoplasmático.² Os anticorpos IgG dirigidos ao BP180, mais especificamente ao componente extracelular justa-membranoso NC16A, são encarados como os principais auto-anticorpos efetores nesta doença, sendo capazes de induzir separação dermo-epidérmica em modelos animais.^{3,4} Na fisiopatologia do PB, a ligação destas IgG ao BP180 expresso pelos queratinócitos da camada basal leva à ativação do complemento, recrutamento de células inflamatórias e libertação de proteases.^{5,6} Ocorre também internalização celular do BP180 mediada pela IgG anti-BP180 na superfície do queratinócito, com diminuição da coesão celular.⁷ A desgranulação de mastócitos na derme é o evento celular mais precocemente identificável na formação da lesão cutânea, seguido de infiltração por linfócitos e posteriormente influxo de eosinófilos e neutrófilos.^{5,6} O enfraquecimento da junção dermo-epidérmica e a formação de bolhas tensas dependerá desta cascata inflamatória de génese autoimune.⁷

As funções das imunoglobulinas da classe IgE na imunidade contra parasitas e respostas de hipersensibilidade tipo I são sobejamente conhecidas.^{8,9} Classicamente, é atribuído um papel preponderante aos auto-anticorpos IgG na fisiopatologia do PB. Contudo, a importância de auto-anticorpos da classe IgE na regulação de fenómenos imunológicos e no desenvolvimento de doença autoimune tem sido destacada nos últimos anos,⁸ nomeadamente na síndrome de Sjögren, doença de Graves, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla e nefrite lúpica.¹¹⁻¹⁵ Enquanto que nestas entidades a patogenicidade dos referidos auto-anticorpos é ainda mal compreendida, a relevância dos auto-anticorpos IgE específicos na patogénese do PB foi já demonstrada e será abordada em seguida.

O presente trabalho tem como objetivos: a) rever os mais recentes avanços no conhecimento da fisiopatologia do PB; b) explicitar os mecanismos patogénicos dos auto-anticorpos IgE no PB; c) discutir os dados publicados relativos à utilização clínica do anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, no tratamento do PB.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa de artigos em revistas com indexação na *Medline/PubMed* escritos em língua portuguesa ou inglesa usando como termos de pesquisa “omalizumab bullous pemphigoid” à data de 01/09/2015. Procedeu-se a uma revisão dos resultados obtidos (11 publicações, 2009-2015). Sempre que considerado relevante pelos autores, foi realizada análise e discussão de outros trabalhos, incluindo os mencionados nas referências bibliográficas dos artigos que resultaram da pesquisa.

RESULTADOS

Auto-anticorpos IgE específicos no PB

No que aos mecanismos patogénicos do PB diz respeito, a ênfase esteve durante várias décadas colocada nos auto-anticorpos IgG, apesar de ser há vários anos conhecida a presença de auto-anticorpos IgE específicos nesta doença. A dificuldade de doseamento de auto-anticorpos IgE (ng/mL) comparativamente com os auto-anticorpos IgG (mg/mL) e o reconhecido papel dos auto-anticorpos IgG em outras doenças auto-imunes provavelmente contribuiu a pouca atenção dispensada ao papel das IgE.¹⁶ À semelhança dos auto-anticorpos IgG anti-BP180, também os auto-anticorpos IgE tinham como alvo, em 90% dos casos, o mesmo domínio extracelular não-colagenoso da proteína BP180, o NC16A.¹⁸⁻²¹ O número de doentes com PB não tratados com níveis séricos elevados de IgE anti-BP180 varia entre 22-79% conforme a técnica laboratorial utilizada.²⁰⁻²⁶

O papel patogénico de auto-anticorpos IgE anti-BP180 foi já demonstrado *in vivo* em dois estudos. No primeiro, em ratinhos “SCID” (*severe combined immunodeficiency*) previamente enxertados com pele humana foram injetadas células de hibridoma produtoras de anticorpos monoclonais do tipo IgE anti-BP180. Os ratinhos desenvolveram títulos elevados de IgE anti-BP180, prurido e placas eritematosas, tendo sido demonstrada histologicamente a presença de bolhas na pele enxertada.²² No segundo estudo, IgE purificada do soro de doentes com PB foi injetada em pele humana previamente enxertada em ratinhos *nude*. Observou-se em 24 h o surgimento de uma placa eritematosa, urticariforme, semelhante à fase inicial do PB e, histologicamente, verificou-se desgranulação de mastócitos, influxo de linfócitos, eosinófilos e neutrófilos e inclusivamente separação dermo-epidérmica.¹⁷ Ao contrário dos estudos de Liu *et al* assentes na transferência passiva de

IgG anti-BP180,^{3,4} foi pela primeira vez reproduzida nestes dois estudos a fase clínica mais precoce do PB. Por outro lado, também em oposição com os estudos anteriores, não se observou clinicamente a formação espontânea de bolha tensa (ocorrendo apenas após fricção mecânica da pele afetada), dado que parece apontar para a participação de outros mediadores neste processo.

Patogenia do PB: a contribuição dos auto-anticorpos IgE

Foram propostos dois mecanismos patogénicos para os auto-anticorpos IgE no PB.

a) Ligação ao receptor *FcεRI* expresso em mastócitos da derme

Numa fase inicial, o PB caracteriza-se clinicamente por prurido e placas urticariformes dispersas. Histologicamente pode observar-se edema da derme e espongiose eosinofílica, eventos antecedidos pela ativação de mastócitos na derme.^{5,6} Foi demonstrado que os mastócitos na derme se encontram revestidos de IgE anti-BP180 e que a sua ativação apenas ocorre após ligação do respectivo antígeno, NC16A. Foi também já demonstrado que o NC16A se encontra disponível na derme (por *shedding* constitucional deste domínio pelos queratinócitos da camada basal). Assim, os mastócitos revestidos por IgE anti-BP180 presentes em pele lesional serão activados após ligação do domínio NC16A, iniciando-se uma cascata inflamatória que inclui libertação de histamina, síntese de proteases e quimiocinas; estes mecanismos levarão ao influxo de eosinófilos e neutrófilos e subsequente enfraquecimento da junção dermo-epidérmica.¹⁶ A eosinofilia no sangue periférico é um achado laboratorial típico nos doentes com PB. A contribuição específica dos eosinófilos para a fisiopatologia do PB está ainda por esclarecer, embora haja evidência que sustente a sua contribuição para a formação de bolhas por libertação de grânulos/proteínas tóxicas (como *eosinophil-cationic protein* e *monocyte-chemoattractant protein*) bem como várias enzimas proteolíticas.²³⁻²⁵ Especula-se que eosinófilos recrutados para a derme e basófilos do sangue periférico possam também sofrer ativação mediada por IgE anti-BP180, uma vez que também estas células possuem receptores *FcRI* na sua superfície.⁷

b) Ligação ao auto-antígeno BP180 presente na junção dermo-epidérmica

Os auto-anticorpos IgE anti-BP180 podem, através da sua região variável, ligar-se directamente ao seu antígeno na junção dermo-epidérmica. Um estudo *in vitro* demonstrou em culturas de queratinócitos humanos que estes auto-anticorpos eram internalizados após a sua ligação ao domínio NC16A, ocorrendo libertação de citocinas pró-inflamatórias IL-5 e IL-8, quimiotáxicas para eosinófilos e neutrófilos, respectivamente; um outro estudo demonstrou uma redução acentuada da presença de hemidesmossomas em culturas de pele humana tratadas com IgE anti-BP180.²⁶ Estes achados são semelhantes aos encontrados em estudos *in vitro* realizados com IgG anti-BP180²⁷⁻³⁰, sugerindo que os auto-anticorpos

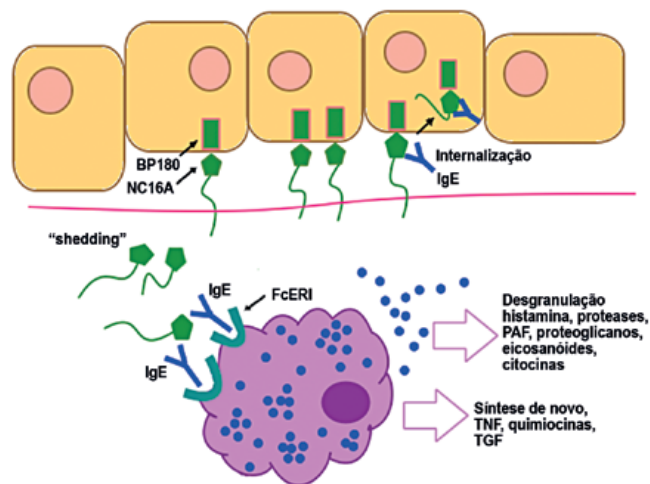


Figura 1 - Os dois mecanismos patogénicos propostos para os auto-anticorpos IgE anti-BP180 no PB. Os auto-anticorpos IgE ligam-se à superfície dos mastócitos cutâneos através do receptor *FcεRI*. O NC16A, domínio antigénico do BP180, encontra-se livre na derme devido a fenómenos de "shedding". A ligação do NC16A livre a estas IgE leva à activação dos mastócitos com desgranulação e síntese de novo de mediadores. É despoletada uma cascata imune, recrutando-se células efectoras adicionais como eosinófilos e neutrófilos, contribuindo para a destruição da zona da membrana basal. As IgE anti-BP180 podem ainda ligar-se directamente ao antígeno alvo (NC16A) nos queratinócitos da camada basal, induzindo a internalização dos complexos imunes formados, com consequente diminuição da força adesiva que caracteriza a junção dermo-epidérmica. Estes dois mecanismos podem contribuir para a inflamação e destruição da região da membrana basal com formação das lesões cutâneas que caracterizam o PB.

da classe IgE possam também contribuir para a inflamação e fragilidade da junção dermo-epidérmica por ligação directa ao seu antígeno específico.¹⁶ A Fig. 1 esquematiza os dois mecanismos patogénicos propostos para os auto-anticorpos IgE BP-180 no PB.

É já claro que IgG e IgE específicos para BP-180 estão frequentemente presentes no soro de doentes com PB, e alguns estudos sugerem que a evolução dos níveis séricos de ambas as classes de imunoglobulinas acompanha a actividade da doença.^{21,20,31} Para além disso, a concentração de IgE total aparenta correlacionar-se com os níveis de IgE anti-BP180 e com a contagem de eosinófilos.³² Um estudo recente constatou que os níveis de IgE anti-BP180 parecem também correlacionar-se com a *bullous pemphigoid disease area index (BPDAI) for erythema*, uma ferramenta proposta recentemente por um painel de peritos para avaliar de forma objetiva a extensão de doença no PB.^{33,34} Segundo Messingham *et al*, o fenótipo clínico do PB provavelmente resulta dos efeitos combinados de ambas as classes de auto-anticorpos e da capacidade de cada um deles regular a inflamação e a ativação de células do sistema imune. Esses autores propõem que a avaliação laboratorial conjunta de ambas as classes na prática clínica possa indicar de forma mais fidedigna a gravidade da doença e orientar a resposta à terapêutica.¹⁶

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Resumo das características clínicas e laboratoriais dos casos publicados de penfigóide bolhoso tratados com omalizumab.

Caso	Idade, sexo, duração da doença	Tratamento prévio	IgE total no início de omalizumab	Contagem de eosinófilos	Esquema terapêutico	Resposta clínica	Tempo total de tratamento com OMZ	Autores
1	70 anos, F, 1 ano	Resistente a PDN + AZA + MIN	222 IU/mL	elevada $3,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	300mg SC q2 sem	Diminuição do prurido e na contagem de bolhas 1 sem após OMZ. Às 16 sem, OMZ foi interrompido (doente assintomática). Permaneceu livre de doença durante 15 sem, verificando-se reagravamento. Realizou 6 novos ciclos de OMZ, com controlo total da dermatose. Passados 5 meses, novo Reagravamento, desta vez refractário a OMZ.	24 semanas	Yu et al ⁵²
2	78 anos, F, 1 ano	Reagravamento na diminuição de PDN + NIA + DOX	1835 IU/mL	não elevada $0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$	300mg SC q6 sem, q8, q6 e depois q4 sem.	Desmame de PDN após 3 meses de OMZ, que foi descontinuado por motivos de seguro de saúde. Subsequente reagravamento, OMZ reinstituído com dose ajustada à evolução clínica. Doente assintomática há 20 meses, mantendo OMZ em monoterapia.	20 semanas	Yu et al ⁵²
3	76 anos, F, 3 anos	Múltiplos reagravamentos na diminuição de PDN	1181 IU/mL	elevada $5,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	375mg SC q4 sem	Desmame de PDN após 2 meses OMZ. Assintomática desde então.	52 semanas	Yu et al ⁵²
4	76 anos, F, 6 meses	Resistente a plasmaferese, CYC, AZA	287 IU/mL	elevada $1,64 \times 10^3/\mu\text{L}$	300mg SC q4 sem	Ausência de prurido e de novas bolhas nas primeiras 24 h. Desmame de PDN e AZA em 2 anos; 3,5 anos após início de OMZ e sob dose de manutenção, recidiva da doença, reinstituindo-se PDN e AZA, como terapêutica adjuvante a OMZ.	168 semanas	Yu et al ⁵²
5	86 anos, F, ND	Resistente a PDN.	2135IU/mL	elevada $1,81 \times 10^3/\mu\text{L}$	375mg SC q2 sem (toma única)	Dias depois da primeira toma, exacerbação de DPOC com hospitalização e d/c de OMZ.	Toma única	Yu et al ⁵²
6	55 anos, F, 7 meses	Reagravamento na diminuição de PDN e depois doença resistente a PDN, AZA e plasmaferese	5821IU/mL	elevada $17,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	375mg SC q2 sem	1 sem após OMZ, ausência de novas bolhas, redução de 30% no BSA e assintomática após 3 semanas. Desmame de PDN e AZA. Após 6 tomas de OMZ, o fármaco foi descontinuado (seguro de saúde) e verificou-se reagravamento.	12 semanas	Yu et al ⁵²
7	28 anos, M, ND	Resistente a PDN + CYC	5000IU/L	ND eosinofilia relativa 47%	300mg SC q? sem (ND)	Assintomático após 13 tomas de OMZ	ND	Yalc et al ⁵⁵
8	5 meses, M, 1 mês	Resistente a PDN + DAP + AZI + pulsos de metilPDN EV	636IU/L	elevada $11,5 \times 10^3/\mu\text{L}$	100mg SC q2 sem (3 meses) e depois 100mg SC q4 sem (4 meses)	Redução das bolhas e erosões nos primeiros dias; assintomático aos 25 dias. OMZ descontinuado após 7 meses por boa resposta clínica e por se encontrar assintomático.	28 semanas	Dufour et al ⁵⁴

M = masculino, F = feminino, ND = não disponível, PDN = prednisolona, AZA = azatioprina, MIN = minociclina, NIA = niacinamida, DOX = doxiciclina, CYC = ciclofosfamida, MMF = micofenolato de mofetil, EV = endovenoso, DAP = dapsona, q = a cada, OMZ = omalizumab, d/c = descontinuado, mtp = monoterapia, sem = semanas, SC = subcutâneo, BSA = body surface area

Omalizumab no tratamento do PB: dos mecanismos patogénicos à prática clínica

Se é verdade que o conhecimento da fisiopatologia das dermatoses bolhosas auto-imunes se desenvolveu significativamente nos últimos anos, é também verdade que o progresso em termos de tratamento foi bastante limitado.

Estudos relativos à utilização clínica de omalizumab em doentes com asma alérgica grave demonstraram que o tratamento rapidamente diminui os níveis circulantes de IgE livres, diminui a expressão do recetor FcεRI na superfície de eosinófilos e basófilos e diminui o número de eosinófilos no sangue periférico.³⁷⁻³⁹ Experiências *in vitro* mostraram que o omalizumab é capaz de induzir a apoptose de eosinófilos e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias por linfócitos T.⁴⁰ Foi também demonstrada uma redução no número de eosinófilos teciduais com o uso crónico de omalizumab na asma e rinite alérgica.^{41,42} Na urticária crónica espontânea (UCE), pensa-se que o principal efeito do omalizumab se prenda com redução de atividade do eixo IgE- FcεRI-mastócito, aumentando assim o limiar de ativação dos mastócitos e reduzindo a sua desgranulação. Esta “estabilidade mastocitária” levará a uma redução da libertação de mediadores farmacológicos e citocinas pró-inflamatórias, com diminuição das manifestações clínicas e grande eficácia no tratamento da UCE.⁴³⁻⁴⁷

Neste contexto, procedeu-se à análise e discussão de todos os casos de doentes com PB tratados com omalizumab publicados na literatura à data desta revisão (*vide* Material e Métodos). Os dados foram compilados na Tabela 1. Os casos 1 a 6 correspondem a doentes tratados num estudo aberto, não controlado, e constituem a maior série de casos publicada.⁴⁴ Os casos 7 e 8 correspondem a doentes tratados individualmente em outros centros.^{46,47} Como particularidades clínicas a salientar, destaque para as co-morbilidades destes doentes (osteoporose para os casos 1, 2 e 3, psicose dos corticoides para o caso 4 e DPOC para o caso 5); todos os doentes eram adultos, à exceção do caso 8.

Laboratorialmente, os parâmetros consistentemente avaliados foram a IgE total prévia ao início de omalizumab e a contagem de eosinófilos no sangue periférico. Todos os casos apresentavam IgE total elevada previamente ao início de omalizumab. Todos os casos à exceção do caso 2 apresentavam eosinofilia periférica absoluta antes do início do tratamento; no caso 7, há referência apenas a eosinofilia relativa, não estando disponível o valor absoluto de contagem de eosinófilos.

Em todos os casos com exceção do 7, é mencionada a utilização do normograma de cálculo de dose de omalizumab criado para a asma (com base no peso do doente e IgE total). Na Tabela 1 são também descritas o esquema terapêutico/posologia utilizados e a evolução clínica de cada caso.

DISCUSSÃO

O PB é uma doença que, na ausência de tratamento, pode evoluir ao longo de vários anos de forma crónico-recidivante.² Feliciani C *et al* publicaram em 2015 um consenso para o tratamento do PB, resultado de uma discussão de peritos em colaboração com o Fórum Europeu de Dermatologia

(European Dermatology Forum) e com a Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia (European Academy of Dermatology and Venereology). Neste, é referido que os três principais objetivos do tratamento devem ser: a) controlar a dermatose, o prurido, e reduzir o risco de recorrência; b) melhorar a qualidade de vida dos doentes; c) evitar efeitos adversos da medicação.⁴⁹ Deste modo, é fundamental a escolha de uma terapêutica primária, tópica ou sistémica, realização de tratamentos locais adequados e o envolvimento de toda uma equipa prestadora de cuidados (dermatologista, médico de família/outros especialistas, enfermeiros, cuidados domiciliários, família, etc.). O tratamento farmacológico baseia-se na utilização de corticosteroides, eventualmente em conjugação com fármacos que possuam um efeito “poupador de corticóides” ou outros fármacos imunomoduladores. Dado o carácter frequentemente crónico do PB, os efeitos adversos do uso destas terapêuticas a longo prazo não é menosprezável, particularmente em populações idosas frequentemente plurimedicadas e com múltiplas comorbilidades. A abordagem terapêutica sugerida neste consenso encontra-se resumida na Tabela 2.⁴⁹

Relativamente aos doentes tratados com omalizumab, realça-se que os casos 1, 4, 5, 6, 7 e 8 se tratavam de PB resistentes à corticoterapia sistémica e os casos 2 e 3 cursavam com recidiva rápida durante o desmame de corticoterapia sistémica. Podemos, assim, afirmar que se tratavam de PB de “difícil tratamento”. Avaliando a resposta clínica, os casos 1, 4, 5, 6 e 8 tiveram uma resposta clínica rápida (dias a semanas) ao omalizumab, havendo referência a diminuição do prurido e das placas eritematosas e à cessação de aparecimento de novas bolhas. Nos casos 2 e 3, o início de omalizumab levou ao controlo da dermatose em 3 e 2 meses, respectivamente. No caso 7 não é possível pela descrição realizada avaliar a rapidez da resposta clínica. Pela análise destes casos, as respostas clínicas ao omalizumab parecem ser globalmente muito rápidas. Se pretendermos avaliar quanto tempo foi necessário para se obter uma resposta completa (doente assintomático) após o início de omalizumab, concluímos que foram 4 meses no caso 1, 3 meses no caso 6 e 1 mês no caso 8. Nos restantes casos, a informação fornecida não permite tirar conclusões. É importante saber que, pela leitura do texto, apenas o caso 1 se trata de uma doente tratada em monoterapia; os casos 2, 4 e 6 foram tratados concomitantemente com a combinação prednisolona+azatioprina e o caso 3 foi tratado concomitantemente com prednisolona, terapêuticas já previamente instituídas às quais foi acrescentado omalizumab. Nos casos 5, 7 e 8, a informação disponibilizada não permite concluir com exactidão acerca da utilização de omalizumab em monoterapia *versus* concomitantemente a outros fármacos.

Qual a duração necessária de tratamento com omalizumab no PB e quando será possível suspender o fármaco? Essas dúvidas são transversais no tratamento do PB, independentemente do fármaco utilizado. No caso da corticoterapia sistémica para o tratamento de PB extenso, as recomendações para o mais baixo risco de recidiva (nível de evidência

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Recomendações para o tratamento do penfigóide bolhoso segundo o consenso conjunto European Dermatology Forum/European Academy of Dermatology and Venereology (2015)⁴⁹

DOENÇA LOCALIZADA/LIMITADA COM ACTIVIDADE MODERADA
<p>Primeira escolha:</p> <ul style="list-style-type: none">• Corticosteróides tópicos do grupo 1 em todo o tegumento, excepto a face (1, validada)• Corticosteróides tópicos do grupo 1 apenas em pele lesional (3, não validada) <p>Segunda escolha:</p> <ul style="list-style-type: none">• Corticosteróides orais (1, validada para prednisolona)• Tetraciclina + nicotinamida (2, não validada)• Dapsona, sulfonamidas (3, não validada)• Imunomoduladores tópicos (ex: tacrolimus) (4, não validada)
DOENÇA GENERALIZADA
<p>Primeira escolha, terapêutica primária</p> <ul style="list-style-type: none">• Corticosteróides tópicos do grupo 1 em todo o tegumento, excepto a face (1, validada)• Corticosteróides orais (1, validada para prednisolona) <p>Segunda escolha, terapêutica adjuvante (combinação ou introdução posterior de)</p> <ul style="list-style-type: none">• Azatioprina (1, não validada)• Micofenolato de mofetil (1, não validada)• Tetraciclina + nicotinamida (2, não validada)• Metotrexato (3, não validada)• Clorambucil (3, não validada) <p>Terceira escolha, terapêutica adjuvante (combinação ou introdução posterior de)</p> <ul style="list-style-type: none">• Rituximab (4, não validada)• Omalizumab (4, não validada)• Imunoglobulinas intravenosas (3, não validada)• Imunoabsorção (4, não validada)• Plasmaferese (1, não validada)• Ciclofosfamida (3, não validada)

Chave de qualidade de evidência: (1) estudo prospetivo aleatorizado multicêntrico ou de um único centro. Se a intervenção demonstrou ser eficaz e não foi contrariada por outros estudos, o seu uso é considerado validado; (2) estudo prospetivo aleatorizado de um único centro (se considerado de baixa qualidade metodológica), estudo multicêntrico retrospectivo; (3) série de casos, estudo retrospectivo de um único centro; (4) relatos de casos; (5) opinião de peritos.

1, validada) apontam para uma duração total de 12 meses de tratamento (4 meses de “fase de consolidação” e 8 meses de “fase de manutenção”).⁴⁹⁻⁵¹ Quanto à utilização de outros fármacos sistémicos em doentes com PB, não existe evidência que sustente recomendações quanto a doses ou duração de tratamento.⁴⁹ Metz et al demonstraram que o retratamento com omalizumab de doentes com urticária crónica espontânea (UCE) após suspensão do fármaco resulta novamente numa remissão rápida dos sintomas.⁵² No caso 1, a suspensão de omalizumab e posterior retratamento após exacerbação cursou com ineficácia do fármaco. Nos casos 2 e 8, a reintrodução de omalizumab cursou com boa resposta clínica e controlo da dermatose no curso do seguimento. No caso 4, após controlo da dermatose numa fase inicial, a doença recidivou passados 3,5 anos de terapêutica contínua com omalizumab, tendo sido novamente necessários imunossuppressores para o controlo da dermatose, mantendo omalizumab. A

utilização contínua versus intermitente de omalizumab no PB deverá ser alvo de estudos futuros.

Em 2012, foi publicado pelo International Pemphigoid Committee um consenso de definições sobre a avaliação da actividade da doença assim como um instrumento de medição da extensão da doença (BPDAl), ainda não validado. Devem ser feitos esforços no sentido da validação desta escala e na adoção generalizada das definições sobre a avaliação da actividade da doença de forma a que futuros estudos sobre terapêutica farmacológica no PB possam ser mais conclusivos e comparados entre si.

O significado clínico dos valores laboratoriais elevados da IgE total prévia ao início de omalizumab e da contagem de eosinófilos no PB são desconhecidos. Com base nos 5 casos reportados (casos 1, 5, 6 e 8) nos quais se verificou um paralelismo entre a evolução clínica e a normalização da contagem de eosinófilos no sangue periférico,⁴⁴ é legítimo

especular acerca da possibilidade de utilizar este parâmetro como biomarcador da resposta ao omalizumab no curso do tratamento. A utilização de terapêutica intermitente com omalizumab impossibilita a utilização dos níveis séricos de IgE total como marcador de actividade da doença uma vez que os complexos omalizumab-IgE têm uma semivida prolongada em circulação e tanto a IgE livre como estes complexos biologicamente inactivos são medidos pelas técnicas *standard* de doseamento de IgE total.⁵³ Nos casos 1, 5, 6 e 8, a melhoria clínica foi bastante mais rápida que a diminuição de auto-anticorpos circulantes do tipo IgG, que diminuíram gradualmente ao longo de vários meses,^{44,46} reforçando a noção de que os níveis de auto-anticorpos IgG não acompanha temporalmente a melhoria clínica de forma imediata. O desconhecimento acerca de cada um destes biomarcadores no tratamento do PB com omalizumab (ou outros fármacos) tem motivado trabalhos recentes. *Ma et al* procederam à análise de vários parâmetros clínicos e laboratoriais num grupo de 41 doentes com PB, verificando-se níveis significativamente mais elevados de IgG anti-BP180 nos doentes com IgE anti-BP180 do que nos doentes seronegativos para IgE anti-BP180. Também não foi encontrada neste estudo associação entre a presença ou níveis de IgE anti-BP180 e parâmetros como extensão da dermatose, tempo decorrido até remissão ou dose necessária de prednisona até controlo da dermatose. *Ma et al* também não demonstraram correlação positiva entre presença ou níveis de IgE anti-BP180/230 e eosinofilia periférica.²³ Por outro lado, *Kalowska et al* conduziram um estudo em 77 doentes com PB demonstrando correlação com significância estatística entre a extensão da dermatose avaliada por *body surface area* (BSA) e os níveis de IgG anti-BP180, IgE anti-BP180 e IgE total. Mais do que isso, os autores demonstram envolvimento cutâneo mais extenso dos doentes com presença simultânea de IgG e IgE anti-BP180 quando comparados com aqueles que possuem apenas IgG anti-BP180. *Karlowaska et al* especulam que a coexistência de auto-anticorpos antiBP180 das duas classes no mesmo doente pode contribuir para quadros clínicos de PB mais extensos na apresentação clínica.²²

Quanto à segurança, o omalizumab é genericamente considerado um fármaco seguro. Os dados mais robustos provêm da utilização de omalizumab nos doentes com asma. Os estudos contra placebo na asma apontam reacções de hipersensibilidade ao fármaco incluindo anafilaxia (0,1% dos doentes) como o único efeito adverso com relevância estatística.^{54,55} Uma meta-análise indica que o número de doentes que referem efeitos adversos são semelhantes em ambos os braços grupos de tratamento (omalizumab versus placebo), e que a incidência de efeitos adversos graves foi ligeiramente inferior no grupo tratado com omalizumab.⁵⁶ Nos estudos de segurança de omalizumab no tratamento da UCE, o perfil de segurança foi equivalente ao placebo e, na prática clínica, não há referência a casos de anafilaxia.^{57,58} Nos casos clínicos de PB tratados com omalizumab, os efeitos adversos referidos foram: exacerbação da DPOC na doente 5, tendo o pneumologista assistente atribuído essa exacerbação à redução da corticoterapia sistémica e não ao omalizumab; epigastralgia

e elevação ligeira dos enzimas hepáticos na doente 6 (aspartato aminotransferase 41U/L e alanino aminotransferase 63 U/L, que normalizaram após redução de azatioprina concomitante de 100 para 50mg/dia)⁴⁴ (Tabela 1). Na série de *Yu et al*, um auto-injector de adrenalina foi fornecido a todos os doentes de PB tratados com omalizumab⁴⁴ uma vez que não é ainda claro qual o risco de anafilaxia nestes doentes. A utilização de omalizumab não aumenta o risco de reactivação de tuberculose latente, pelo que não está recomendada a realização de rastreio antes do início da terapêutica. Ao contrário dos fármacos imunossupressores “de largo espectro” como prednisolona, micofenolato de mofetil, metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida, o omalizumab não é imunossupressor, podendo esta constituir a sua grande vantagem. A inativação específica das IgE livres permite que o seu perfil de segurança no PB seja provavelmente superior, tanto aos fármacos referidos, como ao rituximab, anticorpo monoclonal com especificidade anti-CD20 e também causador de imunossupressão profunda.

CONCLUSÕES

Dados os mais recentes avanços no entendimento da fisiopatologia do PB, a utilização de omalizumab no tratamento do PB assenta em dados científicos consistentes. No entanto, a experiência clínica publicada é escassa e as descrições dos casos não permitem avaliar de uma forma totalmente objetiva a resposta à terapêutica. A qualidade da evidência disponível para suportar a sua utilização clínica é questionável (4 – relatos de casos). No entanto, numa análise preliminar, o omalizumab parece ser uma opção terapêutica segura e eficaz, utilizado na maioria dos casos descritos concomitantemente com prednisolona ou com a combinação prednisolona/azatioprina. Em situações de difícil controlo da dermatose, poderá constituir uma opção não-imunossupressora interessante. Conclui-se que, atualmente, a utilização clínica de omalizumab no tratamento do PB pode ser considerada em casos de resistência à corticoterapia/imunossupressão e/ou presença de contra-indicações para corticoterapia/imunossupressão. É desejável um estudo aleatorizado prospectivo que avalie a segurança e a eficácia de omalizumab em monoterapia versus prednisolona oral, o actual *gold standard* no tratamento do PB extenso; estudos futuros devem apoiar-se em metodologias objectivas de avaliação clínica da actividade da doença (ex: BPDAl), bem como detalhar a evolução laboratorial durante o período de estudo. A relação custo-eficácia da utilização de omalizumab no tratamento do PB é desconhecida e deve de igual forma merecer atenção no futuro próximo.

PONTOS-CHAVE SOBRE OMALIZUMAB NO TRATAMENTO DO PENFIGÓIDE BOLHOSO

1. Uma base sólida de mecanismos fisiopatológicos recentemente conhecidos (patogenicidade dos auto-anticorpos IgE anti-BP180) sustenta a sua utilização na prática clínica;
2. Escassa experiência clínica publicada na literatura, qualidade de evidência 4 (relatos de casos); ausência de

Artigo de Revisão

utilização de instrumentos objetivos de extensão da doença e resposta à terapêutica dificulta a interpretação de resultados;

3. O papel de biomarcadores – IgE sérica total, auto-anticorpos IgG específicos, auto-anticorpos IgE específicos e contagem de eosinófilos – na seleção de doentes e monitorização de resposta terapêutica ao omalizumab é ainda desconhecido;
4. Perfil de segurança aparentemente favorável, em particular se comparado com outras terapêuticas preconizadas para o tratamento do PB;
5. Relação custo-eficácia ainda não determinada;
6. Neste momento, a experiência clínica publicada permite concluir que a utilização clínica de omalizumab deve ser ponderada caso a caso, particularmente no penfigóide bolhoso resistente à corticoterapia/imunossupressão ou e/ou na presença de contra-indicações para corticoterapia/imunossupressão;
7. Estudos prospectivos aleatorizados de segurança e eficácia são necessários; de particular interesse, estudos comparativos com prednisolona oral em monoterapia.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA*. 1967; 200:751-6.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381:320-32.
3. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest*. 1993; 92:2480-8.
4. Liu Z, Sui W, Zhao M, Li Z, Li N, Thresher R, et al. Subepidermal blistering induced by human autoantibodies to BP180 requires innate immune players in a humanized bullous pemphigoid mouse model. *J Autoimmun*. 2008; 31:331-8.
5. Wintroub BU, Mihm MC Jr, Goetzi EJ, Soter NA, Austen KF. Morphologic and functional evidence for release of mast-cell products in bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 1978; 298:417-21.
6. Dvorak AM, Mihm MC Jr, Osage JE, Kwan TH, Austen KF, Wintroub BU. Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from one patient. *J Invest Dermatol*. 1982; 78:91-101.
7. Hiroyasu S, Ozawa T, Kobayashi H, Ishii M, Ayoama Y, Kitajima Y, et al. Bullous pemphigoid IgG induces BP180 internalization via a Macropinocytic pathway. *Am J Pathol*. 2013; 182:828-40.
8. Dimson O, Giudice G, Bergh F, Warren S, Janson M, Fairley J. Identification of a Potential Effector Function for IgE Autoantibodies in the Organ-Specific Autoimmune Disease Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2003; 784-8.
9. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:205-17.
10. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21:579-628.
11. Frossi B, De Carli M, Pucillo C. The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. *J Leukoc Biol*. 2004;75:579-85.
12. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 82:157-62.
13. Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3602-5.
14. Mikol DD, Ditlow C, Usatin D, Biswas P, Kalbfleisch J, Milner A, et al. Serum IgE reactive against small myelin protein-derived peptides is increased in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006; 180:40-9.
15. Sekigawa I, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Possible importance of immunoglobulin E in foetal loss by mothers with anti-SSA antibody. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33:44-6.
16. Dema B, Pellefigues C, Hasni S, Gault N, Jiang C, Ricks TK, et al. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS ONE*. 2014; 9:e90424.
17. Messingham K, Holahan H, Fairley J. Unraveling the significance of IgE autoantibodies in organ-specific autoimmunity: Lessons learned from bullous pemphigoid. *Immunol Res*. 2014; 59:273-8.
18. Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. 2000; 143:349.
19. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol*. 1996; 157:3642-7.
20. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker EB, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:577-83.
21. Messingham KA, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ,

- Fairley JA. A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. *J Immunol Methods*. 2009; 346:18-25.
22. Kalowska M, Ciepiela O, Kowalewski C, Demkow U, Schwartz R, Wozniak K. Enzyme-linked immunoassay index for anti-NC16A IgG and IgE auto-antibodies correlates with severity and activity of bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2015 (in press).
 23. Ma L, Wang M, Wang X, Chen X, Zhu X. Circulating IgE anti-BP180 autoantibody and its correlation to clinical and laboratorial aspects in bullous pemphigoid patients. *J Dermatol Sci*. 2015; 78:76-7.
 24. Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:2605-11.
 25. Iwata Y, Komura K, Koderia M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2008; 144:41-8.
 26. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2008; 49:153-61.
 27. Zone JJ, Taylor T, Hull C, Schmidt L, Meyer L. IgE basement membrane zone antibodies induce eosinophil infiltration and histological blisters in engrafted human skin on SCID mice. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:1167-74.
 28. Ståhle-Bäckdahl M, Inoue M, Guidice GJ, Parks WC. 92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest*. 1994; 93:2022-30.
 29. Caproni M, Palleschi GM, Falcos D, D'Agata A, Cappelli G, Fabbri P. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 1995; 34:177-80.
 30. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol*. 2000; 143:112-6.
 31. Messingham KN, Srikantha R, DeGueme AM, Fairley JA. FcR-independent effects of IgE and IgG autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Immunol*. 2011; 187:553-60.
 32. Kitajima Y, Nojiri M, Yamada T, Hirako Y, Owaribe K. Internalization of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen as immune complexes in basal keratinocytes: an important early event in blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1998; 138:71-6.
 33. Kitajima Y, Hirako Y, Owaribe K, Yaoita H. A possible cell-biologic mechanism involved in blister formation of bullous pemphigoid: anti-180-kD BPA antibody is an initiator. *Dermatology*. 1994; 189(Suppl 1):46-9.
 34. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Jainta S, Bröcker EB, Marinkovich MP et al. Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2000; 115:842-8.
 35. Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y, Hirako Y, Owaribe K, et al. IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:919-26.
 36. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcεpsilonRI, in bullous pemphigoid. *PLoS ONE* 2014;9:e107725.
 37. Kamiya K, Aoyama Y, Noda K, Yamaguchi M, Hamada T, Tokura Y, et al. Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2015; 78:77-9.
 38. Murell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66:479-85.
 39. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S6-11.
 40. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεpsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:365-78.
 41. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 2009; 103:1098-113.
 42. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104:188-96.
 43. Chanez P, Contain-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010; 104:1608-17.
 44. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1493-9.
 45. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:68-71.
 46. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011; 66:1142-51.
 47. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of

Artigo de Revisão

- omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 135:337-42.
48. Silva PM, Mendes A, Costa AC, Barbosa M. Eficácia de omalizumab na urticária crónica espontânea. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2014; 72:271-5.
 49. Filipe P. Urticária crónica: novas perspectivas terapêuticas. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2015; 73:56-62.
 50. Di Lucca-Chrisment J. Implications dermatologiques de l'omalizumab, un anticorps anti-IgE. *Rev Med Suisse*. 2015; 11:779-80, 782-3.
 51. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015(in press).
 52. Yu KK, Crew AB, Messingham K, Fairley J, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:468-74.
 53. London V, Kim G, Fairley J, Woodley D. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol*. 2012; 148:1241-3.
 54. Dufour C, Souillet AL, Chaneliere C, Jouen F, Bodemer C, Jullien D, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol*. 2012; 166:1140-2.
 55. Yalcin AD, Genc GE, Celik B, Gumuslu S. Anti-IgE Monoclonal Antibody (omalizumab) is effective in treating bullous pemphigoid and its effects on soluble CD200. *Clin Lab*. 2014; 523-4.
 56. Fairley J, Baum C, Brandt D, Messingham K. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:704-5.
 57. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015; 172:867-77.
 58. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:1681-7.
 59. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002; 346:321-7.
 60. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014; 150:288-90.
 61. Messingham KN, Pietras TA, Fairley JA. Role of IgE in bullous pemphigoid: a review and rationale for IgE directed therapies. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012; 147:251-7.
 62. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:583-93.
 63. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med*. 1999; 341:1966-73.
 64. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao C, Zhao Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 3:8191.
 65. Termeer C, Staubach P, Kurzen H, Strömer K, Ostendorf R, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria - a management pathway for patients with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13:419-28.
 66. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73:57-62.

Cystiphane Biorga

Para um cabelo
e unhas saudáveis

A experiência dos Laboratórios Balleul 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

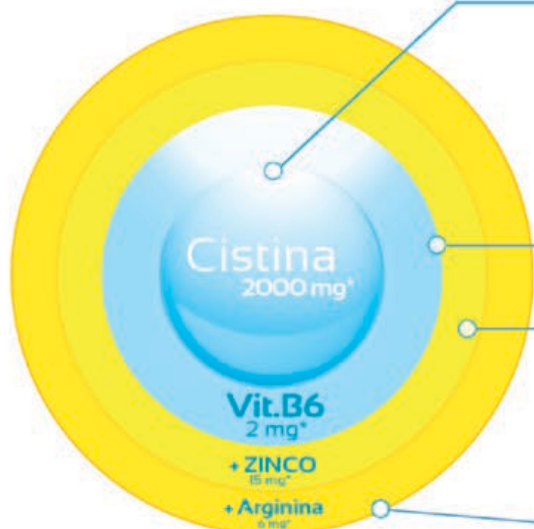
- contribui para a manutenção das unhas e cabelos normais
- contribui para a proteção das células do stress oxidativo

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

Características e Prevalência em Cuidados de Saúde Primários das Feridas Crónicas

Rui Passadouro¹, Anabela Sousa², Cristina Santos², Helena Costa³, Isabel Craveiro⁴

¹Licenciado em Medicina e Mestre em Gestão e Economia da Saúde. Consultor da Carreira Médica/Medical Doctor, Medical Consultant and Master in Health Economics, Unidade de Saúde Pública do ACeS Pinhal Litoral (ACeS PL), Leiria, Portugal

²Licenciatura em Enfermagem/Licensed Nurse. Grupo de Coordenação do Plano de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência ao Antimicrobianos do ACeS PL, Leiria, Portugal

³Licenciatura em Saúde Ambiental e Mestre em Saúde Ocupacional/Licensed in Environmental Health and Master in Occupational Health. Grupo de Coordenação do Plano de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência ao Antimicrobianos do ACeS PL, Leiria, Portugal

⁴Licenciatura em Farmácia/Licensed Pharmacist. Grupo de Coordenação do Plano de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência ao Antimicrobianos do ACeS PL, Leiria, Portugal

RESUMO – Introdução: As feridas são um problema de saúde pública, com forte impacto na qualidade de vida. Consideram-se crónicas as que evoluem durante mais de seis semanas. As feridas crónicas mais frequentes são as de pressão, as vasculares e as de origem diabética, sendo as venosas cerca de 80% das vasculares. O presente estudo tem como objetivo caracterizar as feridas crónicas dos doentes da área de influência do Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral (ACeS PL). **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, com uma componente analítica, e transversal, com uma amostra de conveniência constituída pelos doentes com ferida crónica, identificados pelos profissionais de enfermagem, quer no domicílio, quer nas salas de tratamento dos centros de saúde. **Resultados:** A prevalência de feridas crónicas na população estudada é 0,84/1000, sendo 1,01/1000 no sexo masculino e 0,69/1000 no feminino ($p < 0,05$). Os doentes com mais de 80 anos apresentam uma prevalência de 5,68/1000, que é mais elevada relativamente aos mais novos ($p < 0,05$). Em relação ao tipo de feridas, as de causa vascular são as mais frequentes (36%) e, destas, 77,7% são de origem venosa. **Discussão e Conclusão:** A taxa de prevalência de ferida crónica é ligeiramente inferior à encontrada noutros estudos que utilizam a mesma metodologia, sendo mais elevada nos homens e nas idades mais avançadas. Considera-se excessiva a proporção de úlceras de pressão das categorias III e IV, verificando-se algumas inconformidades no diagnóstico e tratamento das mesmas. Por isso, foi sugerida a criação de um grupo multidisciplinar de consultadoria e formação em feridas no serviço de saúde.

PALAVRAS-CHAVE – Doença Crónica; Ferimentos e Lesões, Portugal; Prevalência.

Characteristics and Prevalence of Chronic Wounds in Primary Health Care

ABSTRACT – Introduction: Wounds are a public health problem, with a strong impact on quality of life. They can be classified as chronic when they last more than six weeks. According to their origin, the most frequent are chronic pressure wounds, diabetic and vascular (arterial or venous) ulcers. A venous cause is found in about 80% of vascular wounds. This study aims to characterize chronic wounds from patients of ACeS PL area. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study, with an analytical component, using a convenience sample consisting of patients with chronic wounds, identified by nursing professionals, either at home or in primary care treatment rooms. **Results:** The prevalence of chronic wounds in the studied population is 0.84/1000, 1.1/1000 in men and 0.69/1000 in women ($p < 0.05$). Patients over 80 years of age have a prevalence of 5.68/1000, which is higher when compared to younger individuals ($p < 0.05$). Regarding their type, vascular wounds are the most common (36%) and of these, 77.7% have

Correspondência: Dr. Rui Passadouro da Fonseca
Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral
Av. Heróis de Angola, n.º59 2401-903 Leiria, Portugal - Tel. +351 244812 200
E-mail: rmfonseca@acesleiria.min-saude.pt

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Novembro/November 2015

Artigo Original

venous origin. **Discussion and Conclusion:** *The prevalence of chronic wound is slightly lower than that found in other studies using the same methodology and is higher in men and in older ages. We found an excessive proportion of pressure ulcers of categories III and IV, verifying some nonconformity in their diagnosis and treatment. Hence, we suggest the creation of a wound consultancy and a multidisciplinary training group in the health service.*

KEY-WORDS – Chronic Disease; Prevalence, Portugal; Wounds and Injuries.

INTRODUÇÃO

As feridas, o seu tratamento e evolução são uma preocupação constante da humanidade desde tempos remotos, reconhecendo-se uma evolução constante nos seus métodos de diagnóstico e tratamento.¹ Classificam-se em agudas e crónicas, sendo crónicas aquelas que necessitam de tratamento depois de seis semanas do seu aparecimento.²

A etiologia da ferida crónica é multifatorial, sendo as causas mais comuns: i) vascular: venosa, arterial ou mista; ii) pressão; iii) neuropáticas: diabetes, hanseníase e alcoolismo; iv) infeto-contagiosas: erisipela, leishmaniose, tuberculose; v) sistémicas.^{3,4} Verifica-se, no entanto, que se encontram associadas à hipertensão arterial, obesidade, diabetes *mellitus*, dislipidémia e a síndrome metabólica.^{4,5}

As feridas crónicas mais frequentes são as úlceras de pressão, as úlceras vasculares e as úlceras de origem diabética. Dentro das vasculares, as venosas são o subtipo mais comum, responsáveis por cerca de 80-90% das feridas que afetam os membros inferiores. São, também conhecidas por úlceras de perna ou das extremidades.^{6,7}

Na presença de uma ferida, o diagnóstico diferencial assume um papel decisivo no tratamento e prognóstico.⁸ Para além da participação de uma equipa multidisciplinar, poderá ser necessária a utilização de meios complementares de diagnóstico.⁹ No caso das úlceras venosas, é importante o contributo do ecodoppler dos membros inferiores, e nas úlceras arteriais o doppler manual, para a objetivação do índice de pressão tornozelo/braço (IPTB).^{10,11}

A terapia compressiva, recomendada no tratamento das úlceras venosas, tem taxa de cicatrização superior quando comparado com a não-compressão. No entanto, apresenta contra-indicações de utilização, entre as quais as úlceras de causa arterial.¹⁰

Por outro lado, a infeção é um problema frequente nas feridas podendo atrasar a cicatrização. Os antibióticos, só por si, não são suficientes para o seu tratamento e não há evidência da sua utilidade no tratamento profilático ou de rotina, uma vez que as feridas têm uma flora mista que muda ao longo do tempo.¹² No caso de existirem critérios clínicos de infeção, a antibioterapia sistémica deve ser ponderada conjuntamente com os resultados do exame microbiológico,^{12,13} revelando-se de grande importância o treino dos profissionais para a deteção dos sinais clínicos de infeção¹² e de um juízo clínico ponderado.

Na população idosa, em que a prevalência de feridas é elevada,¹⁴ a redução da capacidade regenerativa da pele e da imunoproteção potenciam o risco do aparecimento desta patologia, fazendo com que os cuidados diferenciados, nesta faixa etária, sejam considerados uma prioridade pelos

profissionais de saúde e pelos cuidadores.¹⁵

A ferida crónica é um problema de saúde pública, com forte impacto na vida de cerca de 4 milhões de europeus que desenvolvem cada ano uma ferida.¹⁶ A sua prevalência é variável, apontando os estudos realizados em doentes no ambulatório para valores entre 1,0% e 9,18% da população.¹⁷⁻²⁰ Nos dois primeiros estudos realizados no Reino Unido a prevalência encontrada foi de 1,4/mil²¹ e 1,8/mil habitantes.²²

Em Portugal, num estudo realizado por Furtado,⁸ no âmbito do centro de saúde, a prevalência foi de 0,42%. Noutro estudo relativo a úlceras da perna, foi encontrada uma prevalência de 0,14%, sendo 80% de origem venosa, 5% de origem arterial e 15% mistas.¹⁴ No distrito de Leiria, no total dos doentes que frequentaram os Cuidados de Saúde Primários, verificou-se uma taxa de prevalência de feridas de 31,6%, sendo 52,4% relativas a utentes do sexo masculino.⁶

Na área de influência do Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral (ACeS PL) ainda não foi possível colher informação sobre a prevalência de ferida crónica. Este ACeS, com 265233 utentes inscritos em abril de 2015, engloba os centros de saúde dos concelhos de Leiria, Batalha, Marinha Grande, Porto de Mós e Pombal.

O presente estudo tem como objetivo caracterizar as feridas crónicas dos doentes da área de influência do ACeS PL e calcular a sua prevalência.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, com uma componente analítica, transversal, tendo a colheita de dados decorrido de 13 de abril a 8 de maio de 2015. É constituído por uma amostra de conveniência que inclui os doentes com ferida crónica, identificados pelos profissionais de enfermagem. A colheita de dados foi realizada através da aplicação de um questionário, pelos referidos profissionais, aos doentes identificados quer no domicílio quer nas salas de tratamento das unidades de saúde. O questionário utilizado foi adaptado²³ do instrumento de avaliação de feridas da Sociedade Portuguesa de Feridas (ELCOS), com a devida autorização, e foi disponibilizado a todos os profissionais de enfermagem do ACeS PL através de uma plataforma informática, garantindo-se os critérios de confidencialidade e anonimato. Da utilização do questionário, colheu-se informação sobre idade, sexo, área de residência, fatores de risco para ferida, número de feridas e respetiva localização e classificação NPUAP/EPUAP/PPPIA,²⁴ bem como referente à utilização de antibióticos. Para a localização das feridas foram consideradas quinze opções.⁶

O consentimento informado e esclarecido foi solicitado a todos os participantes no estudo. Nas situações em que os doentes não o podiam fazer, o mesmo foi solicitado ao cuidador.

Para determinação da prevalência de feridas crónicas utilizou-se como denominador a população inscrita nas unidades funcionais do ACeS PL.

Considerou-se úlcera crónica, aquela que estava em tratamento há mais de 6 semanas.²

Para a análise estatística dos dados utilizou a aplicação SPSS 23®. Para validação estatística recorreu-se ao teste Qui-quadrado (χ^2), para o nível de significância $\alpha = 0,05$, com um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Prevalência

Foram identificados 224 doentes com ferida crónica. A média de idades encontrada foi 73,5 anos ($\pm 14,1$), sendo 42,9% doentes do sexo feminino e 57,1% do sexo masculino.

A prevalência de doentes com ferida crónica na população estudada foi de 0,84 por mil utentes (Tabela 1). A prevalência é superior nos homens (1,01/1000) em relação às mulheres (0,69/1000), sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A prevalência é superior no grupo etário ≥ 80 anos e dentro deste grupo é também maior nos homens (6,95/1000) que nas mulheres (4,93/1000) (Tabela 1), sendo esta diferença significativa ($p < 0,05$).

A dimensão média das feridas era de 13,4 cm² ($\pm 21,9$). Os profissionais consideraram que 23,7% ($n = 53$) dos doentes tinham feridas profundas (locas).

proporção é de 25,0%. Considerando a idade dos doentes não se encontrou diferença na duração das feridas (Tabela 2).

Tabela 2 - Duração das feridas segundo o sexo e o grupo etário.

SEXO	DURAÇÃO EM ANOS			
	< 1	1-4	≥ 5	
Feminino	72(75,0%)	20(20,8%)	4(4,2%)	$\chi^2: 14,5$ $p < 0,01$
Masculino	67(52,3%)	39(30,5%)	22(17,2%)	
Total	139(62,1%)	59(26,3%)	26(11,6%)	
GRUPO ETÁRIO	< 1	1-4	≥ 5	$\chi^2: 6,8$ $p > 0,3$
< 60	20(52,6%)	12(31,6%)	6(15,8%)	
60-69	21(65,6%)	6(18,8%)	5(15,6%)	
70-79	34(54,8%)	21(33,9%)	7(11,3%)	
≥ 80	64(69,6%)	20(21,7%)	8(8,7%)	
Total	139(62,1%)	59(26,3%)	26(11,6%)	

Etiologia

Relativamente ao método de diagnóstico, foi possível identificá-lo em 89,7% dos doentes. Em 77,2% ($n = 173$) foi através de critérios clínicos [148 por médicos e 25 por

Tabela 1 - Taxa de doentes com ferida crónica por mil utentes e por grupo etário

GRUPO ETÁRIO	MULHERES			HOMENS			TOTAL		
	Anos	n	Utentes	Tx	N	Utentes	Tx	n	
< 60	10	98429	0,10	28	94983	0,29	38	0,20	$\chi^2: 10,02$ $p < 0,05$
60-69	12	16475	0,73	20	14633	1,37	32	1,03	
70-79	24	13463	1,78	38	11063	3,43	62	2,53	
≥ 80	50	10147	4,93	42	6040	6,95	92	5,68	
Total	96	138514	0,69	128	126719	1,01	224	0,84	

n: número de utentes com ferida; Tx: prevalência por mil utentes; Utentes: nº de utentes inscritos no grupo etário

Duração das feridas

Relativamente ao tempo de evolução das feridas, constatou-se que a duração média era de 2,4 ($\pm 6,2$) anos. Tinham uma evolução inferior a 1 ano 62,1% e superior ou igual a 5 anos 11,6% (Tabela 2).

Considerando a evolução segundo o sexo, verificou-se que a duração das feridas é superior no sexo masculino ($p < 0,01$), sendo que 47,7% das feridas no sexo masculino têm mais de um ano de evolução, enquanto que no sexo feminino essa

enfermeiros] e 11,2% ($n = 25$) através do IPTB. Apenas em 2 casos houve recurso a ecodoppler.

No que respeita à etiologia das feridas (Fig. 1), foi possível identificar uma causa subjacente em 80% das situações. Segundo os critérios e a informação do profissional de enfermagem, foram consideradas de origem vascular 36%, pressão 31%, diabéticas neuropáticas 5% e infecciosas 8% das feridas. No que concerne às feridas de origem vascular, 77,7% eram de origem venosa, 7,1% arterial e 15,2% mistas.

Artigo Original

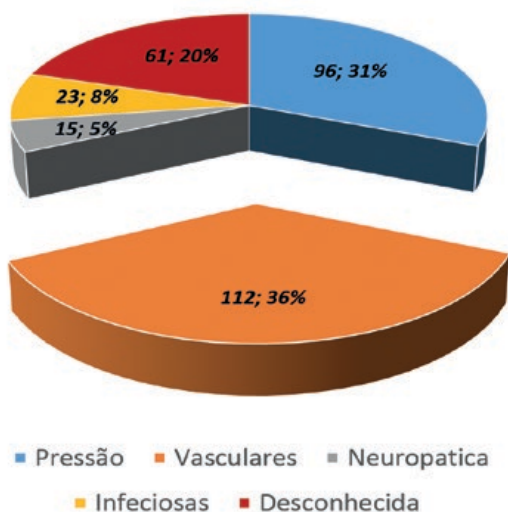


Figura 1 - Etiologia das feridas crónicas.

Úlceras de pressão

Foram identificadas 96 úlceras de pressão em 51 doentes, a que corresponde uma média de 1,9 úlceras por doente. Destas, 62 foram classificadas segundo os critérios NPUAP/EPUAP²⁴, sendo as mais frequentes as da Categoria III (60%) seguidas da Categoria IV (22%) (Fig. 2).

Localização

No que se refere à localização das feridas, verificou-se que a perna era o local mais frequente (42,3%), seguida do pé (23,3%), nádega (7,4%) e anca (5,6%), ou seja, mais de 80% das feridas localizavam-se nos membros inferiores.

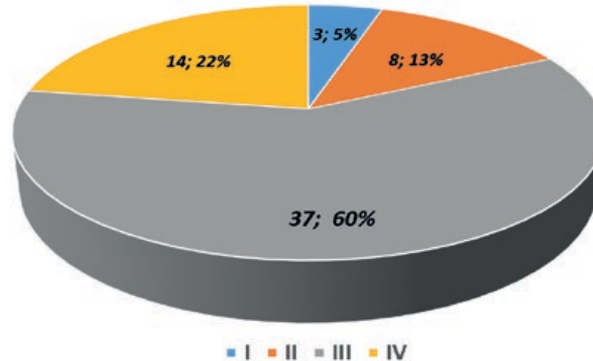


Figura 2 - Classificação das úlceras de pressão segundo a categoria.

Antecedentes patológicos e fatores de risco

Em relação aos antecedentes patológicos, os mais frequentemente identificados foram a insuficiência venosa, seguida da hipertensão arterial, história prévia de úlcera, diabetes, sedentarismo, dislipidémia, obesidade e imobilidade (Fig. 3).

Relativamente à mobilidade do doente, verificou-se que 20,1% (n = 45) se encontravam acamados, 10,3% (n = 23) se deslocavam em cadeira de rodas, 23,2% (n = 52) andavam com ajuda e 46,4% (n=104) livremente. Quando se relacionou a mobilidade com o grupo etário verificou-se que a mobilidade é sensível à idade (p < 0,01), ficando comprometida com a progressão etária.

Quando questionados sobre a presença de dor, 48,2% (n = 108) dos doentes admitiram a sua presença e 30% (n = 32) classificaram-na como ligeira, 49% (n = 53)

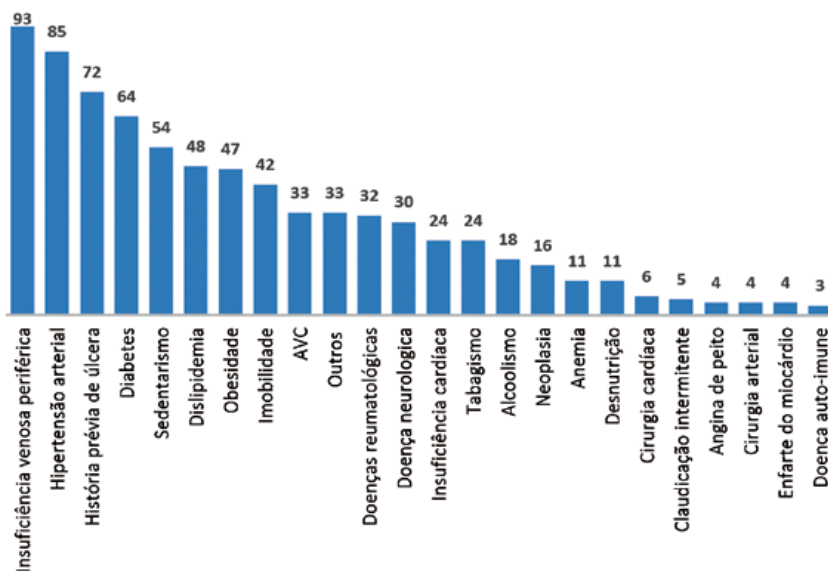


Figura 3 - Antecedentes patológicos/fatores de risco (nº).

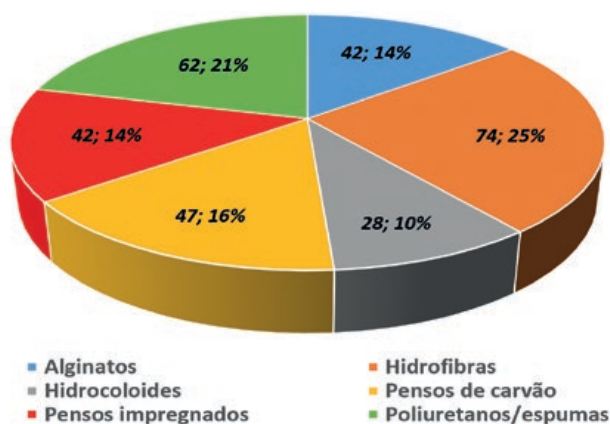


Figura 4 - Apósitos utilizados.

moderada, 19% (n = 21) intensa e apenas 2% (n = 2) como máxima. Essa dor era constante em 8,3%, intermitente em 50% e ocasional em 41,7%.

Tinham sido referenciados a especialistas 46,4% (n = 104) dos doentes, sendo a especialidade de cirurgia vascular a mais solicitada (41,3%), seguida da cirurgia geral (30,8%) e da dermatologia (13,5%).

Prestação de cuidados

Na semana anterior à realização da presente investigação, a maioria dos doentes (63,4%) tinha sido tratada nas unidades de saúde, 36,2% no domicílio e apenas 1 doente em internamento hospitalar. O prestador de cuidados "chave" durante essa semana foi o mesmo profissional de enfermagem em 72,8% das situações.

Na última semana o número médio de tratamentos efetuados por doente foi de 2,6 ($\pm 1,1$), com uma moda de 2. Nas duas últimas semanas esses tratamentos foram feitos, em média por 1,9 ($\pm 1,0$) enfermeiros. A duração média de cada tratamento foi de 20,4 ($\pm 10,5$) minutos. Nas situações em que a equipa teve que prestar os cuidados no domicílio, o tempo gasto na deslocação foi de 19,5 ($\pm 9,7$) minutos.

As unidades de saúde do ACeS PL disponibilizam alginatos, hidrofibras, hidrocoloides, pensos de carvão, pensos impregnados e poliuretanos/espumas. Verificou-se que as hidrofibras eram os mais utilizados (25%), seguido dos poliuretanos/espumas (21%) (Fig. 4).

Foram utilizados apósitos com prata (alginato de cálcio com prata, carvão ativado com prata e hidrofibras com prata) em 42,9% dos doentes

A terapia compressiva foi utilizada em 19,6% dos doentes.

Na última semana, apresentavam sinais de infeção 6,7% (n = 15) dos doentes, tendo essa infeção 14,7 ($\pm 13,9$) dias de evolução. Desses, estavam a fazer antibiótico sistémico 73% (n = 11). Os antibióticos mais prescritos na última semana foram a flucloxacilina (n = 4) e a ciprofloxacina (n = 3). Apenas em 3 doentes que estavam a fazer antibiótico tinha sido pedido antibiograma.

Questionados sobre o consumo de antibióticos nas últimas seis semanas foi possível responder afirmativamente em 18,3% (n = 41) do total dos doentes. Os antibióticos mais utilizados nas últimas seis semanas foram a ciprofloxacina (n = 11), amoxicilina+ácido clavulânico (n = 8), flucloxacilina (n = 7), cefuroxima (n = 3) e outros (n = 6). Não sabiam qual o antibiótico 6 doentes.

DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente na constituição da amostra. Com a mobilização dos profissionais de enfermagem que prestam cuidados aos doentes com ferida crónica pretendeu-se identificar todos os casos. Por outro lado, a seleção de casos durante um mês garantiu que todos os doentes tivessem a oportunidade de entrar no estudo, uma vez que os tratamentos têm uma periodicidade inferior a trinta dias. Ficaram excluídos apenas os doentes que não utilizaram os cuidados de saúde nos últimos trinta dias, situação que pode conduzir a um número de participantes inferior ao real, com impacto na taxa de prevalência.

A taxa de prevalência da ferida crónica na área de geodemográfica do ACeS PL foi de 0,84/1000 utentes e apresenta um valor crescente com a idade ($p < 0,05$), sendo superior no grupo de mais de 80 anos (5,68/1000). Essa variação com a idade é coincidente à descrita noutros estudos.^{14,15,20}

A taxa de prevalência (0,84/1000) é inferior à descrita na literatura (1,41 a 1,8/1000),^{14,21,22} existindo, ainda, estudos com taxas de prevalência muito superiores, em virtude dos métodos de colheita da amostra,^{6,8} onde se considerou a prevalência da ferida no total de doentes que frequentaram os locais de tratamento, enquanto, no presente estudo, foi considerado o universo de utentes inscritos no ACeS PL, de forma a perceber a carga de doença na população. A prevalência por nós encontrada pode pecar por defeito, quer devido à não utilização, por parte dos doentes, dos serviços de saúde públicos, que devido à não adesão dos profissionais de enfermagem.

Os antecedentes patológicos e fatores de risco referidos, em que a insuficiência venosa, hipertensão arterial, diabetes e sedentarismo ocupam os primeiros lugares, encontram-se entre os fatores descritos na literatura.^{2,4,5} Verificou-se, ainda, que cerca de 53,6% dos doentes apresentavam limitação grave da mobilidade, justificando intervenção dirigida à minimização do problema, uma vez que se trata de um fator que compromete a evolução favorável.²

As úlceras de origem venosa representam 77,7% do total de úlceras de origem vascular, sendo essa prevalência semelhante à descrita na literatura científica.^{6-8,14} Para o diagnóstico de doença venosa é essencial a contribuição do doppler arterial, para exclusão de doença arterial, condição que contra-indica a prática de terapêutica compressiva,^{2,10} mas apenas foi possível documentar a sua realização em 2 doentes. No entanto, a terapêutica compressiva foi utilizada em 44 doentes, situação que poderá conduzir a complicações

Artigo Original

iatrogénicas.⁸ Foi referido o cálculo do IPTB em 25 doentes, contudo a sua quantificação não é viável sem utilização de doppler.^{8,11} Esta situação representa, por um lado, uma limitação major do estudo, pois compromete a determinação etiológica da úlcera e o cálculo da sua prevalência, por outro, tem impacto no planeamento terapêutico, na execução dos pensos, realização de desbridamentos, escolha de ligadura e mesmo na referenciação dos doentes.

Foi referido que 15 doentes (6,7%) apresentavam feridas com critérios de infeção e que 11 se encontravam a fazer antibiótico, porém, apenas em 3 casos a antibioterapia foi dirigida por antibiograma, apesar deste ser recomendado.¹² No entanto, só por si os critérios microbiológicos não devem ser decisivos para a instituição da terapêutica, sendo necessário a sua correlação com os critérios clínicos.¹³ Os antibióticos mais utilizados na última semana foram a flucloxacilina e ciprofloxacina, sendo que a ciprofloxacina não deve ser prescrita nas infeções por *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes,⁸ frequente neste tipo de feridas,²⁵ infeção que apenas se pode excluir com cultura de bacteriológica com amostra colhida preferencialmente por biópsia.^{8,12}

No âmbito dos Cuidados de Saúde Primários, para além dos profissionais de enfermagem, é fundamental envolver com regularidade os médicos de família, nutricionista e outros profissionais, no acompanhamento destes doentes, de forma a que numa fase precoce se faça um planeamento adequado de cuidados.

Verificou-se que em 42,9% dos doentes eram utilizados pensos com prata (alginato de cálcio com prata, carvão ativado com prata e hidrofibras com prata), mas apenas 6,7% apresentavam feridas infetadas. Apesar dos apósitos com prata poderem ser utilizados em colonização crítica e prevenção da infeção, será sempre prudente o seu uso criterioso, maximizando os benefícios da gestão de recursos escassos.

Relativamente à duração das feridas crónicas, verificou-se que 26,3% tinham de 1 a 4 anos de evolução e 11,6% mais de 5 anos, ou seja, 37,9% evoluíam há mais de 1 ano. Constatou-se que alguns doentes tinham esta patologia há mais de 20 anos, de forma ininterrupta. Apesar de considerarmos que a duração referida é longa, verificámos que é inferior à verificada por Pina, Furtado¹⁴ que refere 66% e 17% com evolução superior a 1 anos e a 5 anos, respetivamente.

Em relação às úlceras de pressão, 82% eram da categoria III e IV, as mais complicadas, situação que poderá aludir à ineficácia dos cuidados em curso, exigindo esforços mais acertados no diagnóstico e tratamento atempados, idealmente em fases mais precoces da evolução.^{10,26,27}

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo indicam que a prevalência de feridas crónicas na população geodemográfica do ACeS Pinhal Litoral é de 0,84/1000, sendo 1,01/1000 no sexo masculino e 0,69/1000 no feminino ($p < 0,05$). Os doentes com mais de 80 anos apresentam uma prevalência de 5,68/1000, que é mais elevada relativamente aos mais novos ($p < 0,05$).

Em relação ao tipo de feridas, as de causa vascular são as mais frequentes (36%) e, destas, 77,7% são de origem venosa, justificando a terapia compressiva, que, contudo, é utilizada apenas em 50,6% dos casos possíveis.

Constatou-se ainda que o diagnóstico diferencial das feridas vasculares não é uma prática de rotina, inviabilizando a terapia compressiva segura nas úlceras venosas, aumentando o risco de iatrogenia.

Ainda em relação ao tratamento, verificou-se que a antibioterapia sistémica é efetuada maioritariamente (73%) de modo empírico. No entanto, verificámos uma reduzida requisição de exames microbiológicos o que poderá ter condicionado a seleção primária da terapêutica antibiótica, ou sua posterior revisão, face aos resultados do antibiograma.

Em relação à evolução das feridas verificou-se que 37,9% tinham mais de um ano e 82% das feridas de pressão eram das categorias III e IV, as mais graves. Estes factos deverão merecer a atenção dos cuidadores e exigem medidas terapêuticas e de organização mais vigorosas e efetivas.

Tendo em consideração os resultados encontrados nesta investigação, foi proposto aos órgãos de gestão do ACeS a criação de um grupo multidisciplinar, envolvendo profissionais com formação adequada e, sobretudo, motivados para a problemática, que para além de serem um grupo de referência no tratamento se disponham a promover a formação dos restantes profissionais.

Agradecimentos

Aos profissionais de enfermagem que participaram na colheita de dados. À Dra. Isabel Poças e ao Dr. Carlos Ferreira pela revisão do manuscrito.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

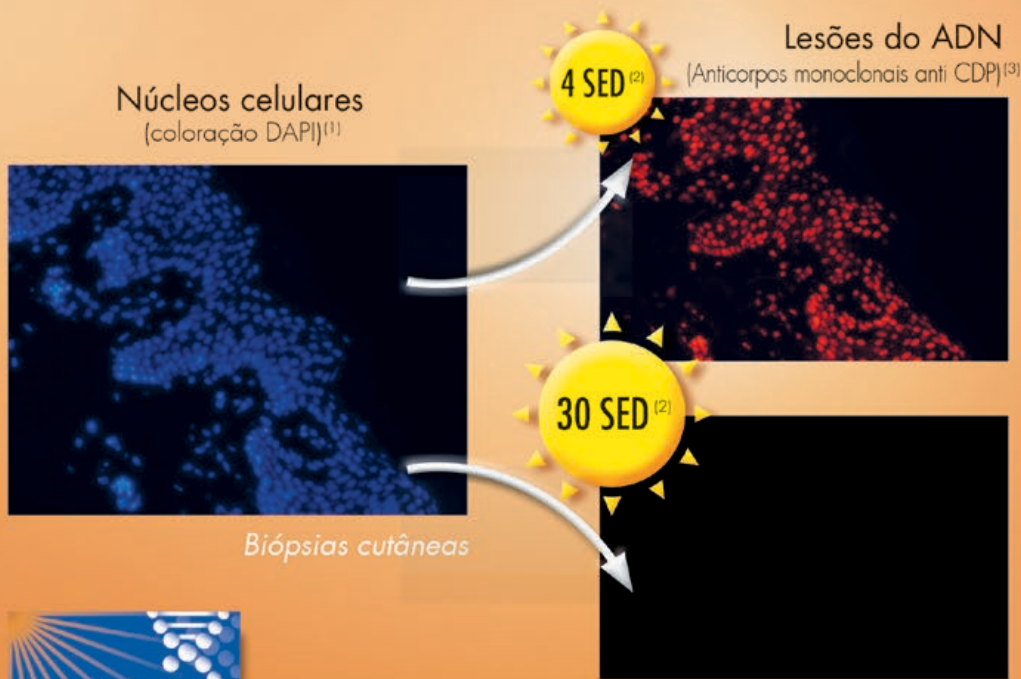
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Alves P, Vales L. Perspetiva histórica do tratamento de feridas. In: Pinto E, Vieira I, editores. Prevenção e tratamento de feridas - Da evidência à prática [e-book]. 2014 [consultado 2015 jun 25]. Disponível em: <http://care4wounds.com/ebook/flipviewerexpress.html>.
2. Paço R. Fisiologia da cicatrização e fatores que a influenciam. In: Pinto E, Vieira I, Editores. Prevenção e tratamento de feridas - Da evidência à prática [e-book]. 2014 [consultado 2015 jun 25]. Disponível em: <http://care4wounds.com/ebook/flipviewerexpress.html>.
3. Davini R, Nunes C, Guirro E, Fascina E, Oliveira M, Polli M, Domingues P. Tratamento de úlceras cutâneas crónicas por meio da estimulação elétrica de alta voltagem. Rev Cienc Med. 2012; 14: 249-58.

4. Baker S, Stacey M, Singh G, Hoskin S, Thompson P. Aetiology of chronic leg ulcers. *Eur J Vasc Surg.* 1992; 6: 245-51.
5. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, et al. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J.* 2014; [consultado em 2015 mai 30]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12387>.
6. Favas P. Prevalência e características das feridas na população do distrito de Leiria. Universidade Católica Portuguesa: Lisboa; 2012 [consultado 2015 jul 23]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.14/13271>.
7. Prieto B. Prevalencia de úlceras en Neda y diferencias entre la población rural y urbana. Faculdade de enfermária e podologia: Universidade da Coruña; 2014 [consultado 2015 set 11]. Disponível em: http://ruc.udc.es/bitstream/2183/13646/2/TFG_Enfermaria_Escudero_Prieto_Beatriz.pdf.
8. Furtado K. Úlceras de Perna - Tratamento Baseado na Evidência. *Rev Nurs.* 2003; 176:14-23.
9. Direção Geral da Saúde. Orientação para a Prevenção da Infeção na Ferida Crónica. In: DGS; 2013.
10. Martinho P, Gaspar P. Conhecimentos e práticas de terapia compressiva de enfermeiros de cuidados de saúde primários. *Rev Enf Ref.* 2012; 3:69-79.
11. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M, Baumgartner I, Clément D, Collet J, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J.* 2011; 32:2851-906.
12. Landis S. Chronic wound infection and antimicrobial use. *Adv Skin Wound Care.* 2008; 21:531-40.
13. Souza J, Vieira E, Cortez T, Mondelli A, Miot H, Abbade L, et al. Clinical and microbiologic evaluation of chronic leg ulcers: A cross-sectional study. *Adv Skin Wound Care.* 2014; 27:222-7.
14. Pina E, Furtado K, Franks P, Moffatt C. Úlceras de perna em Portugal: um problema de saúde subestimado. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2004; 11:217-21.
15. Surber C, Brandt S, Cozzio A, Kottner J. Principles of skin care in the elderly. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015; 150:699-716.
16. Maida V, Corbo M, Dolzhykov M, Ennis M, Irani S, Trozzolo L, et al. Wounds in advanced illness: a prevalence and incidence study based on a prospective case series. *Int Wound J.* 2008; 5:305-14.
17. Rodrigues I, Mégie M. Prevalence of chronic wounds in Quebec home care: an exploratory study. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52:46-57.
18. Ustrell-Olaria A, Amorós-Miró G. Prevalencia de heridas de la piel en pacientes de atención domiciliar de 2 áreas básicas de salud de Barcelona: implicaciones en la práctica enfermera. *Enferm Clínica.* 2008; 18: 232-8.
19. Soldevilla A, Torra i Bou J, Verdú J, Martínez Cuervo F, López Casanova P, Rueda Lopez J, et al. 2º Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras por Presión en España, 2005: Epidemiología y variables definitorias de las lesiones y pacientes. *Gerokomos.* 2006; 17:154-72.
20. Cruz M, Baudrier T, Azevedo F. Causas infrequentes de úlceras de perna e a sua abordagem. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2013; 69:383-94.
21. Callam M, Ruckley C, Harper D, Dale J. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J.* 1985; 290:1855-6.
22. Cornwall J, Doré C, Lewis J. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg.* 1986; 73:693-6.
23. Passadouro R, Sousa A, Santos C, Costa H, Craveiro I. Questionário para avaliação da ferida crónica. Adaptado dos instrumentos da Sociedade Portuguesa de Feridas (ELCOS). 2015. [consultado 2015 set 11]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/295079539_Ferida.
24. NPUAP/EPUAP/PPPIA. Prevention and treatment of pressure ulcers: Quick reference guide [e-book]. 2nd ed. Haesler E, editor. Perth: Cambridge Media 2014. [consultado 2015 jul 15]. Disponível em: <http://www.epuap.org/wp-content/uploads/2010/10/Quick-Reference-Guide-DIGITAL-NPUAP-EPUAP-PPPIA-16Oct2014.pdf>.
25. Tavares E, Brito H, Parente J, Pinto P, Martins C. População bacteriana em úlceras de perna crónicas sobre-infectadas numa enfermaria de dermatologia—Caraterização do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012; 70:465-72.
26. Alves P, Vales L. Úlceras de pressão. In: Pinto E, Vieira I, Editors. Prevenção e tratamento de feridas - Da evidência à prática [e-book]. 2014 [consultado 2015 jun 25]. Disponível em: <http://care4wounds.com/ebook/flipviewerexpress.html>.
27. Lichterfeld A, Hauss A, Surber C, Peters T, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evidence-based skin care. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2015; 42:501-24.

A prova clínica de eficácia ao nível celular*



Irradiação fraca
sem fotoprotector

Equivalente a índice UV2
durante 2h (4)

Irradiação extrema
com **Avène 50+**

Equivalente a índice UV11
durante 3h (4)



*Estudo monocêntrico,
King's College London - 2015
In vivo Molecular & DNA
Protection by an Avène
sunscreen
Solar simulated Radiation
Biópsias cutâneas em 40
indivíduos

(1) Di Aminido Phenyl Indol
(2) Standard Erythema Dose
(3) Cyclobutane Pyrimidine
Dimere
(4) IARC Working Group
Reports. Exposure to artificial
UV radiation and skin cancer.
2005.

Protectores Solares

Uma excelente protecção do ADN,
mesmo em condições extremas de exposição

EAU THERMALE
Avène
A inovação em Dermatologia



Fotoquimioterapia Sistémica no Tratamento de Psoríase na Adolescência

Ana Brasileiro¹, Sara Campos¹, Filipa Rocha-Páris², Ana Fidalgo³, Margarida Apetato⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology

²Assistente Hospitalar do Serviço de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology

³Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Dermatovenereologia/Graduated Consultant, Dermatology

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

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

RESUMO – Introdução: A eficácia e segurança da radiação UVB no tratamento da psoríase infantil e da adolescência encontra-se bem descrita na literatura. Contudo, existem poucos dados no que concerne à utilização de psoraleno e UVA (PUVA) nesta faixa etária. O objectivo do presente trabalho é avaliar a eficácia e segurança a curto prazo da terapêutica com PUVA numa população de adolescentes com psoríase. **Métodos:** Revisão e análise retrospectiva dos dados clínicos relativos aos doentes com psoríase com idade entre 13 e 17 anos. A população analisada incluiu 20 doentes, dezoito com psoríase em placas moderada a grave e dois com psoríase *gutata*. **Resultados:** Nove doentes foram tratados com apenas um ciclo de PUVA, e os restantes com dois. Foram associadas terapêuticas sistémicas em 52%. A taxa de resposta total foi de 86,2%, com uma média global de 16,7 tratamentos de PUVA e uma dose cumulativa total média de 174,0 J/cm². O tempo até recidiva foi de 4,3 meses, e em 2 doentes (10%) não houve recidiva durante um ano de seguimento. Observaram-se efeitos secundários em 3 doentes (15%), nomeadamente náuseas e eritema cutâneo. **Conclusões:** A fotoquimioterapia demonstrou boa eficácia na nossa população de adolescentes. Os efeitos secundários foram reduzidos e não motivaram suspensão da terapêutica. O potencial carcinogénico da radiação UVA poderá ser uma limitação importante desta modalidade terapêutica, pelo que são necessários mais estudos que avaliem a sua segurança a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE – Fototerapia; Psoríase; Adolescente.

Systemic Photochemotherapy in the Treatment of Adolescent Psoriasis

ABSTRACT – Introduction: Ultraviolet-B radiation is known to be effective and safe in childhood and adolescent psoriasis, but little has been published on the combined use of psoralen with ultraviolet-A radiation. The aim of this work is to assess the efficacy and short-term safety of systemic photochemotherapy in an adolescent population. **Methods:** Relevant clinical data on psoriatic patients aged 13 to 17 was retrospectively collected and analyzed. The sample population included twenty patients, eighteen with moderate to severe plaque-type psoriasis and two with guttate psoriasis. **Results:** Nine patients were treated with one single cycle and the remaining eleven with two cycles, in association with systemic therapies in 52%. Total improvement rate was 86.2%, with an average of 16.7 treatments per patient and a mean total cumulative dose of 174.0 J/cm². The mean time for disease relapse was 4.3 months and two patients (10%) did not experience relapse during one-year follow-up. Side effects occurred in three patients (15%), namely nausea and erythema. **Conclusions:** Photochemotherapy showed to be highly effective in our adolescent population. Side effects were minor and none led to therapy discontinuation. Carcinogenic potential of ultraviolet-A radiation might be an important limitation. Further studies are warranted to assess long-term safety of photochemotherapy.

KEY-WORDS – Phototherapy; Psoriasis; Adolescent.

Correspondência: Dr.ª Ana Brasileiro
Serviço de Dermatologia Hospital de Sto. António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos - 1169-050 – Lisboa, Portugal
Tel.: 213136300; Fax 213562208
E-mail: afmbrasileiro@gmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Novembro/November 2015

Artigo Original

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic burdensome skin condition commonly affecting under 18-years-old individuals.¹ Facial involvement and pruritus occur more frequently in this age group.²

Extensive childhood and adolescent psoriasis treatment is often challenging due to disease's potential impact in psychological development and the need to avoid systemic agents' toxicity.³ Treatment efficacy and potential side effects have to be considered when selecting therapeutic modality in this context.

Several phototherapeutic options are available, such as narrowband UVB (nb-UVB), broadband UVB (bb-UVB), systemic and topic psoralen-UVA photochemotherapy (PUVA and topic PUVA, respectively) or excimer laser therapy. Treatment is selected on a case-to-case basis according to diagnosis, disease severity, skin phototype and age.⁴

UVA with longer wavelengths penetrate deeper into the skin and are recommended for the treatment of very thick psoriatic plaques.^{4,5} In adults, PUVA therapy is known to be more effective than nb-UVB, with reported efficacy rates of 80% vs 70%.⁵ Treatment protocol includes 2 to 3 weekly sessions, starting at 75% of the minimal phototoxic dose (MPD) for UVA or according to skin phototype. Between one to two hours before radiation exposure, 8-methoxypsoralen (8-MOP) dosed at 0.5-0.6 mg/kg is administered orally. The radiation dose is increased by 10 to 20% in each session if no erythema occurs, until a maximum of 6 J/cm² per treatment.⁶

PUVA is not routinely used in patients younger than 12 years due to its carcinogenic potential, well-known side effects (e.g. nausea, vomiting, ocular toxicity, headaches, phototoxicity, hepatotoxicity) and the need of sun protection measures in the 24 hours after 8-MOP ingestion.⁴ Recent evidence-based recommendations have concluded that there is no increased risk of PUVA-associated cataract provided that ocular protection measures are followed.⁵

Available evidence supports nb-UVB effectiveness and safety to treat childhood psoriasis. Eleven studies⁷⁻¹⁷ enrolling 295 children reported efficacy rates of 60-92.9%, without severe short-term side effects.

Nonetheless, little has been published on the use of systemic PUVA in under 18-years-old patients. To the best of our knowledge, only one series including seven adolescents (average age of 15 ± 0.7 years) has been published.¹⁰ Three patients had guttate psoriasis, three plaque-type psoriasis and one had both. A response rate of 83.3% was achieved at an average of 28 treatments and a total dose of 498.8 ± 377.0 J/cm². More recently, de Jager and co-workers¹⁸ reviewed three cases of children treated with systemic PUVA. One patient with plaque-type psoriasis had a complete response after 18 PUVA treatments.¹⁹ The other two, with erythema annulare centrifugum-type psoriasis cleared with 15 and 21 treatments.²⁰ No severe side effects were observed.

Little data is available regarding the use of topical PUVA to treat childhood psoriasis. In younger children, the absence of systemic side effects and the shorter duration of photosensitization favor the use of this PUVA modality, 15 however topical PUVA is time consuming and less convenient⁴; thus

other treatment options are generally preferred. To date, only one case of childhood psoriasis treated with topical PUVA has been reported.¹⁸

The aim of this observational retrospective study is to assess PUVA efficacy and short-term safety in the treatment of moderate to severe psoriasis in an adolescent population.

METHODS

Psoriatic patients aged 12 to 17 who had been treated with systemic photochemotherapy in our department over a 17-year-period (January 1997 to December 2013) were included. Data was retrospectively collected from phototherapy charts and clinical records. Patients who had previously received phototherapy of any kind were excluded.

Treatment was administered twice weekly on non-consecutive days, according to a standardized protocol, using a Waldmann UV8001K cubicle with 27 UVA and 13 UVB fluorescent lamps (Waldmann Lichttechnik GmbH, Schweningen, Germany):

- Oral 8-MOP was given at 0.6 mg/kg 120 minutes prior to UVA exposure.
- The initial radiation dose was 1.5 and 2 J/cm², respectively for phototype II and III.
- Dose was subsequently increased by 0.5 J/cm², to a maximum dose of 5 J/cm².
- Incremental increases were decided every session depending on the presence or absence of erythema and pigmentary response. MPD was not calculated routinely.
- Face and genitals were protected during treatment unless there were significant lesions on those areas.
- All patients wore UV protection sunglasses during treatment and in the following 24 hours whenever outdoors.
- Ophthalmology consultation was not routinely recommended.

Studied variables included age, gender, phototype, type of psoriasis, time since diagnosis, family history of psoriasis, co-morbidities, initial Psoriasis Area Severity Index (PASI), number of phototherapy cycles, number of sessions and dose per cycle, cumulative dose, adverse events, final PASI and time to relapse.

Main clinical outcome was PASI score decrease. Patients who improved >75%, between 50 and 75%, and less than 50% of initial PASI score were considered good, moderate and non-responders to treatment, respectively.

Statistical analysis was performed with Excel and RStudio using Chi-squared test, Fisher's exact test and Kruskal-Wallis test. Statistical significance was defined as p < 0.05.

RESULTS

Twenty patients were included. Table 1 outlines their characterization according to demographic and clinical variables.

Overall, the 20 patients included underwent 29 PUVA cycles, as summarized in Table 2.

Overall, the average number of treatments per patient was 16.7 and the mean total cumulative dose was 174.0 J/cm². In

Table 1 - Characterization of the 20 patients treated with PUVA

Gender	Female: 15 (75%)
	Male: 5 (25%)
Age in years (mean ± SD; range)	15.7±1.4; 13-17
Skin phototype	II: 7 (35%)
	III: 13 (65%)
Psoriasis type	Plaque: 16 (80%) *
	Guttate: 4 (20%) **
Time since diagnosis (mean, years)	5 ± 4.1
Previous therapies	Topical corticosteroids: 20 (100%)
	Systemic retinoids: 10 (50%)
	Cyclosporine A: 1 (5%)
PASI score (mean)	15.7 ± 3.2
Number of PUVA cycles	One: 11 patients (55%) 2 males and 9 females
	Two: 9 patients (45%) 3 males and 6 females
Number of phototherapy cycles (including nb and bb UVB) (mean)	1.9 ± 1.1

*one patient had also concomitant palmoplantar involvement; ** none had personal history of upper respiratory streptococcal infection; SD, standard deviation

25 out of 29 PUVA cycles (86.2%), an improvement of at least 75% of initial PASI score was observed. One patient failed to achieve a 50% PASI improvement despite 19 treatments (total cycle dose 81.5 J/cm²). The remaining three patients withdrew

the treatment after a mean of 4.3 PUVA sessions, all for non-clinical reasons. Side effects occurred in three cases (15%), namely nausea in two of them and erythema in one patient. None led to interruption or discontinuation of treatment.

The mean disease relapse time was 4.3 months, varying from 1 to 9 months. Two patients did not experience relapse during one-year follow-up after one single PUVA cycle (dose 89 and 174 J/cm², respectively). One of them had been diagnosed one year before with guttate-type psoriasis and the other had 2-year evolving plaque-type psoriasis.

Systemic therapies were associated during 15 out of 29 PUVA cycles (52%). When comparing these 15 cycles with those 14 PUVA courses without concomitant systemic medications, a higher average number of treatments per cycle (19.9 vs 12.8) and a higher mean dose (107.9 vs 93.6 J/cm²) were needed to clear patients with an associated systemic medication and the rate of improvement was lower (80% vs 85.7%). Those differences were not statistically significant.

The need for those therapies was correlated with higher disease severity and higher number of treatments (p = 0.022) on the first cycle and, on the second cycle, there was also a positive association with male gender (p = 0.025) and family history of psoriasis (p=0.024). Conversely, significantly fewer systemic therapies were prescribed to patients with guttate psoriasis (p = 0.016).

No significant correlation between age, phototype, duration of the disease or previous systemic therapies and radiation dose, duration of treatment or time to relapse was identified.

DISCUSSION

According to our data, photochemotherapy is a highly effective therapeutic approach for moderate to severe cases of adolescent psoriasis. We observed an overall improvement rate of 86.2%. A similar efficacy rate (83.3%) was reported in the only published series of PUVA-treated psoriatic adolescents¹⁰, although a higher average number of treatments (28±22.8 vs 16.7±7.5 treatments, respectively), as well as a higher total cumulative dose (498.8±377 vs 174±142.5 J/cm²) were

Table 2 - Relevant information on PUVA therapy performed over the studied period

	Number of treatments (mean, SD)	Dose in J/cm ² (mean, SD)	Duration in months (mean, SD)	PASI 75 improvement (n; %)	Non responders (n)	Withdrawal (n; %)	Associated systemic therapies	Time to relapse in months (mean, SD)
First cycle (n = 20)	17.2 ± 5.8	111.0 ± 60.9	2.9 ± 1.3	18; 90%	1	1; 5%	10 (50%) retinoid*; 1 (5%) CyA**	3.6 ± 3.0***
Second cycle (n = 9)	15.6 ± 10.6	123.6 ± 118.6	2.8 ± 2.5	7; 77.8%	0	2; 22.2%	4 (44%) retinoid*	7.5 ± 4.9***
Total (29 cycles)	16.7 ± 7.5	Total cumulative dose: 174.0 ± 142.5	2.9 ± 2.5	25; 86.2%	1	3; 10.4%	15 (52%)	4.3 ± 3.6***

* Acitretin was prescribed to 2 male patients on the first cycle; the remaining retinoids correspond to isotretinoin; ** CyA was being tapered with fast relapse when the patient was proposed to phototherapy, with overlap of both therapies in a short period; *** no available follow-up information for 7 patients on the first cycle and 5 on the second; SD, standard deviation

Artigo Original

reported¹⁰. Nevertheless in the previously published series no systemic therapies were associated with PUVA, as was the case for some of our patients.

Published series of nb-UVB-treated psoriatic children reported an average of 19-25.⁸ treatments per cycle, which is also higher than our numbers. The response rates on those series ranged between 65-92.9%.^{10,15} On the other hand, Archier and co-workers²¹ concluded on a recent systematic review that PUVA seems to clear adult psoriasis more reliably and with fewer sessions than UVB treatment. In childhood, available data seems to point towards a similar conclusion; however, further investigation is needed to confirm this hypothesis.

The response rate to PUVA therapy in the present study was similar or even higher than that reported for other systemic treatments (80-91.7% to methotrexate¹⁸ and 68% to etanercept).²² Advantages of PUVA are the lack of the systemic immunosuppression associated with systemic treatments and the favorable safety profile. In our patients, only minor side effects occurred, none of which leading to therapeutic discontinuation.

Time to relapse was relatively short in our patients when compared to that reported for nb-UVB⁷ (4.3 vs 20 months). It is worth highlighting that two adolescents had no relapse of the disease within one-year follow-up and were not considered when calculating mean time to relapse. Furthermore, five of the remaining 18 patients (27.8%) are currently being treated with biologic agents, hence reflecting the persistence and severity of their disease, which might explain the short time to relapse observed in our study.

Systemic therapies were associated in about half of the performed PUVA cycles. Those patients were treated with oral medications as first line systemic therapy but did not achieve a satisfactory clinical response. Photochemotherapy was then started and ongoing medications were maintained due to disease severity, being reduced as clinical response with the combined approach was achieved. The potential harm caused by associating systemic therapies may be counterbalanced by lower time under those medications and lower administered radiation dose, with a favorable risk-benefit relationship usually reported. Nevertheless, the higher severity of patients with associated systemic therapies that were included in our study could not show the advantage of a reduced exposure to UVA.

Actually, these associated therapies tend to be used in cases of more severe disease and potentially requiring a higher number of treatments per cycle, therefore justifying its use. Likewise, patients who needed an associated systemic therapy on the second PUVA cycle were more likely to be male and have positive family history of the disease. These features have also been linked to psoriasis severity.^{23,24} thus explaining the need of a more intensive treatment approach.

The potentially associated carcinogenic risk is another concern of using phototherapy to treat young patients, particularly if considering the clear dose-effect relationship²⁵ and the long-life expectancy of this group. Moreover, psoriasis is a chronic disease and most patients will be likely to require other treatments in their lifetime. For this reason, a high radiation dose in young patients should be avoided as it might limit

future therapeutic approaches. Treatment with more than 200 PUVA sessions or with over 2000 J/cm² has been reported to significantly increase carcinogenic risk in adulthood.²⁵ Nevertheless, these numbers are significantly higher than those of our case studies.

Additionally, association of systemic retinoids to PUVA therapy is known to lower carcinogenic risk,⁵ and these drugs were prescribed to about half of the patients in our study. However, retinoids cannot prevent nevi stimulation induced by radiation, which is also a concern for young patients.

Although retrospective design, sample size and the lack of assessment for long-term oncogenic risk are limitations of our study, this is currently the largest series of data on under 18-years-old psoriatic patients treated with PUVA. Concomitant systemic therapies, used in more severe cases, also limit the assessment of PUVA efficacy alone.

CONCLUSIONS

In view of the reported effectiveness and short-term safety of photochemotherapy in our adolescent population, it may be a valid therapeutic approach in cases of extensive disease, thick plaques or refractivity to other therapeutic modalities. Nonetheless, the withdrawal rate (10.4%, all cases for reasons other than clinical) and school absenteeism might limit the use of this therapeutic option in this group.

Further studies are warranted to confirm PUVA efficacy and short-time safety in children and adolescents with psoriasis, as monotherapy or in combination with other systemic medications, as well as to access its long-term safety concerning skin cancer and nevi stimulation.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERENCES

1. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162:633-6.
2. Lara-Corrales I, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr.* 2013; 7:25-33.
3. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14:195-213.
4. Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan*

- Med Surg. 2010; 29:115-20.
5. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 3):1-10.
 6. Atherton DJ, Cohen BL, Knobler E, Garzon M, Morelli JG, Tay YK, et al. Phototherapy for children. *Pediatr Dermatol.* 1996; 13:415-26.
 7. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:727-9.
 8. Tan E, Lim D, Rademaker M. Narrowband UVB phototherapy in children: A New Zealand experience. *Australas J Dermatol.* 2010; 51:268-73.
 9. Zamberk P, Velázquez D, Campos M, Hernanz JM, Lázaro P. Paediatric psoriasis – narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(4):415-9.
 10. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25:599-605.
 11. Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K. Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25:559-64.
 12. V, Aggarwal K, Jain K. Narrowband-UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007; 46:320-2.
 13. Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007; 46:320-2.
 14. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilstrand D. Narrow-band ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:196-9.
 15. Pasic A, Ceović R, Lipozencić J, Husar K, Susić SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20:71-7.
 16. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB Phototherapy in Children. *Pediatr Dermatol.* 1996; 13:406-9.
 17. al-Fouzan AS, Nanda A. UVB phototherapy in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1995; 12:66.
 18. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(6):1013-30.
 19. Kim MK, Ko YH, Yeo UC, Kim Y, Oh H. Psoriasis and glomerulonephritis. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23:295-6.
 20. Braun-Falco O, Berthold D, Ruzicka T. Psoriasis pustulosa generalisata – classification, clinical aspects and therapy. Review and experiences with 18 patients. *Hautarzt* 1987; 38:509-20.
 21. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Efficacy of Psoralen UV-A therapy vs. Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 3):11-21.
 22. Paller A, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008; 358:241-51.
 23. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One.* 2013; 15:e63619.
 24. Eiris N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P, et al. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014; 75:167-72.
 25. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 3):22-31.

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.

Proctite e Infecção Anorectal por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em HSH – Estudo Retrospectivo

João Alves¹, Jacinta Azevedo², Irene Santo², Maria José Borrego³

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

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia, Chefe de Serviço de Medicina Geral e Familiar/Consultant of Dermatology and Venereology, Consultant Chief of General and Family Practitioner, Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis / Outpatient Clinic of STDs, Centro de Saúde da Lapa, Lisboa, Portugal

³Investigadora do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge/Researcher, Portuguese NIH, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: As infeções sexualmente transmissíveis (IST) em homens que têm sexo com homens (HSH) têm aumentado nas últimas décadas, nomeadamente as provocadas por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e por *Chlamydia trachomatis* (CT), ambas responsáveis por proctites e infeções anorectais. **Material e Métodos:** Análise retrospectiva da frequência de proctite e infecção anorectal por NG e CT em 2420 HSH observados na Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde da Lapa, entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2013. São avaliados dados sociodemográficos, comportamentais, clínicos e laboratoriais. **Resultados:** Foram encontrados sinais e/ou sintomas de proctite em 1,6% (38/2420) dos HSH, não tendo sido identificado qualquer agente infeccioso em 39,4% (15/38) destes doentes. Em 38 (16%) dos 238 HSH a infecção por NG teve localização anorectal; este local anatómico revelou-se infetado por CT em 23 (14,6%) dos 158 casos positivos, tendo sido identificado o serovar L2b em 7 dos 23 (30,4%). As infeções anorectais foram mais frequentes em doentes com antecedentes de IST, múltiplos parceiros sexuais e imigrantes. Salienta-se a elevada percentagem de HSH infetados e assintomáticos ou com sinais/sintomas pouco sugestivos de proctite: 55,3% (21 / 38) e 47,8%, (11 / 23) dos infetados por NG e CT, respetivamente. **Conclusões:** A frequência da infecção anorectal assintomática por CT e NG nos HSH que recorrem à consulta DST do CS Lapa é semelhante à descrita para consultas similares noutros países e justifica a necessidade da pesquisa daqueles agentes e de estirpes LGV de CT quando é referido contacto anal receptivo.

PALAVRAS-CHAVE – *Chlamydia trachomatis*; Doenças do Ânus; Homossexualidade; Infeções por *Chlamydia*; *Neisseria gonorrhoeae*; Proctite; Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Proctitis and *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Anorectal Infection in MSM – A Retrospective Study

ABSTRACT – Introduction: Sexually transmitted infections (STI) among men who have sex with men (MSM) have increased in recent years, particularly those caused by *Neisseria gonorrhoeae* (NG) and *Chlamydia trachomatis* (CT), both responsible for proctitis and anorectal infections. **Methods:** Retrospective analysis of the frequency of proctitis and NG and CT anorectal infection in 2420 MSM observed in Outpatient Clinic of STD of Lapa Health Center in Lisbon, Portugal, between January 2008 and December 2013. Socio-demographic, behavioral, clinical and laboratory data were assessed. **Results:** proctitis was identified in 1.6% (38 / 2420) of MSM.

Trabalho apresentado como Comunicação Oral no Congresso Nacional da SPDV 2014
Oral presentation at the National Congress of the Portuguese Society of Dermatology, 2014.

Correspondência: Dr. João Alves
Serviço de Dermatovenereologia Hospital Garcia de Orta, Almada
Av. Torrado da Silva - 2801-951, Almada, Portugal
E-mail: alves.joaovitor@gmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Dezembro/December 2015

GEIDST

In 39.4% (15/38) of these patients, no infectious agent was identified. In 38 (16%) of the 238 MSM with NG infection, this agent had an anorectal location; this anatomical site was infected by CT in 23 (14.6%) of the 158 positive MSM. L2b genotype was identified in 7 of these 23 patients (30.4%). Anorectal infections were more frequent in immigrants, patients with a previous STI and with multiple sexual partners. The high frequency of MSM with anorectal infection that are asymptomatic or have no signs of proctitis should be emphasized: 55.3% (21/38) and 47.8% (11/23) of patients with NG and CT infection, respectively. **Conclusions:** The frequency of asymptomatic anorectal infection by CT and NG among MSM in Lapa Health Center is similar to that described in other countries and emphasizes the importance of screening these agents (including LGV strains) in anorectal swabs in MSM with receptive anal intercourse.

KEY-WORDS – Anus Diseases; Chlamydia Infections; Chlamydia trachomatis; Gonorrhoea; Homosexuality; Neisseria gonorrhoeae; Proctitis; Sexually Transmitted Diseases.

INTRODUÇÃO

Os homens que têm sexo com homens (HSH) representam população de risco para a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e outras infeções sexualmente transmissíveis (IST). Nas últimas duas décadas tem-se verificado um aumento das taxas de sífilis recente, gonorreia e infeção por *Chlamydia trachomatis* neste grupo populacional.^{1,2} De forma geral, as proctites sexualmente transmitidas representam uma pequena proporção das infeções anorectais, assumindo, no entanto, uma preponderância maior nos HSH com práticas de sexo anal receptivo.³ Os agentes mais frequentemente associados às proctites sexualmente transmissíveis são *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Treponema pallidum* e vírus herpes simplex.^{3,4} Um número considerável destas infeções anorectais são assintomáticas mas, tal como as outras IST, facilitam a aquisição e transmissão do VIH.^{5,6} A pesquisa da infeção por CT ou NG nos homens é normalmente efectuada na urina ou no exsudado uretral. Porém, durante a última década, vários estudos têm demonstrado a importância de realizar colheitas orofaríngeas e anorectais na população de HSH,⁵ pelo que o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomenda atualmente o rastreio da infeção anorectal por NG e CT nos HSH com antecedentes de sexo anal receptivo no último ano.⁴

O presente estudo retrospectivo pretende avaliar e caracterizar do ponto de vista sociodemográfico, comportamental, clínico e laboratorial os casos de proctite e infeção anorectal por NG e CT em HSH que recorreram à consulta de DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis) do Centro de Saúde (CS) da Lapa, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013.

MATERIAL E MÉTODOS

De janeiro de 2008 a dezembro de 2013 foram observados 2420 HSH (doentes observados pela primeira vez na consulta acrescidos daqueles com novo episódio de IST) e foi efetuada análise retrospectiva dos respetivos processos clínicos, tendo sido avaliadas as variáveis sociodemográficas e comportamentais incluindo: idade; origem geográfica; grau de escolaridade; orientação sexual; número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses; prática de sexo anal receptivo; antecedentes de utilização de drogas endovenosas e de IST. Avaliaram-se ainda as manifestações clínicas e a presença de co-infeções à data do diagnóstico.

Para efeitos do presente estudo foram consideradas como infeções sintomáticas (proctite) aquelas que se manifestaram por exsudação anal, fezes mucosanguinolentas, tenesmo e/ou proctalgia. Na consulta de DST do CS da Lapa, a pesquisa anorectal de NG e CT é efectuada nos indivíduos sintomáticos, nos parceiros sexuais dos doentes com gonorreia ou infeção por CT urogenital e em HSH assintomáticos com práticas de sexo anal receptivo não protegido.

O diagnóstico laboratorial de gonorreia foi realizado no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, por cultura de exsudados anais em meio de gelose chocolate PolyViteX VCAT3 (Bio-Mérieux 43611) e posterior identificação das estirpes de NG pelo sistema Vitek2® (Bio-Mérieux) ou pelo teste API-NH (Bio-Mérieux 10400). A pesquisa de NG foi também efectuada por PCR (*polymerase chain reaction*) em tempo real, em simultâneo com a pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, com recurso ao sistema Cobas 4800 (Roche®) de acordo com as regras do fabricante para amostras de exsudados. A pesquisa do tipo NG-MAST de NG e do genótipo *ompA* de CT foi efectuada em todas as amostras positivas de acordo com o preconizado pela aplicação informática NG-MAST (<http://www.ng-mast.net/>) e com o anteriormente descrito pelo laboratório,⁷ respectivamente.

RESULTADOS

A infeção por NG foi identificada em 9,8% dos HSH (238/2420) e por CT em 6,5% (158/2420). Setenta e três dos 2420 HSH (3%) tinham proctite e/ou infeção anorectal por CT ou NG. A localização anorectal correspondeu a 16% (38/238) e 14,6% (23 / 158) das infeções por NG e CT diagnosticadas nos HSH, respectivamente (Tabela 1). A Figura 1 ilustra a percentagem de diagnósticos de infeção anorectal por NG e CT em HSH por ano. Trinta e oito doentes (38 / 73, 52%) tinham sinais ou sintomas sugestivos de proctite (Tabela 2). A maioria dos casos ocorreu em indivíduos de nacionalidade estrangeira (42/73) e no grupo etário entre os 20 e 39 anos (65/73, idade média de 30 anos – 19 a 58 anos). Sesenta e oito doentes tinham completado o ensino secundário ou superior. Vinte doentes (27%) referiam ter apenas um parceiro sexual nos últimos 6 meses, 38 (52%) tinham 2 a 4 parceiros e 15 (20,5%) reportavam mais de 4 parceiros sexuais. Vinte e dois indivíduos tinham infeção VIH e 40 (54,8%) referiam antecedentes de infeções sexualmente transmissíveis.

Tabela 1 - Características comportamentais e clínicas dos doentes com infecção anorectal por CT e NG

		CT+/NG-	CT-/NG+	CT+/NG+	TOTAL
N.º de parceiros sexuais (6M)	1	7	5	3	15
	2 a 4	6	23	0	29
	≥5	5	5	2	12
	Total	18	33	5	56
Antecedentes	Infecção VIH	4	9	2	15
IST anteriores	0	10	17	2	29
	1	5	11	3	19
	≥2	3	5	0	8
	Total	18	33	5	56
Clínica	Exsudação anal	5	13	2	20
	Exsudação + ulceração anal	1	0	0	1
	Ulceração	4	1	0	5
	Outros	2	4	3	9
	Assintomáticos	6	15	0	21
	Total	18	33	5	56
Co-infecções	NG uretral	0	4	0	4
	NG orofaringe	0	3	0	3
	CT uretral	1	3	0	4
	Sífilis recente	3	7	0	10
	Herpes genital	2	1	0	3
	VIH1 (de novo)	4	2	0	6
	Condilomas	1	1	0	2
	Total	11	21	0	32

CT, *Chlamydia trachomatis*; NG, *Neisseria gonorrhoeae*

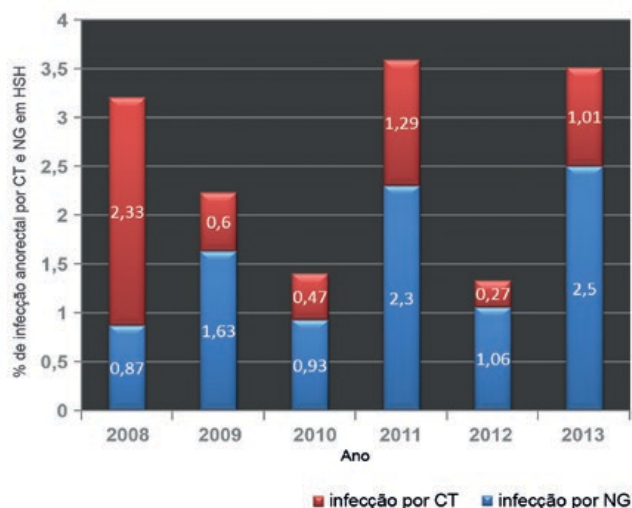


Figura 1 - Evolução do número de casos de infecção anorectal por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e *Chlamydia trachomatis* (CT) entre 2008 e 2013.

Dez doentes (13,7%) foram referenciados à consulta por parceiros sexuais infetados.

A presença de sinais e sintomas sugestivos de proctite foi observada em 38 dos 2420 (1,6%) HSH (Tabela 2). Neste grupo de doentes foi identificada infecção por CT em 4 / 38 (10,5%), NG em 11/38 (28,9%), co-infecção por CT e NG em 2/38 (5,3%), CT e herpes *simplex* 1 em 1/38 (2,6%), CT e sífilis recente em 1/38 (2,6%), e NG e sífilis recente em 2/38 (5,3%) dos casos. Neste grupo sintomático foram encontradas 8 variedades NG-MAST, predominando os tipos ST2992 e ST3307 (2 casos cada). Num caso foi identificado o tipo ST1407 e noutro o ST3615. No grupo de HSH com proctite foram ainda diagnosticados dois casos de sífilis recente e um caso de infecção pelo VIH de novo. Em 15/38 (39,4%) dos doentes com proctite não foi possível identificar qualquer etiologia infecciosa (Tabela 2).

Em 7 dos 23 casos (30,4%) de infecção anorectal por CT foi identificado o serovar L2b. Destes, 3 eram portugueses, 2 provenientes de países PALOP e 2 brasileiros. Cinco tinham mais de um parceiro sexual nos últimos 6 meses e 3 tinham antecedentes de infecção VIH. Seis eram sintomáticos (5 com

GEIDST

Tabela 2 - Características comportamentais e clínicas dos doentes com diagnóstico de proctite.

		CT+/NG-	CT-/NG+	CT+/NG+	CT+/HS+	CT+/TP+	NG+/TP+	TP+	Sem agente identificado
N.º de parceiros sexuais (6M)	1	0	2	1	1	0	0	0	5
	2 a 4	3	9	0	0	0	1	2	7
	≥5	1	0	1	0	1	1	0	3
	Total	4	11	2	1	1	2	2	15
Antecedentes	Infecção VIH	2	4	0	1	1	0	0	7
IST anteriores	0	1	4	1	0	1	2	1	3
	1	2	3	1	0	0	0	0	7
	≥2	1	4	0	1	0	0	1	5
	Total	4	11	2	1	1	2	2	15
Co-infecções	NG uretral	0	4	0	0	0	0	0	1
	CT uretral	0	1	0	0	0	0	1	0
	VIH1 (de novo)	0	0	0	0	0	0	0	1
	Condilomas	0	0	0	0	0	0	0	1
	Total	0	5	0	0	0	0	1	3

CT, *Chlamydia trachomatis*; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; HS, *Herpes simplex*; TP, *Treponema pallidum*

exsudação anal e 1 com ulceração anal) e apenas um não reportava sintomas. Foram detetadas 3 co-infecções (herpes genital, sífilis recente e infecção urogenital por CT. Nos restantes casos com infecção anorectal por CT foram identificados os génotipos Da (5 casos), G (2 casos) e J (2 casos); em 7 não foi possível determinar a serovariedade.

DISCUSSÃO

A infecção por NG e CT ocorre mais frequentemente na mucosa urogenital, podendo também afectar as mucosas rectal, orofaríngea e conjuntival.^{5,7,8} Nos HSH, a mucosa retal pode ser a única afectada e muitas destas infecções permanecem assintomáticas, favorecendo a sua propagação.⁵⁻⁸

No que concerne aos grupos etários mais afectados por proctite e pelas infecções por CT e NG estes são os expectáveis para uma consulta de DST, mais frequentemente procurada por uma população sexualmente activa; de facto, 89% (65/73) dos doentes tinham entre 20 e 39 anos. Destacase o facto de 57,5% (42/73) dos indivíduos observados não serem naturais de Portugal. Esta percentagem considerável de imigrantes resulta do fluxo migratório na região de Lisboa e do facto de se tratar de uma consulta aberta com fácil acesso aos imigrantes, incluindo os indocumentados. Destaque ainda para a elevada percentagem (93,1%, 68/73) de doentes que completaram o ensino secundário ou superior, teoricamente uma população com mais fácil acesso a campanhas de prevenção das IST e da infecção VIH. A maioria dos indivíduos tinha antecedentes de IST (54,8%; 40/73) e 72,6% (53/73) referiu mais do que um parceiro sexual nos últimos 6 meses. É de realçar que 22/73 (30,1%) dos doentes sabiam estar infetados pelo VIH; tais indivíduos, ao adquirirem outras IST revelaram comportamentos de risco (sexo desprotegido)

para a disseminação da infecção VIH. Acresce que as IST, nomeadamente a infecção anorectal por NG e CT, facilitam a aquisição e transmissão do VIH devido à fragilidade da mucosa induzida pela infecção e pelo recrutamento das células dendríticas⁸; de facto, no presente estudo, foi diagnosticada infecção de novo pelo VIH em 13,7% (7/51) dos casos. É de realçar ainda o elevado número de co-infecções diagnosticadas, destacando-se principalmente a sífilis recente (12/38 - 31,6%), co-infecção uretral ou orofaríngea por NG (8/38, 21%) e co-infecção uretral por CT (5/38, 13,2%). Frequências similares de co-infecções foram descritas noutros estudos.^{9,10}

Os dados revelados pelo presente estudo mostram uma considerável frequência da infecção por NG e CT em HSH (NG: 9,8%, 238/2420; CT: 6,5%, 158/2420). Obviamente, estes dados não são representativos da população portuguesa de HSH, nem mesmo da cidade de Lisboa, dadas as características dos doentes da consulta de DST do CS da Lapa (população jovem, elevado nível educacional, grande percentagem de HSH). Ainda assim, deve destacar-se a maior frequência da infecção por NG (238/2420, 9,8%) em relação à infecção por CT (158/2420, 6,5%), contrariamente ao descrito pela maioria dos estudos.^{5,8} As infecções genitourinárias por NG e CT predominaram, 84% (200/238) e 85% (135/158), respectivamente; a infecção anorectal foi observada em 16% (38/238) e 14,6% (23/158) das infecções por NG e CT, respectivamente. Na globalidade, a infecção anorectal por NG e por CT foi detetada em 1,6% (38/2420) e 1% (23/2420) dos HSH, respetivamente (Tabela 1). Comparando estes dados com os de estudos realizados noutros países, verifica-se uma menor percentagem de infecções anorectais por estas bactérias na consulta de DST do CS Lapa. A frequência de infecção anorectal em estudos semelhantes é de 4,6 a 13,2% para

NG e de 6 a 14,1% para CT.^{5,9-13} Estes valores mais elevados podem explicar-se por derivarem de estudos com rastreio sistemático^{9,13} ou com pesquisa de CT e NG em todos os HSH que referem sexo anal receptivo no último ano (independentemente do número de parceiros sexuais ou uso de preservativo).^{5,10-12} Na consulta de DST do CS da Lapa esta pesquisa não é realizada sistematicamente, sendo apenas efetuada nos indivíduos sintomáticos ou com fatores de risco acrescido para a aquisição de infecção anorectal por CT e NG (práticas de sexo anal receptivo não protegido).

Em relação às manifestações clínicas, é de salientar a elevada percentagem de doentes assintomáticos ou com sintomas pouco sugestivos de proctite (55,3%, 21/38 dos doentes com infecção anorectal por NG; 47,8%, 11/23 dos doentes com infecção anorectal por CT). Mesmo nos cinco doentes com co-infecção anorectal por CT e NG, apenas dois tinham sinais e sintomas compatíveis com proctite (Tabela 2). Conclui-se que se a pesquisa anorectal de CT e NG fosse apenas realizada em doentes com proctite ou com ulceração anal, 53,6% (30/56) das infeções não teriam sido diagnosticadas e os doentes não teriam sido tratados. Tendo em conta estes resultados, a pesquisa de infecção anorectal por CT ou NG deve ser realizada não só nos casos de proctite mas também nos indivíduos assintomáticos com fatores de risco para a sua aquisição, tal como recomendado por outros autores.^{4-6,10,11} Quando comparamos com outros estudos similares,^{5,9-13} se no CS da Lapa a pesquisa de CT e NG fosse realizada em todos os HSH com antecedentes de sexo anal receptivo (independentemente do uso de preservativo ou do número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses), a frequência encontrada poderia ser superior. No nosso estudo, à semelhança de outros,¹⁰ a infecção anorectal por CT foi mais sintomática que a infecção por NG. Uma das possíveis explicações para este facto pode estar na elevada percentagem (30,4%; 7/23) de serotipos L2 identificados em doentes com infecção anorectal por CT que, de acordo com o descrito na literatura^{14,15} estão normalmente associados a infeções sintomáticas. De facto, nos oito doentes com infecção anorectal por CT e com sintomas de proctite, em cinco foi identificado o serovar L2b de CT. Assim, a probabilidade de linfogranuloma venéreo (LGV) em doente com proctite por CT foi considerável, reforçando a necessidade da genotipagem de CT nestes casos clínicos. Também é importante realçar que, por vezes, verifica-se co-infecção por CT serovars não-LGV com CT serovars L1-3.⁸ Desde a década de 1960 até 2003 a deteção de LGV era considerada rara nos países industrializados, no entanto, desde o início do milénio têm sido registados surtos em vários países europeus, incluindo Portugal, principalmente em HSH com a infecção pelo VIH.^{16,17} Dos sete doentes com LGV do presente estudo, três tinham infecção VIH conhecida, seis eram sintomáticos e 3 tinham outras co-infecções (herpes genital, CT uretral e sífilis recente). Apesar de rara, por se tratar de doença potencialmente agressiva, associada a complicações e implicar tratamento diferente, o diagnóstico de LGV deve ser sempre considerado em HSH com sintomas sugestivos de proctite. Contudo, estudos recentes revelam que a pesquisa de LGV não é rotineiramente

efetuada em exsudados anais, facilitando a disseminação das estirpes LGV na população HSH.¹⁸ Estes dados são suportados por outros estudos que estimaram a infecção por CT nos exsudados anais de HSH entre os 7 e 14,8% e que implicaram o serovar L2 em cerca de 1/3 dos casos de infeção anal por CT.^{16,18} Em relação aos serovars não-LGV identificados, à semelhança de outros estudos realizados em HSH,^{8,9} e ao contrário do que se verifica na população em geral e nas infeções urogenitais onde predominam os serovars E ou F,⁷ no nosso estudo predominaram os serovars Da, G e J. Em relação às proctites causadas por NG, à semelhança de outros estudos, foram identificadas uma grande variedade de tipos NG-MAST.¹⁹⁻²¹ Em relação às proctites causadas por NG, à semelhança de outros estudos, foi identificada uma grande variedade de tipos NG-MAST;¹⁹⁻²¹ tal como esperado, dada a elevada capacidade discriminativa da metodologia recomendada pelo ECDC²² para a epidemiologia molecular de *N. gonorrhoeae*, formalmente implementada em Portugal em 2010²³. No presente estudo não foi possível identificar qualquer *cluster* associado a qualquer rede de contactos sexuais. Contudo, num caso, foi isolado o tipo ST1407, apontado na literatura como responsável por resistências antimicrobianas, incluindo às cefalosporinas de largo espectro^{19,20} e, noutro, foi isolado o tipo ST3615, igualmente implicado na resistência à ciprofloxacina num estudo anteriormente realizado em Portugal.²¹

No grupo de doentes com proctite foi identificada infecção por NG em 11/38 (28,9%), CT em 4/38 (10,5%) e co-infecção por CT e NG em 2/38 (5,3%). Em 15/38 (39,4%) dos doentes com proctite não foi possível identificar qualquer etiologia infecciosa (Quadro 2). Estes dados estão de acordo com outros estudos que apontam a NG como principal causa de proctite sexualmente transmissível. A percentagem de proctites não específicas, onde não é possível determinar a etiologia, também se encontra dentro dos valores mencionados na literatura (11 a 46%).^{24,25} Para reduzir esta percentagem dever-se-á proceder a exame proctológico metuculoso com recurso a exames laboratoriais microbiológicos e moleculares, sendo ainda, por vezes, necessário para esclarecimento etiológico realizar protoscopia com biópsia.³

CONCLUSÕES

A frequência da infecção anorectal por CT e NG em HSH da Consulta de DST do CS da Lapa é considerável, mas mesmo assim inferior à referida em estudos recentemente publicados.^{5,8,10-13} Este facto, associado à elevada percentagem de infeções assintomáticas, dá ênfase às recomendações internacionais,^{4,6} que propõem a pesquisa da infeção anorectal por NG e CT (incluindo a identificação dos serovars LGV) em todos os HSH que reportem práticas de sexo anal receptivo, incluindo nos indivíduos assintomáticos. Em HSH com sintomas de proctite, a hipótese de LGV deve ser considerada e iniciada terapêutica após colheita para exame laboratorial. Salienta-se também, mais uma vez, a importância do rastreio e tratamento dos indivíduos assintomáticos na prevenção da transmissão e aquisição da infecção VIH e outras IST.

GEIDST

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

- Mayer KH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 Suppl 3:S79-83.
- Campos R, Rocha N, Baptista A. Infecções sexualmente transmissíveis em homens que têm sexo com homens. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2014; 72:201-10.
- Voith ML, Akbari RP. Sexually transmitted proctitides. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007; 20:58-63.
- Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-110.
- Peters RP, Verweij SP, Nijsten N, Ouburg S, Mutsaers J, Jansen CL, et al. Evaluation of sexual history-based screening of anatomic sites for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in men having sex with men in routine practice. *BMC Infect Dis* 2011; 11:203.
- de Vries HJ, Zingoni A, White JA, Ross JD, Kreuter A et al. 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS* 2013; 25:465-74.
- Nunes A, Borrego MJ, Nunes B, Florindo C, Gomes JP. Evolutionary dynamics of ompA, the gene encoding the Chlamydia trachomatis key antigen. *J Bacteriol* 2009; 191: 7182-92.
- Quint KD, Bom RJ, Quint WG, Bruisten SM, van der Loeff MF, Morré SA, et al. Anal infections with concomitant Chlamydia trachomatis genotypes among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2011; 11:63.
- Mejuto P, Boga JA, Junquera M Torreblanca A, Leiva PS. Genotyping Chlamydia trachomatis strains among men who have sex with men from a Northern Spain region: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002330.
- Turner AN, Reese PC, Ervin M, Davis JA, Fields KS, Bazan JA. HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhea in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a midwestern US city. *Sex Transm Dis*. 2013; 40:433-8.
- Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, Wisplinghoff H, Wisplinghoff F, Marcus U, et al. Prevalence of pharyngeal and rectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections among men who have sex with men in Germany. *Sex Transm Infect* 2014; 90:46-51.
- Gratrix J, Singh AE, Bergman J, Egan C, McGinnis J, Drews SJ, et al. Prevalence and characteristics of rectal chlamydia and gonorrhea cases among men who have sex with men after the introduction of nucleic acid amplification test screening at 2 Canadian sexually transmitted infection clinics. *Sex Transm Dis*. 2014; 41:589-91.
- Taylor M, Newman D, Gonzalez J, Skinner J, Khurana R, Mickey T. HIV status and viral loads among men testing positive for rectal gonorrhoea and chlamydia, Maricopa County, Arizona, USA, 2011-2013. *HIV Med*. 2015; 16:249-54.
- Lee DM, Fairley CK, Owen L, Horvath L, Chen MY. Lymphogranuloma venereum becomes an established infection among men who have sex with men in Melbourne. *Aust N Z J Public Health* 2009; 33:94.
- Ward H, Alexander S, Carder C, Dean G, French P, Ivens D, et al. The prevalence of lymphogranuloma venereum (LGV) infection in men who have sex with men: results of a multi-centre case finding study. *Sex Transm Infect* 2009; 85:173-5.
- Gomes JP, Nunes A, Florindo C, Ferreira MA, Santo I, Azevedo J, et al. Lymphogranuloma venereum in Portugal: unusual events and new variants during 2007. *Sex Transm Dis* 2009; 36:88-91.
- López-Vicente J, Rodríguez-Alcade D, Hernández-Villalba L, Moreno-Sánchez D, Lumbreras-Cabrera M, Barros-Aguado C, et al. Proctitis as the clinical presentation of lymphogranuloma venereum, a re-emerging disease in developed countries. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106:59-62.
- Ward H, Martin I, Macdonald N, Alexander S, Simms I, Fenton K, et al. Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2007; 44:26-32.
- Nguyen D, Gose S, Castro L, Chung K, Bernstein K, Samuel M, et al. Neisseria gonorrhoeae strain with reduced susceptibilities to extended-spectrum cephalosporins. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1211-3.
- Hjelmevoll SO, Golparian D, Dedi L, Skutlaberg DH, Haarr E, Christensen A, et al. Phenotypic and genotypic properties of Neisseria gonorrhoeae isolates in Norway in 2009: antimicrobial resistance warrants an immediate change in national management guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1181-6.
- Florindo C, Pereira R, Boura M, Nunes B, Paulino A, Gomes JP, et al. Genotypes and antimicrobial-resistant phenotypes of Neisseria gonorrhoeae in Portugal (2004-2009). *Sex Transm Infect* 2010; 86:449-53.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Molecular typing of Neisseria gonorrhoeae – results from a pilot study 2010-2011. Stockholm: ECDC; 2012.
- Rodrigues JC, Reis L, Cordeiro D et al. Vigilância laboratorial das infeções por Neisseria gonorrhoeae em Portugal, 2004-2013. *Bol Epidemiol Observações*. 2014; 3. ISSN: 0874-2928 | ISSN:2182-8873.
- Klausner JD, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:300-2.
- Davis TW, Goldstone SE. Sexually transmitted infections as a cause of proctitis in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:507-12.

Achados Dermatoscópicos do Líquen Estriado - Relato de Caso

Carlos Gustavo Carneiro de Castro¹, Ana Carolina Serra Gomes da Silva Rodrigues², Bartira Beninca Sartori³, Bruna Barroso Gonçalves³, Nathalia Diirr Travaglia⁴, Renato Moura Braga³, Glaura Tinoco Plata¹

¹Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)/Specialist in Dermatology by SBD, Brasil

²Graduada em medicina pela Universidade Estácio de Sá/Graduated in Medicine, by Estácio de Sá University, Rio de Janeiro, Brasil

³Graduada em medicina pela Universidade Federal Fluminense (UFF)/Graduated in Medicine, by UFF, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Estudante de medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)/Medical Student of UFF, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – Líquen estriado é uma erupção papulosa inflamatória que acomete principalmente crianças. Apresenta etiologia desconhecida e uma baixa prevalência. Surge menos frequentemente na idade adulta, e é caracterizado pelo aparecimento abrupto e assintomático de pápulas descamativas em disposição linear, por vezes seguindo as linhas de Blaschko, usualmente unilaterais e em extremidades. É importante considerar no diagnóstico diferencial outras dermatoses que acompanham as linhas de Blaschko, como por exemplo o líquen plano linear. Relata-se um caso atípico de líquen estriado com surgimento na idade adulta e localizado em flanco e região lombar à esquerda. Discutimos sobre a importância da dermatoscopia como ferramenta auxiliar no diagnóstico de líquen estriado.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatoscopia; Erupções Liquenoides.

Dermatoscopic Findings of Lichen Striatus - Case Report

ABSTRACT – Lichen striatus is an inflammatory papular eruption that affects mainly children. It has an unknown etiology and a low prevalence. It arises in adulthood less frequently, and is characterized by abrupt onset of asymptomatic scaly papules in linear arrangement, sometimes following the Blaschko lines, usually unilateral and on the extremities. It is important to consider on the differential diagnosis other dermatoses that follow the Blaschko lines, such as linear lichen planus. We report an unusual case of lichen striatus with onset on the adulthood and located on left flank and on the left lumbar region. We discuss about the importance of dermatoscopy as an auxiliary tool on the diagnosis of lichen striatus

KEY-WORDS – Dermatoscopy; Lichenoid Eruptions.

INTRODUÇÃO

O líquen estriado é uma dermatose pouco prevalente, mais comum em crianças e adolescentes de 2 a 15 anos, principalmente do sexo feminino.⁴ Trata-se de uma doença inflamatória de etiologia ainda não esclarecida. Muitos autores, entretanto, a consideram como uma manifestação de mosaicismo, caracterizada pela presença de clones de células epiteliais alteradas geneticamente que, devido a um evento precipitante, são reconhecidas pelo sistema imune e podem induzir a pele afetada a gerar uma resposta inflamatória mediada por células T, em apresentação linear.^{4,6} Infecções, trauma, gravidez,

drogas, atopia e fatores ambientais são descritos como prováveis precipitantes do líquen estriado, com a maioria dos casos ocorrendo durante a primavera e o verão.^{4,8}

Clinicamente, esta dermatose é caracterizada por surgimento súbito de pápulas descamativas não pruriginosas, geralmente unilaterais que acometem principalmente as extremidades e tipicamente seguem as linhas de Blaschko. Raramente acomete tronco e face, mas pode ocorrer acometimento ungueal.⁸ Na histopatologia observamos reação liquenóide com vacuolização da camada basal e inflamação de anexos.⁸

Correspondência: Dr. Renato Moura Braga
Rua Voluntários da Pátria 445, sala 702
Botafogo, Rio de Janeiro - RJ, Brasil, CEP 22270-000
E-mail: renato.moura.b@gmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Dezembro/December 2015

Dermatoscopia

O líquen estriado deve ser diferenciado de outras dermatoses que acompanham as linhas de Blaschko, dentre as quais podemos citar a psoríase linear e o líquen plano linear, com o qual pode haver sobreposição.^{4,8} O tratamento baseia-se no uso de corticóide tópico ou inibidores de calcineurina ou imiquimod.⁹ Geralmente ocorre regressão espontânea entre 3 a 12 meses, com hipo ou hiperpigmentação.⁴

Relatamos a seguir um caso atípico de líquen estriado com surgimento na idade adulta e localização em tronco. Foi utilizado tratamento tópico com melhora importante das lesões e hiperpigmentação residual.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino com 32 anos de idade iniciou o quadro há aproximadamente 2 anos com surgimento progressivo de pápulas achatadas e hipercrômicas pruriginosas



Figura 1 - Pápulas achatadas agrupadas hipercrômicas seguindo as linhas de Blaschko.



Figura 2 - Ao exame dermatoscópico: pontos violáceos entremeados por áreas esbranquiçadas.

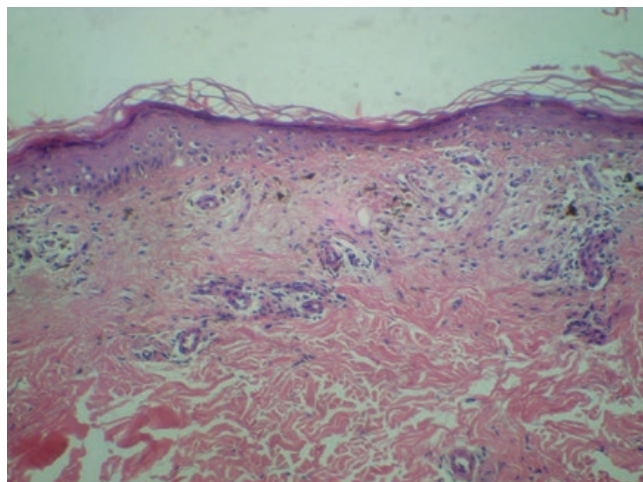


Figura 3 - Infiltrado inflamatório linfocitário na derme papilar perivascular e perianexial.

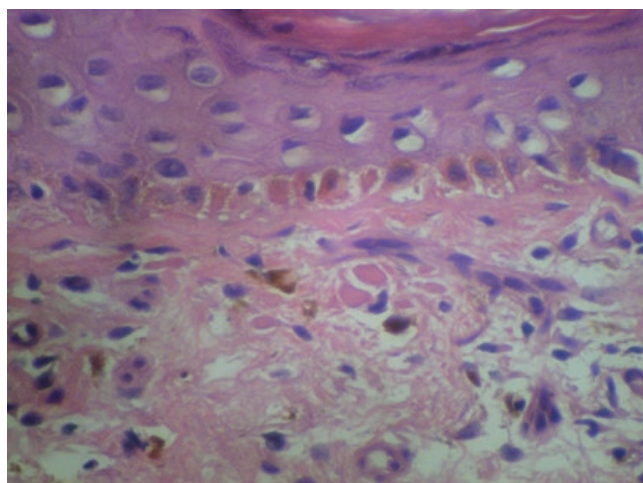


Figura 4 - Vacuolização da camada basal.

em flanco esquerdo e e região lombar esquerda. Relata asma na adolescência. Nega história de líquen estriado na família. Nega doenças autoimunes na família.

Ao exame dermatológico foram observadas pápulas pequenas em torno de 2 mm de diâmetro, distribuídas no flanco esquerdo e a região lombar esquerda, seguindo as linhas de Blaschko. Na dermatoscopia, foram observados pontos violáceos entremeados por áreas esbranquiçadas. Foi realizada uma biópsia excisional em um pápula localizada no flanco esquerdo.

O exame histopatológico demonstrou epiderme com hiperqueratose e vacuolização da camada basal, infiltrado inflamatório linfocitário em faixa na derme papilar, perivascular e perianexial e, presença de melanóforos.

Foi iniciado tratamento com tacrolimus 0,1% pomada, duas vezes ao dia, durante 1 mês inicialmente. Relata que houve uma melhora importante das lesões após o tratamento, porém ocorrendo hiperpigmentação residual.

DISCUSSÃO

O líquen estriado é uma condição rara, auto-limitada e acomete principalmente crianças, em especial o sexo feminino.⁷ Consiste em lesões papulosas pequenas, medindo de 2-4mm, superfície plana, levemente descamativas, podendo variar sua coloração entre o eritemato-violáceo ao hipocrômico. Geralmente se dispõem em conformação linear e são unilaterais, normalmente em extremidades, seguindo as linhas de Blaschko. Essas linhas são projeções do desenvolvimento celular normal na pele. Normalmente são invisíveis sob a pele normal mas são frequentemente afectadas nas dermatoses inflamatórias adquiridas.⁶ Aqui relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, adulto, que desenvolveu um quadro de pápulas planas hipocrômicas em tronco (flanco esquerdo e região lombar esquerda). Essas lesões são descritas como assintomáticas em crianças, porém quando ocorrem em adultos pode ter prurido e requer tratamento sintomático, como no caso descrito³. Pode haver, também, mas com menos frequência, acometimento ungueal, apresentando-se com onicólise distal, estrias longitudinais e helconixe,⁴ achados esses que não estavam presentes no paciente em questão.

Múltiplos estudos mostram a associação do líquen estriado com atopia (asma, rinite alérgica ou dermatite atópica), chegando a 40%. Isso é explicado pela desregulação da imunidade destes pacientes. Gravidez, trauma e drogas também são fatores de risco.^{1,2,9} Neste relato, o paciente possui história de atopia, porém nega história pessoal ou familiar de doenças auto-imunes.

O diagnóstico, em crianças, é eminentemente clínico, porém em adultos, pela sua baixa prevalência, é necessária confirmação histopatológica, especialmente se a lesão for encontrada fora das extremidades.¹ A histopatologia mostra lesões infiltrado linfo-histiocitário e liquenóide, espongiase e inflamação perianexial superficial e profunda. Seu principal diagnóstico diferencial deve ser feito com o líquen plano linear. Este cursa com lesões violáceas e poligonais, estrias de Wickham, também seguem as linhas de Blaschko, e tem caráter pruriginoso. Na histopatologia apresenta infiltrado liquenóide na derme papilar. Outros diagnósticos diferenciais importantes são o lúpus eritematoso, psoríase, erupção liquenóide a droga, entre outros.⁶

A presença de pontos enegrecidos com aspecto salpicado e áreas esbranquiçadas na dermatoscopia são compatíveis com líquen estriado.¹¹ No caso relatado foram observados na dermatoscopia pontos violáceos e áreas esbranquiçadas na dermatoscopia.

Na maioria dos casos há involução espontânea da lesão entre um período de 3 a 12 meses, sendo possível, assim, uma conduta expectante. Quando não há resolução, o tratamento mais utilizado é com corticoterapia tópica. Também é relatada terapia com corticóide oral, inibidores de calcineurina tópicos e acitretina oral.⁵ Nosso paciente respondeu com regressão das lesões após 1 mês de tacrolimus tópico. Houve, entretanto, hiperpigmentação residual, como já foi descrito na literatura.⁵

Os achados dermatoscópicos descritos neste relato podem ajudar a diferenciar o líquen estriado de outras dermatoses que seguem as linhas de Blaschko evidenciando a importância do dermatoscópio fazer parte da semiologia dermatológica.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter obtido consentimento escrito dos doentes para utilização dos seus dados clínicos e ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that they have obtained informed consent from patients for the use of their medical data and followed the rules of the ethic committee of their center.

REFERÊNCIAS

1. Al Ratroun JT, Al Nazer N, Ansari NA. Lichen Striatus in an Adult Female. *Female, J Health Sci.* 2015; 5:14-6.
2. Brennan S, Khan S, Chong AH. Lichen Striatus in a pregnant woman. *Australas J Dermatol.* 2005; 46:184-6.
3. Campanati A, Brandozzi G, Giangiacomini M, Simonetti O, Marconi B, Offidani AM. Lichen striatus in adults and pimicrolimus: open, off-label clinical study. *Int J Dermatol.* 2008;47:732.
4. Consuegra DG, Fabris MR, Vieira AG, Gama CM, Marquezini MA, Brotas AM. Líquen estriado no adulto com acometimento do aparelho ungueal. *Rev Brasil Med.* 2011. 2011; 13:20-1.
5. Errichetti E, Stinco G, Trevisan G, Patrone P. Lichen striatus associated with psoriasis vulgaris treated with oral acitretin. *Indian Dermatol Online J.* 2014; 5: 501-503.
6. Fogagnolo L, Barreto JA, Soares CT, Marinho FC, Nassif PW. Líquen estriado no adulto. *An Bras Dermatol.* 2011; 86:142-5.
7. Hofer T. Lichen Striatus in Adults or "Adult Blaschkitis"? There is no need for a new naming. *Dermatology.* 2003; 207:89-92.
8. Kurokawa M, Kikuchi H, Ogata K, Setoyama M. Bilateral Lichen Striatus. *J Dermatol.* 2004; 31:129-32.
9. Ramos C, Rodríguez S, Quijano E, Gutiérrez Z, Cortez-Franco F, Fuertes C, et al. Líquen estriado del adulto: experiencia en un servicio de Dermatología. *Dermatol Peru.* 2012; 22:16-20.
10. Zhang Y, McNutt NS. Lichen striatus. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 37 cases. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:65-71.
11. Segura P, Romero M, Gonzalvo P, Garcia S, Iglesias J, Juanes J. Lichen striatus in an adult following trauma with central nail plate involvement and its dermoscopy features. *Int J Dermatol.* 2008; 47:324-5.

AVEENO® SKIN RELIEF MENTOL

Aveeno®
ACTIVE NATURALS®

PELE MUITO SECA COM PRURIDO



96%

DOS DOENTES COM MELHORIAS SIGNIFICATIVAS EM DIVERSOS SINAIS ASSOCIADOS A LESÕES CUTÂNEAS (ERITEMA, DESCAMAÇÃO E PRURIDO)¹

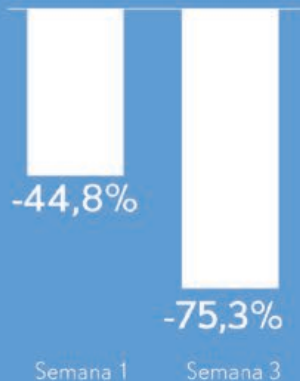
Crema Hidratante
LENITIVO MENTOL

200ml | 400ml

- ◆ SEM FRAGRÂNCIA ◆
- ◆ SEM PARABENOS ◆
- ◆ SEM ÁLCOOL ◆

REDUZ EFICAZMENTE O PRURIDO ASSOCIADO À XEROSE CUTÂNEA LOGO NA 1.ª SEMANA¹

Percentagem de redução do prurido



¹- Pacifico A, de Angelis L, Fargnoli M, Felice C, Chimenti S, Peris K, Clinical Trial on Aveeno Skin Relief Moisturizing Lotion in Patients with Itching Accompanied by Skin Lesions and Xerosis, The Journal of Applied Research, Vol. 5, No 2, 2005.

Uma Manifestação Atípica de Dermite de Contacto Alérgica a Metacrilatos numa Dentista

Susana Brás¹, Cátia Alves², Cristina Amaro³, Jorge Cardoso⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

²Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia/Resident, Immunoallergology Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

⁴Director de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology Department, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – A dermite de contacto alérgica a acrilatos e metacrilatos é frequente em profissionais de saúde como os dentistas e os protésicos dentários. Os autores apresentam o caso de uma dermite de contacto alérgica de localização atípica a metacrilatos, numa dentista, de modo a alertar para esta realidade e a implementar métodos para evitar a sensibilização a estes alérgenos.

PALAVRAS-CHAVE – Acrilatos; Dermite de Contacto Alérgica; Dermatite Ocupacional; Dentistas; Metacrilatos.

Atypical Pattern of Methacrylate Allergic Contact Dermatitis in a Dentist

ABSTRACT – Allergic contact dermatitis to acrylates and methacrylates is common in dentists and dental prosthetic professionals. The authors present a case of an atypical localization of allergic contact dermatitis to methacrylates in a dentist in order to alert to this reality and to implement methods to prevent sensitization to these allergens.

KEY-WORDS – Acrylates; Dermatitis, Allergic Contact; Dermatitis, Occupational; Dentists; Methacrylates.

INTRODUÇÃO

A dermite de contacto alérgica a acrilatos e metacrilatos é uma dermatose frequente em profissões como manicures, dentistas, protésicos dentários e trabalhadores da indústria gráfica, pela manipulação frequente de produtos com estes alérgenos.¹ A prevalência da sensibilização a metacrilatos nos profissionais de medicina dentária varia entre os 5,8% e os 31,7%.^{2,3} Na maioria dos casos as lesões localizam-se nas falanges distais ou nas pálpebras.¹

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma doente do sexo feminino, 30 anos, dentista há 5 anos, que recorre à consulta de dermatologia por dermatose com 24 horas de evolução localizada ao dorso da mão esquerda, na prega entre os 1º e 2º ossos metacárpicos. Tratava-se de uma placa circular

eritematosa com prurido e que em poucas horas havia formado uma bolha central de conteúdo seroso (Fig. 1).

A doente referia uma lesão semelhante 3 semanas antes, tendo sido medicada com furoato de mometasona, 1mg/g, pomada com regressão total em 2 semanas.

Da história clínica, verificou-se que as lesões apareciam na sequência da atividade laboral, pelo que se suspeitou de dermite de contacto alérgica em contexto profissional.

A doente revelou que durante os procedimentos de restauração dentária colocava o produto *Adper Single bond 2*[®] da 3M no dorso da mão esquerda, sobre a luva (Fig. 2). Este produto continha na sua composição vários acrilatos: bisfenol A diglicil éter dimetacrilato (BISGMA), metacrilato de 2-hidroxi-etil (HEMA) e diuretano dimetacrilato (UDMA).

Foram realizadas provas epicutâneas com a série básica do grupo português das dermatites de contacto e a série

Correspondência: Dr.º Susana Brás
Serviço de Dermatologia e Venereologia - Centro Hospitalar de Lisboa Central
Alameda de Santo António dos Capuchos - 1169-050 Lisboa, Portugal
E-mail: bras.susana@gmail.com

Recebido/Received
Dezembro/December 2015
Aceite/Accepted
Janeiro/January 2016

GPDEC



Figura 1 - Placa circular eritematosa centrada por bolha flácida de conteúdo seroso localizada no dorso da mão esquerda entre o primeiro e o segundo metacarpo.



Figura 2 - Demonstração do modo de exposição ao alergeno durante a actividade profissional.

de produtos dentários (*Chemotechnique*, Suécia). As leituras foram realizadas às 48 e às 96 horas. Os resultados foram positivos (2+) para: dimetacrilato de trietilenoglicol (TREGDMA), dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA), HEMA e metacrilato de tetrahidrofurfuril (THFMA) (Fig. 3). O BISGMA e UDMA não foram testados no presente caso.

A doente foi aconselhada à evicção da colocação do produto sobre a luva e à utilização de medidas protetoras para evitar a exposição aos alérgenos. Desde então não teve recidiva da dermatose.

DISCUSSÃO

Os monómeros acrílicos fazem parte da constituição de diversos materiais usados mais frequentemente pelos dentistas. Os mais frequentes causadores de sensibilização nos dentistas e protésicos dentários são o HEMA e o EGDMA. A elevada prevalência destes alérgenos deve-se ao facto destas substâncias existirem na composição dos líquidos de

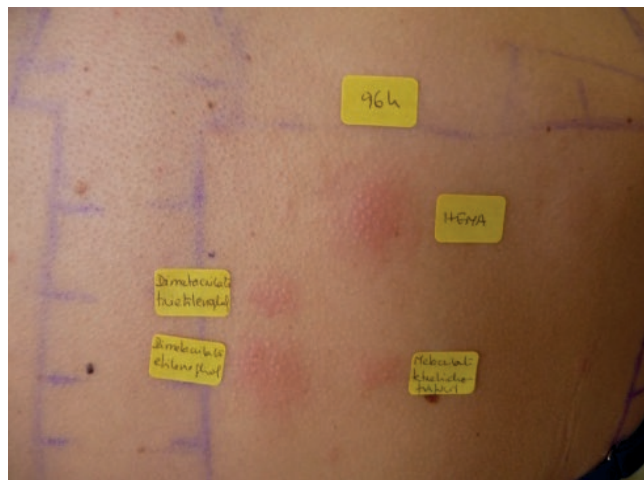


Figura 3 - Provas epicutâneas às 96 h horas com positivities para dimetacrilato de trietilenoglicol (TREGDMA), 2% vaselina (++) ; dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA), 2% vaselina (++) ; metacrilato de 2-hidroxi etil (HEMA), 2% vaselina (+++) e metacrilato de tetrahidrofurfuril (THFMA), 2 % vaselina (++) .

materiais, sendo os mais comuns os compósitos dentários e as próteses dentárias.³⁻⁵

A realização de provas epicutâneas pode por em evidência positividade para diferentes metacrilatos. Estas reações resultam de reação cruzada entre os diferentes metacrilatos ou de sensibilização múltipla devido à presença de vários tipos de metacrilatos na composição dos produtos utilizados na restauração dentária.^{1,3,4,6}

Na maioria dos casos relatados de alergia de contacto a metacrilatos nos profissionais dentários as lesões são de eczema das mãos, afetando sobretudo as falanges distais por contacto direto, e de eczema da face, sobretudo das pálpebras quer por contacto com as mãos contaminadas ou por via aerotransportada, dada a volatilidade dos (met)acrilatos.

Neste caso destaca-se a localização atípica da dermite de contacto alérgica causada pela prática habitual individual da doente no manuseamento dos metacrilatos. A doente não relacionou a aplicação do produto com o aparecimento da lesão, pois pressupôs que estava protegida pelo uso de luvas de nitrilo.

Outros casos semelhantes foram descritos em profissionais que tinham por hábito limpar o excesso dos produtos utilizados no dorso da mão.²

As luvas mais frequentemente usadas nas práticas profissionais dentárias não oferecem proteção na prevenção da dermite de contacto alérgica.^{1,2} Os monómeros dos metacrilatos têm a capacidade de penetrar as luvas de látex e de vinil em poucos minutos. As luvas de nitrilo oferecem alguma proteção que aumenta com o aumento da espessura da luva.⁷ O uso de dois pares de luvas de nitrilo ou o uso de luvas de polietileno sob as luvas de nitrilo aumentam a proteção para tarefas que não excedam os 30 a 60 minutos.⁸ As luvas 4H® (*Honeywell Silver Shield*) protegem do contacto, mas são pouco maleáveis e inapropriadas para a realização de trabalho minucioso.⁷

O uso de instrumentação própria e de medidas protetoras durante a manipulação de produtos com (met)acrilatos é fundamental para a evicção do contacto com as partículas sensibilizantes.

Os (met)acrilatos podem também estar presentes noutros produtos como os geles utilizados na manicure das unhas, em *super-colas* ou em alguns absorventes dos pensos higiénicos.⁹ Os doentes já sensibilizados devem evitar o contacto com o alergeno na vida quotidiana, evitando, por exemplo, a aplicação de unhas de gel.

CONCLUSÃO

A localização atípica da manifestação cutânea deste caso demonstra a importância da investigação dos hábitos laborais para a realização do diagnóstico. Os profissionais dentários devem estar informados da necessidade da evicção do contacto com os produtos que contenham metacrilatos a fim de evitar a sensibilização que pode ser limitativa para a sua atividade profissional.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Ramos L, Cabral R, Gonçalo M. Allergic contact dermatitis caused by acrylates and methacrylates - a 7-year study. *Contact Dermatitis*. 2014; 71:102-7.
2. Hunasehally RYP, Hughes TM, Stone NM. Atypical pattern of (meth)acrylate allergic contact dermatitis in dental professionals. *Br Dent J*. 2012; 213:223-4.
3. Teik-Jin Goon A, Bruze M, Zimerson E, Goh CL, Isaksson M. Contact allergy to acrylates/methacrylates in the acrylate and nail acrylics series in southern Sweden: Simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis*. 2007; 57:21-7.
4. Aalto-Korte K, Alanko K, KOJR, Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis*. 2007; 57:324-30.
5. Geukens S, Goossens A. Occupational contact allergy to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis*. 2001; 44:153-9.
6. Sasseville D. Acrylates in contact dermatitis. *Dermatitis*. 2012; 23:6-16.
7. Andersson T, Bruze M, Bjorkner B. In vivo testing of the protection of gloves against acrylates in dentin-bonding systems on patients with known contact allergy to acrylates. *Contact Dermatitis*. 1999; 41:254-9.
8. Sasseville D. Acrylates. *Dermatitis*. 2012; 23:3-5.
9. Sauder M, Pratt M. Acrylate systemic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2015; 26:235-8.

NOVO

NEOVADIOL

COMPLEXO REEQUILIBRANTE

Uma combinação de ingredientes única e eficaz para a **pele na menopausa**
「PROXYLANE - HYDROVANCE - HEPES - HEDIONE」

「Após 4 horas*:
+39% de tonicidade

「Após 1 semana**:
**pele mais confortável
para 88% das mulheres.**



NA MENOPAUSA

- ↗ Secura **cutânea**
- ↗ Ptose e **perda de densidade**
- ↘ Tonicidade e firmeza da pele
- ↘ Secreção sebácea

PROXYLANE

- ↗ Tonicidade e firmeza da pele
- ↘ Rugas e perda de densidade

HYDROVANCE HEPES

- ↗ Tonicidade e firmeza da pele
- ↘ Secura **cutânea e rugosidade**
- ↗ **Hidratação**

HEDIONE

- ↗ Produção de lípidos

Granuloma Anular Elastolítico de Células Gigantes Associado a Policitemia Vera

Cátia Albino¹, Carlos Machado e Costa², Manuel Neves³, Soares-de-Almeida⁴, J. Braz Nogueira⁵

¹Interna do Internato Complementar de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna/Consultant Chief, Internal Medicine, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar de Hematologia/Consultant, Hematology, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

⁴Professor Auxiliar de Dermatologia/Professor of Dermatology, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁵Diretor do Serviço de Medicina 1/Head of Internal Medicine Department, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria; Professor Catedrático/Professor, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Os autores descrevem um caso de granuloma anular elastolítico de células gigantes (GAECG) em que esta entidade se associa a policitemia vera. As duas situações regrediram com a terapêutica com hidroxiureia. **Caso clínico:** Um homem de 63 anos com queixas de astenia, náuseas, dor no hipocôndrio/flanco direitos e emagrecimento acentuado desde há 4 meses. No mês anterior surgiram numerosas pápulas cutâneas eritematosas agrupadas na região dorso-lombar. Palpava-se esplenomegália. A investigação laboratorial permitiu o diagnóstico de policitemia vera (mutação JAK2 positiva na medula óssea). A biopsia cutânea foi compatível com GAECG. Foi iniciada terapêutica com hidroxiureia, com normalização hematológica e regressão das lesões cutâneas. **Discussão:** O GAECG é, na maioria dos casos, uma dermatose isolada mas pode associar-se a outras doenças sistémicas. O nosso caso é o primeiro descrito em associação com a policitemia vera. A regressão das duas situações à hidroxiureia pode consubstanciar uma possível relação.

PALAVRAS-CHAVE – Granuloma de Células Gigantes; Policitemia Vera.

Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma Associated with Polycythemia Vera

ABSTRACT – Introduction: The authors describe a case of annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) associated with polycythaemia vera. Both diseases resolved with treatment with hydroxyurea. **Case report:** A 63-year-old man refers fatigue, nausea, right upper abdominal pain and marked weight loss for 4 months. During last month he presents multiple grouped erythematous skin papules and plaques in his back. He had a moderate increase of his spleen. The patient was diagnosed with polycythaemia vera (JAK 2 mutation positive in bone marrow). Skin biopsy revealed AEGCG. The patient was treated with hydroxyurea; there was normalization of hematologic changes and regression of skin lesions. **Discussion:** AEGCG is, in most cases, an isolated cutaneous disease but it can be found in association with other systemic diseases. Our patient is the first described with and association of AEGCG and polycythaemia vera. The regression of both diseases with hydroxyurea suggests a possible relationship.

KEY-WORDS – Granuloma, Giant Cell; Polycythemia Vera.

INTRODUÇÃO

O granuloma anular elastolítico de células gigantes é uma doença granulomatosa crónica rara de etiologia desconhecida, descrita pela primeira vez em 1979 por Hanke e

colaboradores.¹ Inclui casos clínicos semelhantes que foram anteriormente descritos como necrobiose lipóidica anular atípica, granuloma de Miescher da face e granuloma actínico de O'Brien.

Correspondência: Dr.º Cátia Albino
Serviço de Medicina 1 - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: katialbino@gmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Caso Clínico

Consiste em uma ou mais placas anulares vermelho-acastanhadas de crescimento lento com uma zona central hipopigmentada e ligeiramente atrófica. As placas são mais frequentes em áreas expostas ao sol, mas podem surgir em zonas cobertas.

Histologicamente observa-se na derme um infiltrado inflamatório misto constituído por linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas que contêm fragmentos de fibras elásticas no seu interior (elastofagocitose); existe uma perda variável de fibras elásticas no processo inflamatório resultante da sua fagocitose e degradação pelas células gigantes multinucleadas (elastólise). No centro hipopigmentado da lesão há uma escassez de fibras elásticas com pouca ou nenhuma inflamação.

Descrevemos um caso de granuloma anular elastolítico de células gigantes associado a policitemia vera que regrediu com a terapêutica com hidroxiureia.

CASO CLÍNICO

Um homem de 63 anos, reformado, recorreu à consulta de Medicina. Tinha hábitos alcoólicos (670g/dia) e (82 UMA) tabágicos marcados e antecedentes de sífilis primária tratada aos 32 anos, gastrite e bulbite erosivas e ansiedade generalizada.

Quatro meses antes referiu queixas de astenia e náuseas e, dois meses depois, dor no hipocôndrio/flanco direitos. Durante os quatro meses teve perda de 20% do peso corporal. No mês anterior refere aparecimento de numerosas máculas cutâneas eritematosas dorso-lombares.

Ao exame objetivo estávamos em presença de um doente magro, apirético, sinais vitais dentro da normalidade, com telangiectasias da face, hipertrofia parotídea bilateral, eritema palmar e retração de Dupuytren bilateral, com múltiplas placas cutâneas eritematosas, de tamanhos variados, dispersas pela região dorso-lombar bilateralmente (Fig. 1) e sem outras alterações significativas no exame objetivo.

Na avaliação laboratorial registava-se leucocitose ($13.500 \times 10^9/l$) com 71,1% de neutrófilos, trombocitose ($670.000 \times 10^9/l$), sem anemia e alterações do perfil hepático (AST-48U/l; ALT-80U/l; γ GT-116U/l). A radiografia do tórax não apresentava alterações.

Foi internado para estudo com as hipóteses diagnósticas de neoplasia, sólida ou hematológica, e alcoolismo crónico.

Dos exames efetuados em internamento destaca-se:

- Endoscopia digestiva alta: gastrite do antro e bulbite;
- Ecografia abdominal: fígado de dimensões normais com aspetos ecográficos sugestivos de esteatose e ligeira esplenomegália homogénea;
- Tomografia computadorizada crânio-encefálica: ligeira atrofia cortical bifrontal;
- Tomografia computadorizada cervicotoracoabdominopélvica: moderada esplenomegália homogénea, lipoma da terceira porção do duodeno e trombose parcial da artéria mesentérica superior na vertenteproximal;
- Doseamento da fosfatase alcalina leucocitária, 105 (normal, 15-100);



Figura 1 - Granuloma elastolítico de células multinucleadas: fotografia clínica das pápulas e placas eritemato-violáceas no dorso.

- Mielograma: medula óssea normocelular com ferro diminuído;
- Biopsia óssea: medula hiperclular à custa das três séries hematopoiéticas com maturação das 3 séries; na série megacariocítica identificam-se formas grandes com hiperlobulação que predominam e forma pequenas hipolobuladas; aspetos compatíveis com neoplasia mieloproliferativa crónica; pesquisa de mutação JAK2 na medula óssea positiva;
- Biopsia cutânea compatível com o diagnóstico de granuloma anular elastolítico de células gigantes (Fig. 2), e pesquisa de mutação JAK2 inconclusiva.

Após correção do défice de ferro houve uma subida dos níveis de hemoglobina para 16,4 g/dl.

Nesta altura foram efetuados os diagnósticos de policitemia vera, granuloma anular elastolítico de células gigantes e alcoolismo crónico.

O doente foi referenciado para as consultas de Hematologia e Dermatologia e iniciou terapêutica tópica com corticosteroides para as lesões dermatológicas sem melhoria.

Do ponto de vista da policitemia vera, iniciou terapêutica com hidroxiureia (500 mg/dia) e ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) dado tratar-se de uma doente de alto risco (idade superior a 60 anos e presença de trombose mesentérica). Ao fim de 3 meses de terapêutica houve não só normalização da hemoglobina e do hematócrito como regressão das lesões cutâneas (Fig. 3).

Caso Clínico

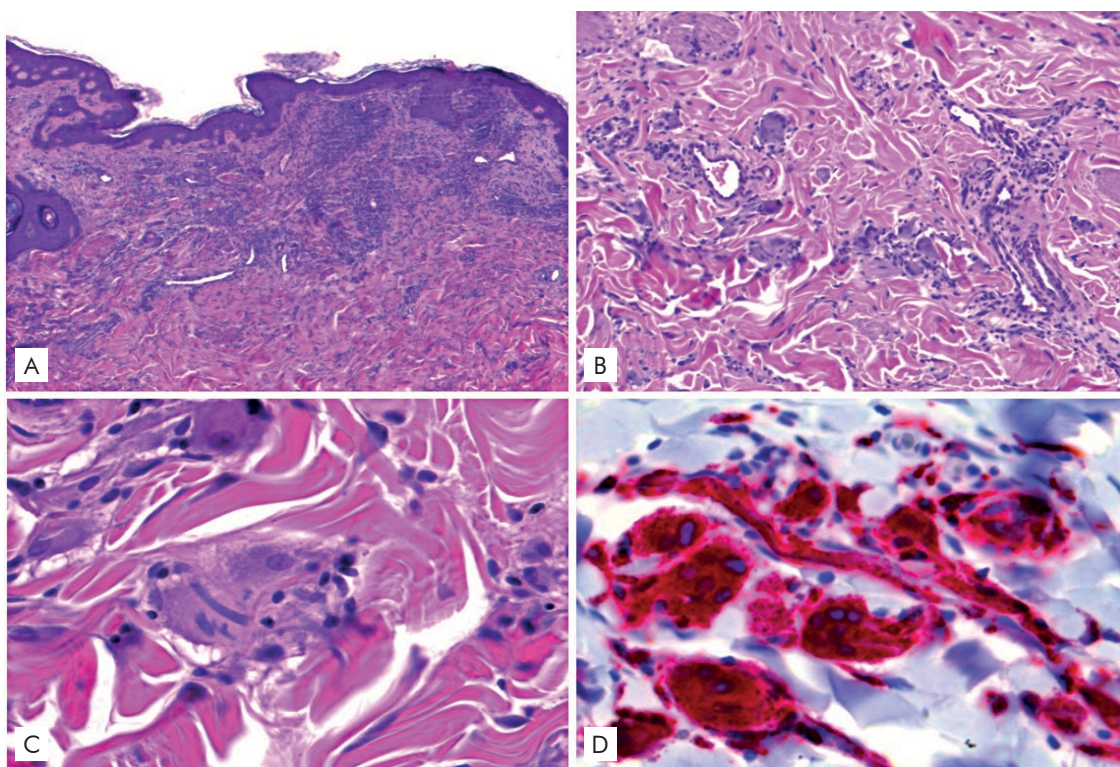


Figura 2 - Biopsia cutânea de granuloma elastolítico de células multinucleadas: A) infiltrado inflamatório granulomatoso na derme (H&E, x 40); B) infiltrado inflamatório misto constituído por linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas (H&E, x100); C) fibras elásticas no interior de células gigantes (H&E, x 400); D) imuno-histoquímica com marcador histiocitário CD68 que expressam as células gigantes.



Figura 3 - Regressão das lesões cutâneas após tratamento com hidroxiureia.

Presentemente, e após 5 anos de seguimento, e sob terapêutica com hidroxiureia, o doente apresenta-se clinicamente bem, com controlo da doença hematológica (Eritrocitos- $3.700 \times 10^9/l$, Hb-13.9 g/dl, leucócitos- $7.880 \times 10^9/l$, plaquetas- $307.000 \times 10^9/l$) e sem evidência de lesões cutâneas.

DISCUSSÃO

O granuloma anular elastolítico de células gigantes é uma doença cutânea rara de etiologia desconhecida. Afeta preferencialmente mulheres de meia-idade e idosas, embora tenham sido descritos alguns casos em crianças.²⁻⁴ Localiza-se mais frequentemente em áreas expostas ao sol, tendo-se especulado que os raios ultravioleta possam desencadear alterações nos fibroblastos da derme com produção de fibras elásticas anómalas, com modificação da sua antigenicidade que resultaria numa resposta imunológica celular e na formação de granulomas.⁵⁻⁷ Esta teoria é suportada pelos achados imuno-histoquímicos que revelam um predomínio de linfócitos CD4 sobre os linfócitos CD8 nas lesões.⁶⁻⁸ No entanto, a doença pode surgir em áreas cobertas^{2-10,12-13,22} e, num caso foi descrita uma disseminação sistémica (pele, olhos, gânglios linfáticos e aparelho digestivo),² o que leva a pensar que podem existir outros fatores para além da radiação ultravioleta que alteram as fibras elásticas e podem desempenhar um papel na patogénese desta doença cutânea.⁵ Na maioria dos casos trata-se de uma dermatose

Caso Clínico

isolada, mas pode associar-se a outras doenças. O maior número de casos de associação foi descrito com a diabetes mellitus.^{1,5,9,11-13} No entanto, há casos descritos de associação com outras doenças sistêmicas (sarcoidose,¹ arterite de células gigantes,¹⁴ amiloidose cutânea,¹¹ vitiligo^{8,15}) e com doenças neoplásicas (leucemia/linfoma cutâneo de células T,^{16,17} leucemia mieloblástica aguda,¹⁸ gamapatia monoclonal de significado indeterminado,¹⁹ carcinoma da próstata²⁰). Dada a raridade desta doença, discute-se se estas associações são realmente significativas ou fruto do acaso.

Trata-se da primeira descrição que associa o granuloma anular elastolítico de células gigantes a policitemia vera.

Têm sido experimentados múltiplos tratamentos com graus variáveis de sucesso. Foram ensaiados corticosteroides (tópicos,^{4,7,8,11,20-21} intralesionais^{1,3} e sistêmicos²), antimaláricos (cloroquina,^{1,6,22} hidroxicloroquina^{1,7,13,21}), quinacrina,¹³ ciclosporina,⁷ clofazimina,⁶ isotretinoína,¹² retinoides-PUVA,¹ tacrolimus,^{19,20,23} pimecrolimus,²¹ tranilast,²⁴ esteréis do ácido fumárico⁵, iodeto de potássio,⁴ crioterapia e excisão cirúrgica. Em alguns casos pode ocorrer remissão espontânea.^{10,22}

O nosso caso é, como foi referido, a primeira descrição de associação com a policitemia vera. A terapêutica com corticosteroides tópicos não surtiu efeito. No entanto, o tratamento da doença hematológica com hidroxiureia resultou não só no controlo da policitemia vera como também na regressão rápida das lesões cutâneas. Podemos estar em presença de uma situação em que existe uma verdadeira relação entre as duas doenças e em que a resposta à hidroxiureia consubstancia uma possível relação, em que o tratamento da policitemia vera conduz à regressão da doença cutânea que poderá ser uma sua consequência. Apenas identificámos na literatura dois casos em que o granuloma anular elastolítico de células gigantes regrediu com o tratamento da doença associada, um caso de leucemia mieloblástica aguda¹⁸ e outro de linfoma cutâneo primário de células T¹⁷; no primeiro caso, a recidiva da leucemia foi acompanhada pela recorrência da doença cutânea.

No entanto, não pode ser excluído que a regressão do granuloma anular elastolítico de células gigantes seja consequência do fármaco utilizado. Na verdade, pode acontecer que a regressão das lesões cutâneas seja resultante da atividade imunossupressora da hidroxiureia e não do tratamento da policitemia vera, podendo a associação das duas doenças ser puramente aleatória e não existir uma relação causal.

Para testar esta hipótese, tentámos identificar a mutação JAK2 na biópsia cutânea; no entanto, o resultado desta pesquisa foi inconclusivo. A identificação da mutação nas lesões cutâneas poderia comprovar, de forma definitiva, a associação causal entre as duas entidades. No entanto, esta hipótese continua de pé dada a regressão simultânea das duas doenças com a terapêutica com hidroxiureia.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH Jr. Annular elastolytic giant cell granuloma: A clinicopathologic study of five cases and a review of similar entities. *J Am Acad Dermatol.* 1979; 1:413-21.
2. Kurose N, Nakagawa H, Izumi K, Nogita T, Furue M, Ishibashi Y. Systemic elastolytic granulomatosis with cutaneous, ocular, lymph nodal, and intestinal involvement: Spectrum of annular elastolytic giant cell granuloma and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:359-63.
3. Boneschi V, Brambilla L, Fossati S, Parini F, Alessi E. Annular elastolytic giant cell granuloma. *Am J Dermatopathol.* 1988; 10:224-8.
4. Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Annular elastolytic giant cell granuloma. *Pediatr Dev Pathol.* 2002; 5:305-9.
5. Gutzmer R, Breuer K, Kiehl P, Kapp A, Werfel T. Successful therapy of annular elastolytic giant cell granuloma with fumaric acid esters. *Dermatology.* 2002; 205:421-4.
6. Özaya-Bayazit E, Büyükbabani N, Baykal C, Öztürk A, Okçu M, Soyer HP. Annular elastolytic giant cell granuloma: Sparing of a burn scar and successful treatment with chloroquine. *Br J Dermatol.* 1999; 140:525-30.
7. Ventura F, Vilarinho C, Duarte ML, Pardal F, Brito C: Two cases of annular elastolytic giant cell granuloma: Different response to the treatment. *Dermatol Online J.* 2010; 16:11.
8. Watabe D, Akasaka T: Annular elastolytic giant cell granuloma developing on lesions of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2013; 52:1458-60.
9. Limas C: The spectrum of primary cutaneous elastolytic granuloma and their distinction from granuloma annulare: A clinicopathological analysis. *Histopathology.* 2004; 44:277-82.
10. Misago N, Ohtsuka Y, Ishii K, Narisawa Y. Papular and reticular elastolytic giant cell granuloma: rapid spontaneous regression. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87:89-90.
11. Lee Y-S, Vijayasingam S, Chan HL. Photosensitive annular elastolytic giant cell granuloma with cutaneous amyloidosis. *Am J Dermatol.* 1989; 11:443-50.
12. Basak PY, Icke I, Akkaya VB, Basak K. Lack of response to isotretinoin in annular elastolytic giant cell granuloma. *J Dermatol.* 2004; 31:678-81.
13. Kelly BJ, Mrstik ME, Ramos-Caro FA, Iczkowski KA: Papular elastolytic giant cell granuloma responding to hydroxychloroquine and quinacrine. *Int J Dermatol.* 2004;

- 43:964-6.
14. Shoimer I, Wismer J. Annular elastolytic giant cell granuloma associated with temporal arteritis leading to blindness. *J Cutan Med Surg*. 2011; 15:293-7.
 15. Merino de Paz N, Rodríguez-Martín M, Bustínduy MG, Martín-Herrera A, Noda-Cabrera A: Strict Anatomical Colocalization of Vitiligo and Elastolytic Granulomas. *Case Rep Dermatol*. 2010; 2:13-7.
 16. Kuramoto Y, Watanabe M, Tagami H: Adult T cell leukemia accompanied by annular elastolytic giant cell granuloma. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70:164-7.
 17. Boussault P, Tucker ML, Weschler J, Riaux A, Bervas-Quehenervé C, Quist D, Derancourt C: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *Br J Dermatol*. 2009; 160:1119-38.
 18. Garg A, Kundu RV, Plotkin O et al: Annular elastolytic giant cell granuloma heralding onset and recurrence of acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol*. 2006; 142:532-3.
 19. Rongioletti F, Baldari M, Burlando M, Parodi A. Papular elastolytic giant cell granuloma: report of a case associated with monoclonal gammopathy and responsive to topical tacrolimus. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35:145-8.
 20. Asahina A, Shirai A, Horita A, Saito I. Annular elastolytic giant cell granuloma associated with prostate carcinoma: demonstration of human metalloelastase (MMP-12) expression. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37:70-2.
 21. Can B, Kavala M, Türkoğlu Z, Zindancı I, Topaloğlu F, Zehmheri E. Successful treatment of annular elastolytic giant cell granuloma with hydroxychloroquine. *Int J Dermatol*. 2013; 52:509-11.
 22. Klemke C-D, Siebold D, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Goerd S. Generalised annular elastolytic giant cell granuloma. *Dermatology*. 2003; 207:420-2.
 23. Espiñeira-Carmona MJ, Arias-Santiago S, Aneiros-Fernández J, Fernández-Pugnaire MA, Naranjo-Sintes R, Aneiros-Cachaza J. Annular erythematous papules in the neckline. *Dermatol Online J*. 2011; 17:7.
 24. Morita K, Okamoto H, Miyachi Y. Papular elastolytic giant cell granuloma: a clinical variant of annular elastolytic giant cell granuloma or generalized granuloma annulare? *Eur J Dermatol*. 1999; 9:647-9.

minox[®]

Solução Cutânea EFICAZ!



Alopécia Areata e Androgenética

edol
saúde que se vê

Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S. A.

Av. 25 de Abril, n.º 6-6A 2795-225 Linda-a-Velha - Portugal | Tel.: +351 214 158 130 | Contrib. N.º 507072642

Minox[®] 5 é um MNSRM | NC

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATIVÉIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | NOME DO MEDICAMENTO: Minox 5, 50 mg/ml, Solução cutânea | COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA: Cada mililitro de solução cutânea contém 50 mg de minoxidil. Excipiente(s) com efeito conhecido: Propilenoglicol - 100 mg/ml. Lista completa de excipientes: Álcool Isopropílico, propilenoglicol, ácido salicílico, etanol a 96% e água purificada. | **FORMA FARMACÉUTICA:** Solução cutânea. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, com odor característico a álcool. | **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento da calvície masculina e feminina, designada por alopecia androgenética. Tratamento da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada. | **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Minox 5 destina-se apenas a uso externo, para aplicação no couro cabeludo, duas vezes por dia (12/12h), no cabelo completamente seco. A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução (corresponde a 30 gotas), qualquer que seja a área a tratar, espalhando o medicamento do centro para a periferia com os dedos. A dose diária recomendada é de 2 ml e não deve ser excedida pois corre o risco de provocar efeitos sistémicos. No caso de omitir uma dose, continue as aplicações normalmente sem duplicar a dose. O tratamento dura cerca de um ano, período ao fim do qual se observam os melhores resultados. A utilização de minoxidil a 5% deverá ser interrompida se ao fim de 4 meses de utilização não se verificar crescimento capilar. Para continuar a obter melhoria e manter os benefícios conseguidos, as aplicações deverão ser mantidas duas vezes por dia após a fase de ataque que pode durar cerca de 5 meses. A terapêutica poderá ser iniciada com Minox 5, conforme critério e avaliação clínica da alopecia. A interrupção do tratamento poderá induzir um retorno ao estado de alopecia inicial ao fim de 3 a 4 meses. A experiência tem demonstrado que os resultados são tanto melhores quanto mais precoce é o início do tratamento, circunstância em que há maior número de folículos pilosos em condições de responder ao efeito do medicamento. Por outro lado, o estado do cabelo, a duração da alopecia e a área a tratar também parecem ter um papel relevante na obtenção de resultados cosmeticamente aceitáveis. População pediátrica: Minox 5 não se destina para utilização em crianças. | **CONTRAINDICAÇÕES:** Minox 5 está contraindicado em: - indivíduos com hipersensibilidade à substância ativa (minoxidil) ou a qualquer dos excipientes. - Doentes com hipertensão arterial ou doença cardiovascular, nomeadamente insuficiência coronária (possíveis efeitos sistémicos se ocorrer absorção significativa). - Indivíduos com psoríase do escalão, dermatite seborreica, queimadura solar, irritação ou abrasão no couro cabeludo. - Gravidez e aleitamento. População Pediátrica: Não é indicada a utilização de Minox 5 em crianças e indivíduos com menos de 18 anos. | **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO: Sempre que se observe reação, no local de aplicação, nomeadamente irritação ou prurido, foliculites ou descamação deve ser consultado um dermatologista. No caso de reação grave deve ser imediatamente lavado o couro cabeludo e não voltar a aplicar sem contactar previamente o médico. Caso o Minox 5 atinja acidentalmente zonas sensíveis (olhos) estas devem ser lavadas imediatamente com água fria corrente e abundante. Se a irritação persistir deve consultar-se o médico. Devido ao facto do tratamento com minoxidil poder provocar retenção de líquidos, recomenda-se precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular ou hipertensão e em doentes com edema pré-existente devido a outra etiologia. A utilização da solução cutânea de minoxidil deve ser interrompida, até contactar o médico, se ocorrerem palpitações, dores no peito, tonturas ou cefaleias. Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a aplicar minoxidil. Sintomas isquémicos podem ser agravados pelo uso de minoxidil em indivíduos com doença coronária arterial. Nos estudos clínicos, os efeitos sistémicos cardiovasculares, durante o tratamento com minoxidil tóxico vs placebo (6 meses), foram avaliados e a pressão arterial não sofreu alterações, no entanto houve aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco. Foi relatado em alguns estudos clínicos, de longa duração, que algumas mulheres desenvolveram hipertricose difusa. Esta deverá ser avaliada para confirmar a sua persistência. A terapêutica deverá ser interrompida se forem detetados resultados anormais persistentes. Os riscos de sintomas sistémicos estão aumentados com a frequência das doses, desta forma a aplicação de doses para além do recomendado pode originar sintomas sistémicos. O uso de minoxidil tóxico não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar porque existe risco de hipertricose no recém-nascido. O propilenoglicol pode causar irritação cutânea. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO | Interações farmacodinâmicas:** A aplicação concomitante de minoxidil e corticóides tópicos pode aumentar o efeito do minoxidil. A vaselina, pelo seu efeito oclusivo, pode aumentar a absorção do minoxidil. Retinóides tópicos nomeadamente tretinoína e isotretinoína aumentam a absorção cutânea devido ao aumento da permeabilidade do estrato córneo. A absorção percutânea do minoxidil é tripla quando aplicada juntamente com tretinoína, o que pode originar um efeito sinérgico. No entanto, a segurança e a eficácia da terapia combinada de minoxidil e retinóides requer um estudo mais aprofundado. A administração de minoxidil tóxico e antralina, com propriedades irritantes, origina um efeito sinérgico que pode ser útil no tratamento de alopecia areata extensa e resistente. Minoxidil sistémico pode aumentar o risco de toxicidade do minoxidil

tópico se forem usados ao mesmo tempo, sendo que indivíduos tratados com terapêutica concomitante devem ser monitorizados. **Interações farmacocinéticas:** - O efeito do minoxidil na farmacocinética de outros fármacos: Em estudos sobre interações medicamentosas, o minoxidil tóxico não parece ter efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de outros fármacos. No entanto, tendo em conta a possibilidade de absorção sistémica, pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática em pacientes sob terapêutica por guanetidina e betandina. - O efeito de outros fármacos na farmacocinética do minoxidil: A farmacocinética do minoxidil tóxico, dada a sua baixa absorção, não parece ser afetada de forma clinicamente relevante por outros fármacos, no entanto a presença de antralina pode favorecer a absorção sistémica de minoxidil, tendo em conta que altera a permeabilidade da pele devido às suas propriedades irritativas. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com o fármaco minoxidil foram reportados: **Frequentes (≥ 1/100, < 1/10):** As reações adversas mais frequentemente observadas nos estudos clínicos foram reações dermatológicas minor. Pele - Couro cabeludo: Prurido, secura, descamação; Irritação e dermatite irritativa; Sensação de queimadura; Hipertricose difusa reversível (face, sobrancelha, ovidado, braços); **Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100):** Pele - Couro cabeludo: Eczema, folliculite, eritema local; Exacerbação da dermatite seborreica; Dermatite alérgica de contacto; Corporais; Edema (retenção de líquidos e de sal); Aparelho cardiovascular: Palpitações, dores no peito (angina), taquicardia; Alteração do electrocardiograma (ECG); Aumento da frequência cardíaca; Aumento do débito cardíaco; (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos cardiovasculares e da aplicação tópica de minoxidil). **Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000):** Pele - Couro cabeludo: Dermatite alérgica de contacto; Alopecia, alterações capilares; Sistema nervoso: Cefaleias, fraqueza, tonturas, vertigens, astenia, Delírio, ansiedade; Aparelho reprodutor/urinário: Infecções urinárias, cálculo renal; Disfunção sexual; Olhos: Perturbações visuais (diminuição acuidade visual); Conjuntivites; Ovidados: Sensação de zumbidos, ótite externa; (Nota: não foi estabelecida relação causal ao nível dos efeitos no sistema nervoso, aparelho reprodutor, urinário e olhos e da aplicação tópica de minoxidil). Sinais e sintomas de absorção sistémica: Dores no peito (angina), batimento cardíaco irregular e acelerado, hipotensão, nevrite, edema, vasodilatação. Na eventualidade de ocorrerem efeitos colaterais sistémicos, aconselha-se a suspensão do fármaco. (v.11.2014) **Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado:** Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A. | Av. 25 de Abril, 6-6A - 2795-225 Linda-a-Velha - Portugal

Furúnculo Causado por CA-MRSA - Relato de Caso

Carlos Gustavo Carneiro de Castro¹, Camille Maximiliana de Toledo Leme Maia², Daniel Bialowas³, Fábio de Sá Guedes⁴, Laila de Castro Peixoto Carvalho⁵, Livia Abreu Pereira Azis⁶, Glaura Tinoco Plata¹

¹Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)/Specialist in Dermatology by SBD, Brasil

²Clínica Médica/Medical Clinic, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Brasil

³Acadêmico de Medicina do Sexto Ano/6th year Medical Student, Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

⁴Graduado em Medicina/Graduated in Medicine, Fundação Técnico-Educacional Souza Marques (FTESM), Brasil

⁵Especialista em Atenção Básica em Saúde da família pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMS)/Specialist in Basic Attention in Family Health, Brasil

⁶Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas/Graduated in Medicine, Amazonas Federal University, Brasil

RESUMO – Nas últimas décadas, o desenvolvimento da resistência bacteriana aos diversos beta-lactâmicos relacionada a alterações codificadas pelo gene *mecA*, tem causado um aumento da incidência de infecção por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente adquirido na comunidade, antes apenas documentado em ambientes nosocomiais. Relatamos o caso de um paciente com furúnculos recorrentes que após realização de cultura e antibiograma evidenciou trata-se de infecção por *community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Na ocasião a terapêutica instituída foi baseada no antibiograma havendo regressão total do quadro.

PALAVRAS-CHAVE – Infecções Comunitárias Adquiridas; Furunculose; *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina.

Furuncle Caused by Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* - Case Report

ABSTRACT – During the last decades methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections occurring within communities - previously documented only in nosocomial environments - increased, in relation with the development of bacterial resistance to alterations coded by *mecA* gene. We present the case report of a patient with recurrent furunculosis, confirmed by culture and antibiogram to be a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection community-associated. Therapy, instituted according to antibiogram, lead to complete clinic resolution.

KEY-WORDS – Community-Acquired Infections; Furunculosis; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

INTRODUÇÃO

O Furúnculo, em geral causada pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), acomete o folículo piloso, a glândula sebácea e o tecido subcutâneo ao redor.⁵ Sua principal característica é a formação de um de um nódulo avermelhado, endurecido e quente, com uma área amarelada na parte central indicativa da presença de pus.⁵ Localiza-se principalmente em áreas de atrito, transpiração e na presença de folículos pilosos (como axilas e região glútea).²

O *S. aureus* encontra-se na pele e na cavidade nasal em cerca de 60% da população, mas sobretudo em pacientes com dermatite atópicas onde pode ser detectado em cerca de 100% dos casos em pele lesada. O *S. aureus* pode tornar-se

patogênica em condições em que há quebra da barreira cutânea ou diminuição da imunidade,^{2,3} provocando impetigo, foliulites, furúnculos ou abscessos.

Ao longo do tempo esta bactéria passou por modificações adquirindo mecanismos de resistência a diversos antibióticos; hoje a variante *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA), antes isolada especificamente em ambientes hospitalares, desde a década de 80 está sendo documentada de modo crescente como agente de infecções em pacientes da comunidade. Para estas cepas de estafilococos foi criada a denominação *S. aureus* meticilina-resistentes adquiridos na comunidade (CA-MRSA).^{3,6}

Os primeiros relatos de CA-MRSA na América Latina foram

Correspondência: Dr.^o Camille Maximiliana de Toledo Leme Maia
Rua Artur Prado, 389/ap.61, Bela Vista
CEP: 01322-000, São Paulo, Brasil - Tel.: +55 11 32534792/+55 11 999848410
E-mail: cmtlm@hotmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Dezembro/December 2015

Caso Clínico

feitos no sul do Brasil, no início dos anos 2000 e desde então diversos casos foram relatados indicando um aumento na prevalência desta infecção em pacientes que não estiveram internados no ano antecedente ao da infecção, tampouco foram submetidos a diálise, cirurgias ou utilização de cateter.

O presente relato diz respeito a um paciente com furúnculos de repetição em que a cultura e o antibiograma revelaram infecção por CA-MRSA demonstrando a importância destes métodos laboratoriais para o diagnóstico e terapêutica.

RELATO DE CASO

Doente do sexo masculino, 37 anos, raça caucasiana, comerciante, natural e procedente do Rio de Janeiro procura o ambulatório de dermatologia com queixa de lesão eritematosa dolorosa na região lateral esquerda do tórax com aproximadamente 2 meses de evolução.

Relata também que ao longo desses 2 meses notou o surgimento de cerca de outras 8 lesões semelhantes a atual e em diferentes topografias como axilas, virilha e abdômen. Na ocasião elas foram tratadas sem investigação fazendo uso empírico de diversos antimicrobianos (cefalexina, cefadroxil e amoxicilina-clavulanato de potássio).

Informava ser hipertenso e diabético tipo 2, ambas as comorbidades em tratamento regular e satisfatório com anti-hipertensivos e hipoglicemiantes orais. Negava outras afecções cutâneas, assim como quadro semelhante na família ou em contactantes próximos. Negava também tabagismo, etilismo, uso de drogas, frequentar piscina ou outros ambientes comunitários, internações e cirurgias prévias.

Ao exame clínico dermatológico havia na face lateral esquerda do tórax nódulo único de aproximadamente 2,5x2,0cm², doloroso a palpação, com consistência mole, sinais flogísticos, descamação perilesional e presença de pústula centrada sobre a lesão.

Diante do relato de recorrência e uso indiscriminado de antibióticos foi realizada a colheita do material e enviado para cultura e antibiograma que posteriormente evidenciaram infecção por *S. aureus* resistente à oxacilina/meticilina e sensível à clindamicina, sulfametoxazol-trimetopim (SMX-TMP), tetraciclina e fluorquinolonas.

Baseado no perfil de sensibilidade do antibiograma o tratamento proposto foi o uso de sulfametoxazol/trimetoprim oral (800/160mg) de 12 em 12 horas durante 10 dias havendo regressão completa da lesão. O paciente fez uso também de mupirocina tópica na região nasal e sabonete líquido de gluconato de clorexidina 2% para descolonização.

Atualmente o paciente segue em acompanhamento ambulatorial, não apresentando recidivas do quadro até o momento.

DISCUSSÃO

No relato de caso em questão o paciente apresentava um quadro de furunculose recorrente e sem melhora com a terapia convencional, ainda que sem complicações sistêmicas. Realizado a coleta do material, enviado para análise e que



Figura 1 - Nódulo com 2,5x2,0cm, eritematoso, infiltrado, com pústula única central e localizado em hemitórax esquerdo.

demonstrou tratar-se de infecção por *S. aureus* meticilina-resistente, adquirido sem aparente exposição aos habituais fatores de risco hospitalar, portanto interpretado como CA-MRSA.⁶

O primeiro relato de uma forma de CA-MRSA ocorreu em 1993 na Austrália, detectado em populações indígenas locais.³ Na América do Sul infecções causadas por este patógeno foram observadas em 2001 no Uruguai, e no Brasil os primeiros isolados foram na região Sul do país e tinham apresentação clínica de furunculose e artrite séptica.³ Estudos demonstraram que em 1990, 2,9% dos *S. aureus* isolados eram meticilina-resistentes, no ano 2000 houve um aumento para 19% e em 2003 para 62,4% o que corrobora com o aumento progressivo da prevalência visto atualmente.⁷

O mecanismo de resistência à meticilina desenvolvido pela bactéria está relacionado com a produção de proteínas de ligação com a penicilina, as *PBPs*.⁸ As cepas MRSA expressam um novo tipo, a *PBP2a* que possui baixa afinidade a praticamente todos os antibióticos beta-lactâmicos. Esta proteína é codificada pelo gene *mecA* carregado por um elemento genético conhecido como cassete cromossômico estafilocócico (SCC).⁸

Existem cinco tipos de SCCmec: I, II, III, IV e V. Os três primeiros estão presentes nos MRSA hospitalares e os últimos são encontrados nos MRSA adquiridos na comunidade.⁸ Além disso o CA-MRSA possui a Pantone-Valentine leucocidina uma toxina capaz de destruir os leucócitos humanos e causar necrose tecidual por meio da formação de poros na membrana celular.^{3,8}

Embora a terapia ainda não esteja padronizada, os antimicrobianos orais que são geralmente ativos para as infecções por estes agentes incluem tetraciclina, sulfametoxazol-trimetopim, fluorquinolonas, minociclina e clindamicina.³ Para as formas clínicas graves, relacionam-se: vancomicina, linezolida, teicoplanina e tigeciclina.³

Como boa parte das infecções por CA-MRSA acometem

tecidos como a pele e/ou partes moles, muitas vezes sem aspectos clínicos que a permitam distinguir facilmente das lesões causadas por outras estirpes de *S. aureus* sem resistência à meticilina a importância do médico dermatologista em relação ao domínio no manejo desta infecção é determinante.³ O recurso habitual ao exame cultural e a utilização de antibióticos sob orientação do antibiograma deveriam ser a regra nestas circunstâncias.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter obtido consentimento escrito dos doentes para utilização dos seus dados clínicos e ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that they have obtained informed consent from patients for the use of their medical data and followed the rules of the ethic committee of their center.

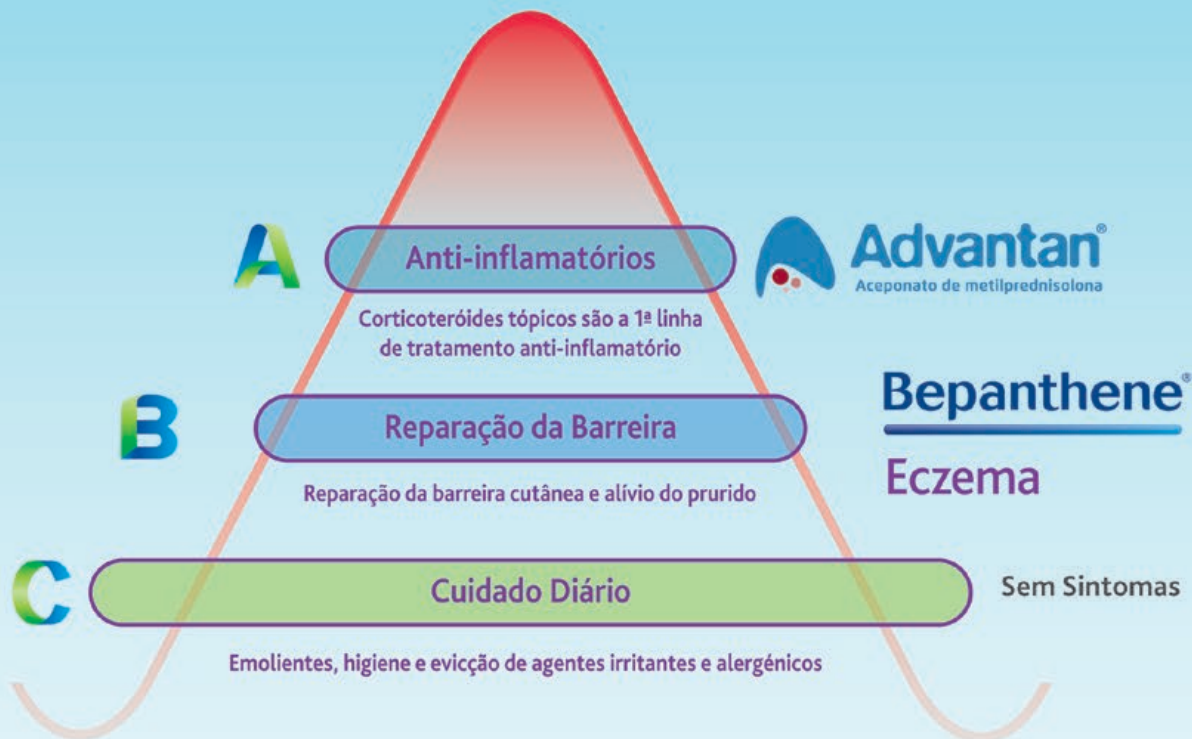
REFERÊNCIAS

1. Pereira AL, Leal F, Azulay DR, Azulay RD. Dermatologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
2. Tratamento das Principais Infecções Comunitárias e Relacionadas à assistência à Saúde e a Profilaxia antimicrobiana em Cirurgia. São Paulo: Anvisa; 2009.
3. Razera F, Stefani S, Bonamigo RR, Olm GS, Dias CAG, Narvaez GA. CA-MRSA em furunculose: relato de caso do sul do Brasil. An Bras Dermatol. 2009;84:515-8.
4. Santos AL. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. J Bras Patol Med Lab. 2007;43:413-23.
5. Alchome MM. Piodermites e outras dermatoses por bactérias. Livro Dermatologia Sampaio & Rivitti. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas Editora; 2008.
6. Lopes HV. CA-MRSA: um novo problema para o infectologista. Rev Panam Infectol. 2005; 7: 34-6.
7. Purcell K, Fergie J. Epidemic of Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infectious. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159: 980-5.
8. Remonato G, Cardoso CM, Marques CG, Silva AE, Gelatti LC, Leite CF. CAMRSA: um patógeno emergente. News Lab 2007; 80:92-6.



Solução integrada no tratamento do Eczema

Fase Aguda



Corticosteróide de 4ª geração.

Acção anti-inflamatória rápida e eficaz.

1 aplicação diária



Alívio dos sintomas do Eczema e da Dermatite Atópica.

Co-adjuvante de corticosteróides tópicos no tratamento do Eczema.

Aplicar sempre que necessário

Dispositivo Médico



Bepanthen Eczema é um dispositivo Médico.

Advantan. Composição: 0,1% aceponato de metilprednisolona. Formas farmacêuticas: Creme. Indicações: Eczemas endógeno (dermatite atópica, neurodermite), de contacto, degenerativo, desidrótico, numular, não classificado e infantil. Posologia e administração: Creme e Pomada: 1x dia em camada fina nas áreas afetadas. da pele. Em geral, a duração da utilização não deve exceder 12 semanas. (adultos) e 4 semanas. (crianças). Crianças e adolescentes; a duração do tratamento em crianças deve ser reduzida ao mínimo. Contraindicações: Processos tuberculosos ou sífilíticos na área a tratar; doenças virais, rosácea, dermatite perioral, úlcera, acne vulgaris, doenças de pele atrófica e reações cutâneas após a vacinação na área a tratar; hipersensibilidade. Advertências: Deve ser apenas utilizado nas menores doses possíveis e durante o tempo absolutamente necessário para se obter e manter o efeito terapêutico desejado. Em zonas cutâneas infetadas por bactérias e/ou fungos é necessária, adicionalmente, uma terapêutica específica adicional. Evitar contacto com olhos, feridas abertas profundas, mucosas. Pode haver desenvolvimento de glaucoma com corticoides locais. Infecções cutâneas locais podem ser potenciadas pelo uso de glucocorticoides tópicos, que numa utilização inadequada, podem mascarar sintomatologia clínica. A avaliação cuidadosa do benefício/risco é necessária no caso de crianças entre os 4 meses e 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: local de aplicação: ardor, calor, prurido, secura, eritema, vesículas, foliculite, erupção cutânea, parestesia, eczema, pápulas, pústulas ou erosão; edema periférico; equimose; impetigo; pele oleosa; seborreia do couro cabeludo; perda de cabelo; esfoliação cutânea; hipersensibilidade medicamentosa. Poderão ocorrer efeitos secundários locais: atrofia cutânea, estrias cutâneas, foliculite no local de aplicação, hipertricosia, dermatite perioral, descoloração cutânea e reações alérgicas cutâneas aos excipientes. Poderão ocorrer efeitos sistémicos devido a absorção quando corticoides são aplicados. Data da revisão do texto: 04/2014. Medicamento Sujeito a Receita Médica. (regime de comparticipação: 37%). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado AIM. L.P.T.MKT.03.2016.0396

Vismodegib no Tratamento do Carcinoma Basocelular Avançado – Experiência de 3 Casos

Ana Gameiro¹, Miguel Gouveia¹, Ana Brinca², Maria Manuel Brites², Ricardo Vieira^{2,3}, Américo Figueiredo^{2,3}

¹Médico interno do Internato Médico de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina/Professor of the Medical School, Universidade de Coimbra/Coimbra University, Portugal

RESUMO – O carcinoma basocelular é a neoplasia cutânea mais comum, e a sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas. O tratamento de eleição é a cirurgia, podendo em casos selecionados optar-se pela radioterapia como tratamento de intenção curativa, ou como método adjuvante. Quando a cirurgia e/ou a radioterapia não são exequíveis, quer pela impossibilidade de controlo tumoral, quer por condicionarem morbilidade inaceitável, o carcinoma basocelular é classificado como “carcinoma basocelular avançado”. Esta designação abrange ainda os raros casos de doença metastática. O vismodegib representa a primeira terapêutica dirigida no tratamento do “ carcinoma basocelular avançado”. O seu mecanismo de ação é a inibição da via de sinalização celular hedgehog. Esta via é a base etiopatogénica da síndrome de Gorlin-Goltz, e encontra-se ativada em cerca de 90% dos carcinomas basocelulares esporádicos. O vismodegib apresenta uma eficácia moderada para o “ carcinoma basocelular avançado”, com respostas objetivas de cerca de 30% na doença metastática e de 43% na doença localmente avançada. Apresentamos 3 doentes tratados com vismodegib, ilustrando a sua evolução clínica e discutindo o papel deste fármaco em cada caso. Como corroborado pela nossa experiência, o vismodegib representa uma importante opção terapêutica no carcinoma basocelular avançado, com efeitos adversos manejáveis.

PALAVRAS-CHAVE – Anilidas; Carcinoma Basocelular/tratamento; Neoplasias da Pele; Piridinas.

Vismodegib for Advanced Basal Cell Carcinoma Treatment – Experience of 3 Cases

ABSTRACT – Basal cell carcinoma represents the most common skin cancer and its incidence is increasing. Basal cell carcinoma is usually treated surgically or, as an alternative in selected cases, radiation therapy can be used either with curative or adjuvant intention. The designation “advanced basal cell carcinoma” is reserved for cases that cannot be treated by surgery and/or radiotherapy, or when these therapies would imply unacceptable morbidity. “Advanced basal cell carcinoma” includes as well the rare metastatic cases. Vismodegib is the first target drug for advanced basal cell carcinoma, inhibiting the hedgehog signaling pathway. The hedgehog pathway is the etiopathogenic base of Gorlin-Goltz syndrome, and is active in more than 90% of sporadic basal cell carcinoma. Vismodegib shows moderate efficacy rates in advanced BCC, 30% response rate in patients with metastatic basal cell carcinoma, and 43% in locally advanced basal cell carcinoma .

We present 3 patients treated with vismodegib, characterizing the clinic evolution and discussing the role of vismodegib for each case. According to our experience, this drug represents a powerful tool for “advanced basal cell carcinoma”, with manageable side effects.

KEY-WORDS – Anilides; Carcinoma, Basal Cell/therapy; Pyridines; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea mais comum, e a sua incidência tem vindo a aumentar nas

últimas décadas.¹ Apontam-se vários factores para o aumento da incidência do CBC, como o envelhecimento da população, alteração dos hábitos de exposição solar, alterações

Correspondência: Dr.ª Ana Gameiro
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto - 3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: anaportelinhag@gmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Caso Clínico

ambientais, padrões de migração, e uso de terapêuticas imunossupressoras.^{1,2}

O CBC é curável na maioria dos casos, mas pode ser localmente invasivo e muito raramente metastizar (0,0028%-0,55% dos casos).³ Quando a cirurgia e/ou a radioterapia não são exequíveis, quer pela impossibilidade de controlo tumoral, quer por condicionarem morbilidade inaceitável, o CBC é classificado como “CBC avançado”.¹

As terapêuticas clássicas utilizadas no tratamento do CBC são a cirurgia e a radioterapia, com exceção da variante superficial, em que a terapia fotodinâmica, a crioterapia, o imiquimod ou o 5-FU tópicos são opções de primeira linha no tratamento. A quimioterapia tradicional (cisplatina e carboplatina) é utilizada em última linha, embora carecendo de demonstração clara na influência positiva sobre a sobrevivência global, ou na sobrevivência livre de progressão tumoral.⁴

A principal via de sinalização celular envolvida na oncogénese do CBC é a via *hedghog* (HH).⁵ Esta via é importante durante a embriogénese, mas encontra-se habitualmente inativa no adulto, com exceção dos tecidos em regeneração e das células estaminais.^{5,6} Na via HH, o recetor transmembranar Patched1 (PTCH1) inibe a proteína transmembranar *smoothed* (SMO), mas esta capacidade inibitória sobre a SMO é perdida quando o receptor PTCH1 está sob a influência de um ligando, ou quando existe uma mutação inativadora. Quando a SMO não se encontra sob a influência inibitória de PTCH1, internaliza-se e induz a produção de factores de transcrição Gli1-3, resultando na expressão de genes alvo envolvidos na proliferação, sobrevivência e diferenciação celular.^{7,8}

Nos doentes com síndrome de Gorlin-Goltz, e em 90% dos CBC esporádicos, observam-se mutações inativadoras do gene oncosupressor PTCH1.⁹ Em menor número de casos, ocorrem mutações no oncogene SMO, estabelecendo um ganho de função. Após qualquer um destes eventos mutacionais a via HH torna-se constitutivamente ativada, podendo resultar no desenvolvimento do CBC.^{9,10}

O vismodegib é uma terapêutica sistémica dirigida (aprovação pela Food and Drug Administration em 2012 e pela European Medicines Agency em 2013) que inibe a via HH, inibindo a proteína SMO. Este fármaco está disponível para administração oral na dose única de 150mg/dia. A eficácia demonstrada no “CBC avançado” é moderada, com respostas objetivas de cerca de 30% na doença metastática e de 43% na doença localmente avançada.^{11,12}

O vismodegib é globalmente bem tolerado, e na grande maioria dos casos os efeitos secundários são ligeiros (graus 1 e 2). No entanto, a persistência e cronicidade dos efeitos secundários leva muitos doentes a interromper o tratamento.⁵ Os efeitos secundários mais comuns incluem espasmos musculares (68%), disgeusia (51%), alopecia (63%), amenorreia (50%), náuseas, diarreia e fadiga.^{8,11} Um estudo multicêntrico para a avaliação da eficácia e perfil de segurança do vismodegib registou efeitos adversos graves em 22% dos casos, entre estes: pneumonias, deterioração física, carcinomas espinhocelulares e desidratação, 4% das mortes foram atribuídas a efeitos secundários do vismodegib.^{7,13}

Salienta-se que o vismodegib é teratogénico, pelo que mulheres ou parceiras de homens medicados com vismodegib devem usar contraceptivos orais se em idade fértil. Os fármacos indutores do citocromo P450 (rifampicina, carbamazepina e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas do vismodegib, e assim reduzir a sua eficácia. Ao contrário, os fármacos que inibem o citocromo P450 como os macrólidos, aumentam o risco de efeitos secundários. Existe também interação entre o metabolismo do vismodegib e da varfarina, com aumento do seu efeito anticoagulante.^{10,12}

Apresentamos 3 casos de doentes tratados com vismodegib, discutindo a sua evolução clínica e o papel deste fármaco em cada caso.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Mulher de 68 anos, com história pessoal de tratamento de *tinea capitis* com radioterapia na infância, e múltiplos CBC do couro cabeludo. Um dos CBC localizado à região temporal esquerda, que histologicamente mostrava padrão predominantemente infiltrativo e invasão neural, apresentou duas recidivas locais que foram tratadas com cirurgia, enxerto de pele e radioterapia adjuvante. Após 8 anos de seguimento, sem evidência de novos CBC ou recorrências, a doente foi internada por dispneia, objectivando-se derrame pleural bilateral e nódulo pulmonar no lobo superior esquerdo (Fig. 1). A avaliação histológica do nódulo pulmonar mostrou tratar-se de metástase pulmonar de CBC, e no estadiamento evidenciou-se adicional envolvimento ganglionar e lesões ósseas secundárias, vertebrais e na asa íliaca esquerda. A doente iniciou vismodegib (150 mg/dia). Nos primeiros meses de tratamento admitiu-se doença estável, sendo de registar a ocorrência de efeitos secundários: disgeusia e espasmos musculares. A doente queixava-se também de fadiga, embora este sintoma se tenha iniciado antes da introdução do vismodegib. Após 8 meses de tratamento, a doença progrediu com carcinomatose peritoneal e o vismodegib foi descontinuado (Fig. 2). A doente veio a falecer 4 meses após a suspensão do fármaco.

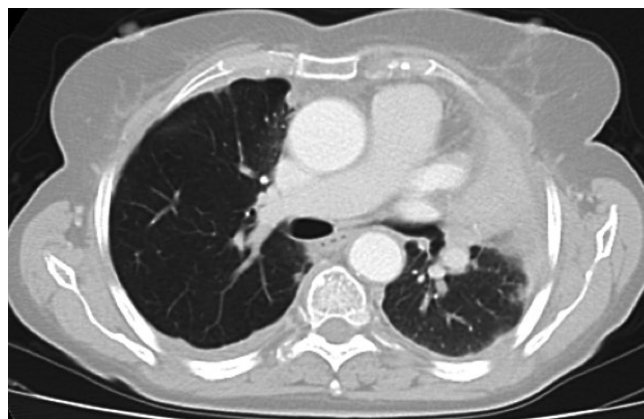


Figura 1 - Derrame pleural maligno e metastização pulmonar de CBC do couro cabeludo (Caso 1).

Caso Clínico



Figura 2 - Progressão da doença metastática com carcinomatose peritoneal sob tratamento com vismodegib (Caso 1).

Caso 2: Homem de 17 anos, com síndrome de Gorlin-Goltz (mãe igualmente com critérios de diagnóstico da mesma síndrome) e antecedentes de meduloblastoma aos 2 anos de idade, tratado com cirurgia e radioterapia. O doente foi acompanhado no Serviço de Cirurgia Maxilo-Facial,



Figura 3 - Dezenas de CBC localizados à área de irradiação para tratamento de meduloblastoma, em doente com síndrome de Gorlin-Goltz (Caso 2).

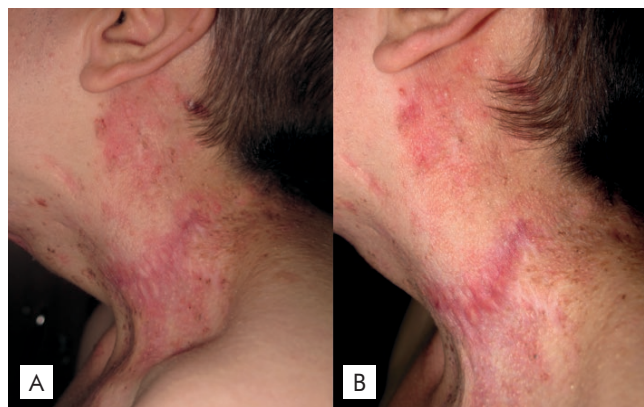


Figura 4 - Resposta clínica parcial ao vismodegib, após 8 semanas de tratamento (A), resposta clínica completa e comprovada histologicamente após 16 semanas de tratamento (B) (Caso 2).

por múltiplos quistos maxilares odontogénicos, onde fez excisão dos primeiros CBC na área irradiada (região cervical) aos 16 anos. Foi posteriormente observado no Serviço de Dermatologia, mas o elevado número de lesões tumorais, bem como a extensão da área envolvida, impossibilitaram o tratamento cirúrgico com intuito curativo (Fig. 3). Foi proposto para tratamento com vismodegib (150 mg/dia). A resposta clínica foi objectivamente muito boa, observando-se resposta parcial de cerca de 80% às 8 semanas (Fig. 4A), e evidência de resposta completa às 16 semanas (Fig. 4B), mantendo as alterações cutâneas de radiodermite crónica, nomeadamente atrofia cutânea, eritema e fibrose. Foi realizada biópsia em área tumoral prévia, confirmando-se histologicamente a resposta completa. Como efeitos adversos, registou-se alopecia difusa moderada e espasmos musculares, que reverteram após a suspensão do fármaco, decidida às 20 semanas de tratamento. Durante os 6 meses seguintes de *follow-up*, surgiram seis novos CBC na área irradiada, um tratado cirurgicamente e com confirmação histológica, e cinco tratados eficazmente com crioterapia.

Caso 3: Homem de 78 anos, seguido durante cerca de 30 anos no Serviço de Dermatologia por lúpus eritematoso sistémico, alopecia androgenética e sucessivas recorrências de CBC do couro cabeludo, que foram tratadas cirurgicamente e com terapia fotodinâmica. O doente apresentava placa eritematosa de superfície erosivo-crostosa, mal delimitada, envolvendo extensamente o couro cabeludo (região frontal-parietal bilateralmente e occipital), tendo o diagnóstico histológico de CBC (Fig. 5). A possibilidade terapêutica com radioterapia foi excluída devido ao risco de radionecrose do couro cabeludo, e foi proposto para tratamento com vismodegib (150 mg/dia). Observou-se uma resposta parcial notável após 10 semanas de tratamento (Fig. 6A) e uma redução tumoral de aproximadamente 80% às 30 semanas (Fig. 6B), à custa de efeitos secundários ligeiros, nomeadamente a ocorrência de espasmos musculares. Contudo, às 30 semanas de tratamento, o doente teve um acidente vascular cerebral e faleceu.

Caso Clínico

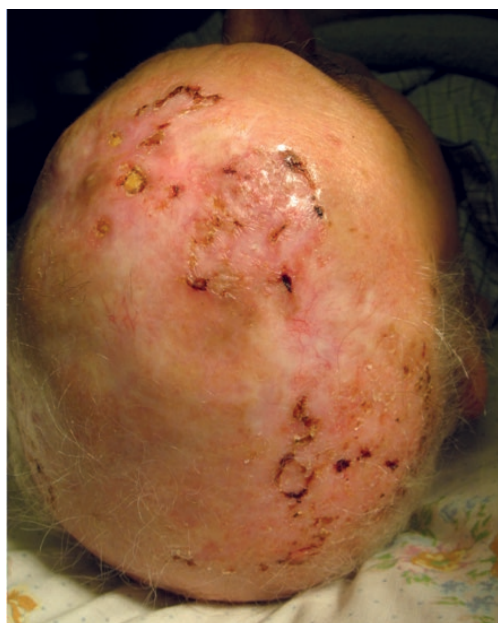


Figura 5 - Extensa placa eritematosa de superfície erosivocrostosa atingindo de forma contígua o couro cabeludo nas regiões fronto-parietais bilateralmente, com ilhas de pele poupada e pele cicatricial secundária a tratamentos cirúrgicos prévios (Caso 3).

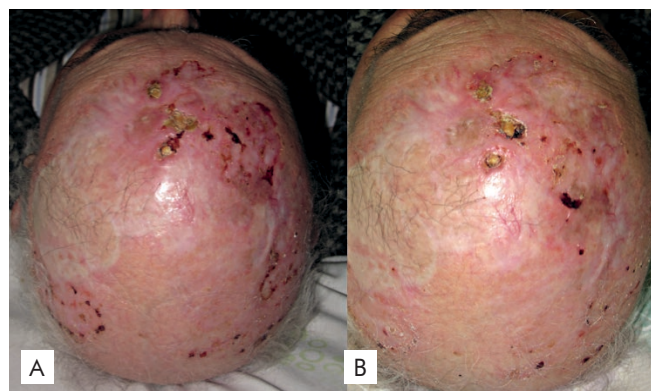


Figura 6 - Resposta clínica parcial ao vismodegib após 10 semanas de tratamento (A), após 30 semanas de tratamento (B) (Caso 3).

DISCUSSÃO

No caso 1 de CBC metastático não se observou resposta clínica ao vismodegib, ainda que não se possa excluir a possibilidade de este ter travado transitoriamente a progressão da doença. À semelhança do que sucedeu nos restantes casos apresentados, as queixas de espasmos musculares e mialgias foram ligeiras e facilmente controladas com anti-inflamatórios não esteróides. A fadiga descrita pela doente coincidiu com a instalação do quadro de dispneia por envolvimento pulmonar secundário e, por conseguinte, não é claro que represente um efeito secundário do vismodegib.

O doente com síndrome de Gorlin-Goltz apresentado como caso 2 obteve resposta completa, não obstante o

exuberante quadro clínico inicial. Apesar de estar preconizado o tratamento continuado com vismodegib enquanto se objetivar resposta clínica, optou-se por suspender o fármaco às 20 semanas. Esta opção é lícita à luz da possibilidade de realizar pausas terapêuticas para minimizar os efeitos secundários e os custos. Além disso, as pausas terapêuticas poderão ter um papel na redução do aparecimento de resistências ao vismodegib.¹⁴ Caso se venha a justificar, o vismodegib será reintroduzido neste doente.

A síndrome de Gorlin-Goltz é uma doença rara, autosómica dominante, resultante de mutações no gene *PATCH1*. Estes doentes apresentam tendência para o desenvolvimento precoce de CBC devido à perda de heterozigotia no gene *PATCH1*, e são doentes excecionalmente sensíveis à radiação ionizante. Para além do risco de CBC, têm elevado risco de desenvolver meduloblastomas, que surgem habitualmente na infância, quando o diagnóstico da síndrome ainda não está estabelecido. A utilização de radioterapia para o tratamento do meduloblastoma leva a posteriores efeitos nefastos, como sucedeu no presente caso.

Os doentes com a síndrome de Gorlin-Goltz são geralmente bons candidatos para o tratamento com vismodegib, uma vez que a base etiopatogénica que conduz ao aparecimento de CBC nestes doentes reside na ativação da via HH. No entanto, foram descritas mutações que conferem resistência primária e adquirida ao vismodegib em doentes com síndrome de Gorlin-Goltz.¹⁵

No caso 3, o vismodegib permitiu um importante controlo local da doença, estando o doente ainda em resposta quando faleceu, em consequência de um acidente vascular cerebral. Não é possível estabelecer qualquer relação entre este evento e a terapêutica com vismodegib.

A designação de "CBC avançado" abrange os raros casos de doença metastática, e de forma vaga e imprecisa, os casos considerados inoperáveis, ou em que a cirurgia condicionaria comorbilidade/desfiguração importante. Este conceito pobremente definido, associado à conveniência de um tratamento médico com o vismodegib, pode conduzir a uma diminuição da terapêutica cirúrgica, reduzindo a possibilidade de cura.^{1,16}

Assim, um dos principais desafios que se coloca é identificar os doentes que beneficiam do tratamento com este novo fármaco. Além disso, os doentes diferem em relação às comorbilidades, que deverão sempre ser ponderadas antes de se iniciar um tratamento prolongado e dispendioso. Considerando a variabilidade interindividual de resposta ao vismodegib, a avaliação da expressão de genes ou dos níveis de proteínas da via HH, poderá vir a ser útil na decisão terapêutica.¹⁶

As resistências representam um desafio importante na terapêutica dirigida do CBC. O principal mecanismo de resistência deve-se à perda de afinidade da proteína SMO para o vismodegib, em resultado de novas mutações. São necessários fármacos que inibam a via HH noutros passos, ou inibidores da SMO que sejam eficazes na ligação com a proteína alvo na presença de mutações secundárias.^{10,14} O itraconazol e o trióxido de arsénio são dois fármacos que demonstraram eficácia na inibição da via HH, embora com mecanismos de ação que diferem do vismodegib, tornando-os potenciais alternativas

nos casos de resistência ao vismodegib. Contudo, a avaliação da eficácia destes fármacos, baseada essencialmente em estudos *in vitro*, estudos em animais e relatos de séries de doentes, carece de comprovação baseada em ensaios clínicos.^{6,10}

Em 2015, foi aprovado o sonidegib, fármaco com uma estrutura química diferente do vismodegib, mas atuando também pela inibição da SMO. Este fármaco parece mostrar uma eficácia discretamente superior em relação ao vismodegib (respostas objectivas de 47% vs. 43%), mas não se posiciona como muito promissor, já que os doentes com resistência ao vismodegib são também resistentes ao sonidegib.^{17,18}

No futuro, será importante esclarecer algumas questões ainda em aberto. Em primeiro lugar, a possibilidade de associar o vismodegib a outras modalidades terapêuticas clássicas, como a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e no que respeita à cirurgia, o seu uso como neo-adjuvante ou adjuvante deverá ser alvo de avaliação. O uso tópico do vismodegib carece também de avaliação, havendo relatos do recurso a esta via de administração com evidência de reposta.¹⁹

Em suma, consideramos que o vismodegib representa uma importante opção terapêutica no CBC “avançado” apesar da sua eficácia variável, com efeitos adversos frequentes mas facilmente manejáveis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

- Mohan SV, Chang AL. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014; 9; 3:40-5.
- Alam M, Goldberg LH, Silapunt S, Gardner ES, Strom SS, Rademaker AW, et al. Delayed treatment and continued growth of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:839-48.
- Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, Reddy S, Colevas A, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2013; 169:673-6.
- Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. *Eur J Cancer.* 1990; 26:73-7.
- Lyons TG, O’Kane GM, Kelly CM. Efficacy and safety of vismodegib: a new therapeutic agent in the treatment of basal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13:1125-32.
- Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 10;32:745-51.
- Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72:1021-6.e8.
- Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther.* 2012; 34:2039-50.
- Zhu GA, Li AS, Chang AL. Patient with Gorlin syndrome and metastatic basal cell carcinoma refractory to smoothed inhibitors. *JAMA Dermatol.* 2014; 150:877-9.
- Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Fermaglia M, et al. Smoothened (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol Oncol.* 2015; 9:389-97.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 7;366:2171-9.
- Chang AL, Solomon J, Hainsworth J, Goldberg L, McKenna E, Day B, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:60-9.
- Iarrobino A, Messina JL, Kudchadkar R, Sondak VK. Emergence of a squamous cell carcinoma phenotype following treatment of metastatic basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:e33-4.
- Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M, Hendriksen AJ, Paulussen AD, Winnepenninckx VJ, et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:1005-8.
- J Zhu GA, Li AS, Chang AL. Patient with Gorlin syndrome and metastatic basal cell carcinoma refractory to vismodegib. *JAMA Dermatol.* 2014; 150:877-9.
- Peris K, Licitra L, Ascierto PA, Corvò R, Simonacci M, Picciotto F, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: An expert panel consensus. *Future Oncol.* 2015; 11:703-12.
- Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. *Clin Cancer Res.* 2015 (in press)
- Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dar SA, Khan S, Akhter N, et al. Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 (in press)
- Skvara H, Kalthoff F, Meingassner JG, Wolff-Winiski B, Aschauer H, Kelleher JF, et al. Topical treatment of Basal cell carcinomas in nevoid Basal cell carcinoma syndrome with a smoothed inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:1735-44.

Electrocoagulação com Cateter Venoso Periférico no Tratamento de Lagos Venosos

Miguel Pinto Gouveia¹; Ana Isabel Gouveia²; Ana Brinca³; Ricardo Vieira⁴; Américo Figueiredo⁵

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

²Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia, Unidade de Cirurgia Dermatológica/Consultant of Dermatology and Venereology, Dermatologic Surgery Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

⁴Professor Auxiliar em Dermatologia e Venereologia, Chefe da Unidade de Cirurgia Dermatológica/Assistant Professor of Dermatology, Head of the Dermatologic Surgery Unit, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

⁵Professor Doutor em Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra/ Professor of Dermatology and Venereology and Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – Lagos venosos são ectasias vasculares da derme superior localizados predominantemente nos lábios de indivíduos idosos. O seu tratamento pode ser desejável por motivos cosméticos ou funcionais, existindo uma miríade de métodos terapêuticos possíveis, incluindo ablação com laser, crioterapia ou cirurgia. A electrocoagulação é também um método eficaz, mas pode condicionar morbidade do tecido são adjacente. Para minorar este dano, o recurso ao cateter venoso periférico para condução da energia até ao tecido alvo tem sido descrito como uma modificação vantajosa à técnica clássica.

Os autores descrevem o recurso à electrocoagulação com auxílio de cateter venoso periférico como alternativa acessível, simples e segura na abordagem dos lagos venosos.

PALAVRAS-CHAVE – Cateterismo Periférico; Dermatopatias Vasculares; Electrocoagulação; Electrocirurgia.

Electrocoagulation with Intravenous Catheter in the Treatment of Venous Lakes

ABSTRACT – Venous lakes comprise vascular ectasias of the upper dermis, usually seen in the lips of older patients. Treatment can be sought for cosmetic or functional reasons and therapeutic options include laser ablation, cryotherapy or surgery. Electrosurgery is a frequent and efficacious method in the resolution of venous lakes, although possibly damaging to the adjacent skin. In order to minimize skin damage, an intravenous catheter can be used to deliver electrocoagulation intralesionally from an electrosurgical, being described as an improvement of the classic procedure.

The authors describe this modified electrosurgical technique as a safe, simple and readily-accessible therapeutic option in the treatment of venous lakes.

KEY-WORDS – Catheterization, Peripheral; Electrocoagulation; Electrosurgery; Skin Diseases, Vascular.

Os lagos venosos correspondem a ectasias vasculares da derme superior, ocorrendo predominantemente nos lábios e pavilhões auriculares de indivíduos idosos.¹ Apresentam-se como pápulas de tamanho variável (habitualmente entre 2 a

10 mm), de coloração azul-violácea, consistência mole e compressíveis. São tipicamente esporádicos, mas podem ser encontrados em associação a outras malformações vasculares ou constituir parte de síndromes (ex: síndrome de Sturge-Weber).

Correspondência: Dr. Miguel Pinto Gouveia
Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Av. Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto - 3000-045 Coimbra, Portugal
Tel. +351 239 400420 - Fax: +351 239 400490
E-mail: miguelpgouveia@gmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Novembro/November 2015

Caso Clínico

Caracterizam-se histologicamente pela presença de uma vénu-
la dilatada e congestionada na derme superficial.²

O tratamento pode ser equacionado por motivos cosméti-
cos e funcionais, sobretudo pelo risco de hemorragia episódica
que estas lesões que podem originar, optando-se frequente-
mente pela excisão cirúrgica³ ou crioterapia⁴ dada a maior fa-
miliaridade com estas técnicas. No entanto existem múltiplos
procedimentos terapêuticos que, apesar de serem genera-
mente eficazes, divergem no preço, acessibilidade e efeitos
adversos. Os métodos descritos incluem a escleroterapia per-
cutânea (ex: polidocanol 1%),⁵ coagulação por radiação infra-
vermelha,⁶ IPL,⁷ ablação com múltiplos tipos de laser (árgon,⁸
PDL,⁹ diodo,¹⁰ CO₂,¹¹ Nd:YAG¹² e combinação PDL/Nd:YAG¹³)
além de diversas modalidades de electrocoagulação.^{14, 15}

Recordamos uma técnica simples, minimamente invasiva,
eficaz e barata para resolução dos lagos venosos de dimensão
pequena a moderada. Esta técnica consiste na electrocoagula-
ção da lesão, usando um cateter venoso periférico para con-
duzir a energia eléctrica ao tecido alvo.¹⁵ Na preparação do
cateter, é criada uma janela na porção proximal da cânula de
plástico, expondo a agulha metálica e permitindo o contacto
com o bisturi eléctrico monopolar (Fig. 1). Consegue-se, assim, a
passagem da energia para a ponta do cateter, de forma a coa-
gular o lago venoso com dano mínimo para os tecidos adjacen-
tes, em virtude do isolamento que a cânula de plástico oferece.

Durante o procedimento observa-se a contracção da lesão
e a alteração da habitual cor azul para cinzento-esbranquiça-
do. No caso de lagos venosos de maior dimensão, o cateter
pode ser mobilizado de modo a coagular sequencialmen-
te toda a lesão (Fig. 2). A eventual hemorragia resultante da
remoção do cateter é discreta e poderá ser controlada com
compressão. Após o procedimento sugere-se aplicação regu-
lar de solução antisséptica adequada até à cicatrização total.
Consegue-se habitualmente resolução completa numa única
sessão terapêutica (Fig. 3) e os resultados cosméticos são bons,

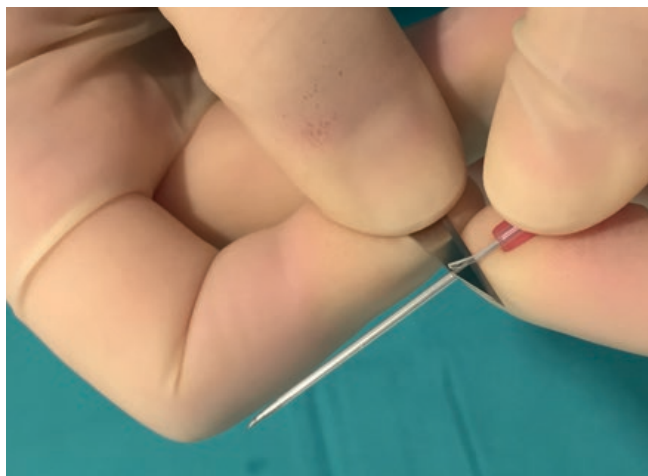


Figura 1 - Preparação do cateter venoso periférico, recorrendo a uma lâmina de bisturi para a criação de uma janela na porção proximal da cânula de plástico, expondo a agulha metálica.



Figura 2 - Mobilização intra-lesional da ponta do cateter venoso central, com aplicação de energia do bisturi eléctrico monopolar através da janela previamente realizada na cânula de plástico.



Figura 3 - Resultado intra-operatório imediato, com transformação para coloração acinzentada da lesão.

sendo um procedimento muito bem tolerado, decorrendo sob anestesia local.

Pela simplicidade, eficácia, rapidez e baixo custo, sugerimos este método como primeira opção no tratamento de lagos venosos.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Bean WB, Walsh JR. Venous lakes. *AMA archives of dermatology*. 1956; 74:459-63.
2. Mckee P, Calonje E, Granter S. *Pathology of the skin, with clinical correlations*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2005.
3. Huang CC, Arpey CJ. The lips. Excision and repair. *Dermatologic clinics*. 1998; 16(1):127-43.
4. Suhonen R, Kuflik EG. Venous lakes treated by liquid nitrogen cryosurgery. *Br J Dermatol*. 1997; 137:1018-9.
5. Kuo HW, Yang CH. Venous lake of the lip treated with a sclerosing agent: report of two cases. *Dermatol Surg*. 2003; 29:425-8.
6. Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, Langtry JA. Venous lakes of the vermillion lip treated by infrared coagulation. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 42:251-3.
7. Jay H, Borek C. Treatment of a venous-lake angioma with intense pulsed light. *Lancet*. 1998; 351:112.
8. Neumann RA, Knobler RM. Venous lakes (Bean-Walsh) of the lips--treatment experience with the argon laser and 18 months follow-up. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 15:115-8.
9. Cheung ST, Lanigan SW. Evaluation of the treatment of venous lakes with the 595-nm pulsed-dye laser: a case series. *Clinical Exp Dermatol*. 2007; 32:148-50.
10. Azevedo LH, Galletta VC, Eduardo Cde P, Migliari DA. Venous lake of the lips treated using photocoagulation with high-intensity diode laser. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28:263-5.
11. del Pozo J, Pena C, Garcia Silva J, Goday JJ, Fonseca E. Venous lakes: a report of 32 cases treated by carbon dioxide laser vaporization. *Dermatol Surg*. 2003; 29:308-10.
12. Bekhor PS. Long-pulsed Nd:YAG laser treatment of venous lakes: report of a series of 34 cases. *Dermatol Surg*. 2006; 32:1151-4.
13. Roncero M, Canueto J, Blanco S, Unamuno P, Boixeda P. Multiwavelength laser treatment of venous lakes. *Dermatol Surg*. 2009; 35:1942-6.
14. Weiss J, Weiss KD, Ross AL, Weiss E. A simplified minimally invasive technique for the treatment of venous lakes. *Dermatol Online J*. 2014; 20:21257.
15. Guarneri GF, De Biasio F, Semprini G, Cracco S, Parodi PC. A simple method to treat venous lakes. *Dermatol Surg*. 2010; 36:1586-7.



2 FÓRUM IMUNOLOGIA JANSSEN

Lisboa · Sheraton Hotel

17·18
JUNHO
2016



Estrada Consiglieri Pedroso, 69A | Queluz de Baixo | 2734-503 Barcarena
www.janssen.pt | www.psoriase360.pt

Sociedade por quotas Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras,
sob o nº10576 | Capital Social €2.693.508,64 | NIF 500189 412
Material emitido em abril de 2016 | PHPT/STE/0416/0003



Tumor de Colisão de Odd – Dermatofibroma e Nevo

Maria Mendonça Sanches¹, Ana Rita Travassos², Luís Soares-de-Almeida³

¹Interna de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology; Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology; Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Graduated Consultant of Dermatology; Professor Associado de Dermatologia/Associated Professor of Dermatology, Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM Lisboa, Portugal

RESUMO – Um tumor de colisão ou tumor contíguo ocorre quando dois ou mais tumores cutâneos coexistem numa lesão única. Estes tumores têm habitualmente características clínicas e histológicas atípicas, dificultando o diagnóstico. Apesar de terem sido descritas diferentes combinações de tumores de colisão, descrevemos um caso raro de um tumor de colisão localizado no dorso com associação de um nevo intradérmico a um dermatofibroma. Julgamos que se trata da primeira publicação desta combinação. **PALAVRAS-CHAVE** – Tumor, Colisão; Dermatofibroma; Intradérmico, Nevo.

An Odd Collision Tumor – Dermatofibroma Plus Nevus

ABSTRACT – A cutaneous collision or contiguous tumor occurs when two or more cutaneous tumors coexist in a single lesion. These tumors usually have misleading clinical and histological presentations, making them a diagnostic challenge. Although several different combinations of collisions have been described we report an unusual case of a cutaneous collision tumour on the back of the patient involving an intradermal naevus and a dermatofibroma. To the best of our knowledge, this is the first time such combination is reported.

KEY-WORDS – Tumor, Collision; Dermatofibroma; Intradermal, Nevus.

A cutaneous collision or contiguous tumour occurs when two or more cutaneous tumours coexist in a single lesion. These tumours usually have misleading clinical and histological presentations, making them a diagnostic challenge.¹

Although several different combinations of collisions have been described we report an unusual case of a cutaneous collision tumour on the back of the patient involving an intradermal nevus and a dermatofibroma.² The combination of these two commonly seen cutaneous lesions resulted in a unique cutaneous collision tumour, which made the clinical analysis of the lesion thought provoking and the dermatopathology preponderant for diagnosis. To the best of our knowledge, this is the first time such combination is reported.

Dermatofibroma, also known as benign fibrous histiocytoma, is a common cutaneous soft-tissue lesion, accounting for approximately 3% of skin lesion specimens received by

dermatopathology laboratories.³ It is a soft tissue tumour, characterized by tumoural differentiation of fibroblasts and histiocytes and it may be associated with acanthosis or hyperplasia of the overlying epidermis and hyperpigmentation of the basal layer.⁴⁻⁶ Although the aetiology is unknown it has been postulated that these characteristic epithelial changes are likely to be mesenchyma-mediated and probably represent a host reparative response otherwise known as the inductive phenomenon.⁷ If the classical clinical and pathologic features are present the diagnosis of a dermatofibroma is usually straightforward. However, in the presence of a variant diagnosis is challenging.⁸

We present a case of a 34 year-old women who appeared in our outpatient facility with a well circumscribed, pigmented, non-tender papule on the back, over a circumferential area of hyperpigmentation on the superior pole of the papule (Fig. 1). An initial clinical diagnosis of a collision tumour was made,

Correspondência: Dr.ª Maria Mendonça Sanches
Serviço de Dermatovenereologia - Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: mariasanxes@hotmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Carta ao Editor

although basal cell carcinoma as well as subnevic folliculitis could not be excluded, since the progression of the lesion was unknown by the patient. On dermatopathology (Fig. 2) the coexistence of two commonly seen cutaneous lesions, a dermatofibroma and an intradermal nevus were observed.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERENCES

1. Zaballo-Diego P. Collision tumors. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:310-1.
2. Alves R, Ocaña J, Vale E, Correia S, Viana I, Bordalo O. Basal cell carcinoma and atypical fibroxanthoma: An unusual collision tumor. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:e74-6.
3. Tae Young Han, Hee Sun Chang, June Hyun Kyung Lee, Won-Mi Lee, Sook-Ja Son. A clinical and histopathological study of 122 cases of dermatofibroma (benign fibrous histiocytoma). *Ann Dermatol.* 2011; 23: 185-92.
4. Kaur H, Kaur J, Gill KS, Mannan R, Arora S. Subcutaneous dermatofibroma: A rare case report with review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8: FD01-2.
5. Arikanoğlu Z, Akbulut S, Basbug M, Meteroğlu F, Senol A, Mizrak B. Benign fibrous histiocytoma arising from the intercostal space. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59:763-6.
6. Córdoba S, Hernández A, Romero A, Arias D, Castaño E, García-Donoso C, Borbujo JM. Carcinoma basocelular sobre dermatofibroma. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96:612-5.
7. Morgan MB, Howard HG, Everett MA. Epithelial induction in dermatofibroma: a role for the epidermal growth factor (EGF) receptor. *Am J Dermatopathol.* 1997; 19:35-40.
8. Alves JV, Matos DM, Barreiros HF, Bártolo EA. Variants of dermatofibroma--a histopathological study. *An Bras Dermatol.* 2014; 89:472-7.



Figure 1 - Clinical aspects of the collision tumour: A well-circumscribed, pigmented, non-tender papule measuring 3x2mm on the back, over a 5mm circumferential area of hyperpigmentation on the superior pole of the papule.

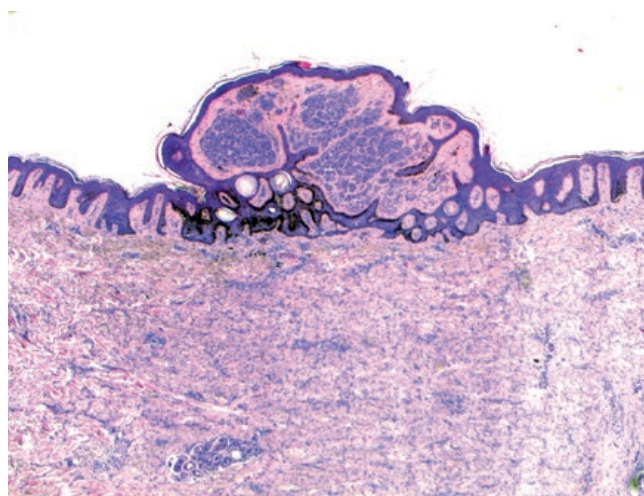


Figure 2 - Histological aspects of the collision tumour (H&E, x 40): The epidermal component comprises hyperkeratosis, acanthosis and basal layer hyperpigmentation; the position of the intradermal melanocytic naevus over the dermatofibroma.

Doença de Paget Extramamária Axilar: Uma Apresentação Rara

Helena Toda-Brito¹, Rafael Adame Cabrera², Fernando Cunha², Manuela Pecegueiro³

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

²Assistente Hospitalar Graduado de Anatomia Patológica/Graduated Consultant, Pathology. Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology. Serviços Dermatologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

PALAVRAS-CHAVE – Axila; Doença de Paget Extramamária; Imunohistoquímica.

Extramammary Paget's Disease of the Axilla: A Rare Presentation

KEY-WORDS – Axilla; Immunohistochemistry; Paget Disease, Extramammary.

Mulher de 81 anos, com história pessoal de linfoma gástrico de tipo MALT diagnosticado há 2 anos, em remissão completa, referenciada à consulta de Dermatologia por lesão pruriginosa da axila direita com um ano de evolução. Ao exame objectivo observou-se placa eritemato-acastanhada na axila direita, medindo 5x4,5cm de maiores eixos, com bordos irregulares mas bem definidos e superfície focalmente hiperqueratósica e erosionada. (Fig. 1). A observação do restante tegumento e a palpação mamária e das cadeias ganglionares não revelaram alterações.

Foi realizada biópsia cutânea incisional, cujo exame histopatológico mostrou uma proliferação intraepidérmica de células grandes atípicas, com citoplasma anfófilo e núcleos atípicos, dispersas ou formando agregados (Fig. 2A). O estudo imunohistoquímico foi positivo para citoqueratina (CK) 7 (CK7) (Fig. 2B) e negativo para CK5 e S100.

Com base nos achados clínicos e histopatológicos, admitiu-se o diagnóstico de doença de Paget extramamária (DPEM) axilar e fez-se excisão completa da lesão com margens de 2 cm e encerramento com plastia de deslizamento. A avaliação complementar por ressonância magnética mamária e tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica

não revelou alterações e a endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas confirmou a remissão completa da neoplasia gástrica. Seis meses após a cirurgia, a doente permanece sem evidência de recidiva ou de neoplasia subjacente ativa.

A doença de Paget extramamária (DPEM) é um adenocarcinoma intraepitelial raro¹⁻⁴ que afeta preferencialmente mulheres caucasianas com mais de 50 anos de idade.^{2,4,5} É clínica e histologicamente semelhante à doença de Paget mamária, sendo a principal diferença a localização anatómica.^{1,4,6} A DPEM localiza-se caracteristicamente em áreas ricas em glândulas apócrinas (na região anogenital ou, mais raramente, nas axilas e pálpebras),¹⁻⁵ embora também possa surgir em áreas sem glândulas apócrinas (denominada DPEM ectópica).^{5,7} A localização axilar é muito rara^{2,3,5} e pode ocorrer isoladamente, ou mais frequentemente, associada à DPEM anogenital (conhecida como DPEM tripla).^{3,5} A apresentação axilar bilateral é extremamente rara.⁸

Clinicamente, a DPEM manifesta-se tipicamente como uma placa eritematosa ou eritemato-acastanhada solitária, bem-definida, com eventuais áreas de induração, descamação, exsudação ou ulceração.^{1,3} As lesões são habitualmente

Correspondência: Dr.ª Helena Toda Brito
Serviço de Dermatologia e Venereologia - Hospital Distrital de Santarém
Avenida Bernardo Santareno - 2005-177 Santarém, Portugal
E-mail: helenatoda@gmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Carta ao Editor

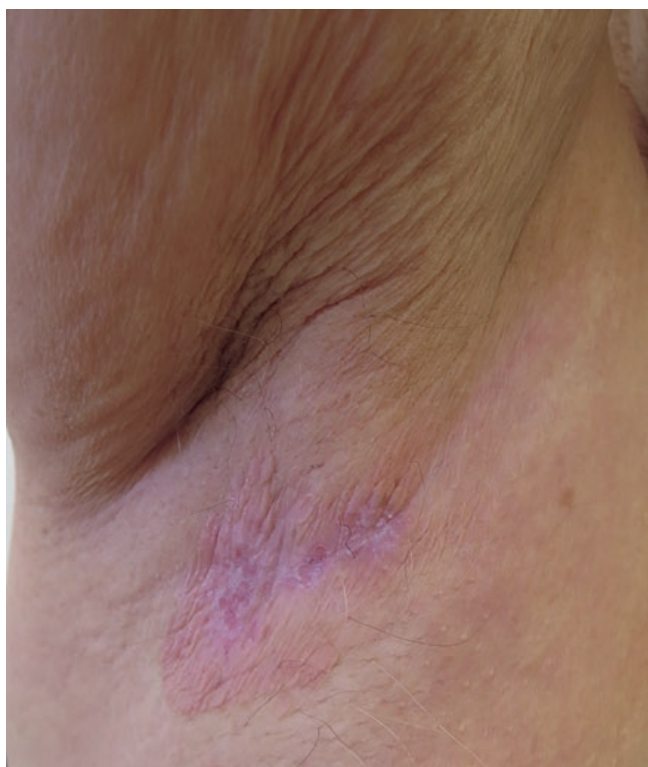


Figura 1 - Placa eritemato-acastanhada localizada na axila direita, medindo 5 x 4,5 cm de maiores eixos, com bordos irregulares mas bem definidos e superfície focalmente hiperqueratósica e erosionada.

pruriginosas, mas podem ser dolorosas ou assintomáticas.^{2,5} A apresentação e sintomatologia inespecíficas podem mimetizar uma variedade de dermatoses, atrasando frequentemente o diagnóstico.^{1,2,5} O diagnóstico diferencial clínico inclui eczema, psoríase, micose superficial, basalioma, doença de Bowen e melanoma maligno (especialmente quando as lesões são pigmentadas).^{1-3,5}

Histologicamente, caracteriza-se pela presença de células grandes atípicas, com citoplasma claro abundante e

núcleos grandes pleomórficos (células de Paget), dispersas isoladamente ou em pequenos ninhos na epiderme.^{2,3} O diagnóstico diferencial histológico inclui melanoma maligno, doença de Bowen, queratose actínica pagetóide e metástases epidermotrópicas de carcinoma da mama.^{1,9,10} A coloração imunohistoquímica tem adquirido uma importância crescente no diagnóstico da DPEM, sendo caracteristicamente positiva para CK7, CEA, CAM5.2 e EMA e negativa para CK20.^{2,3} Alguns marcadores auxiliam no diagnóstico diferencial, como é o caso dos marcadores melanocíticos S100, Melan-A e HMB45 para exclusão de melanoma maligno.^{3,5}

A DPEM pode estar associada a neoplasia maligna interna (mais frequentemente tumores urogenitais, gastrointestinais e da mama) ou aneal subjacente, contudo a incidência exata é desconhecida.^{1,3,5} Por esse motivo, deve ser realizada uma investigação completa de neoplasia subjacente em todos os casos confirmados de DPEM.^{1,3} Na DPEM axilar, uma vez que esta ocorre frequentemente como parte de DPEM múltipla, também é importante realizar uma avaliação dermatológica minuciosa para excluir envolvimento concomitante da axila contralateral e região anogenital.^{3,5}

Existem várias abordagens terapêuticas possíveis para a DPEM. Na doença localizada não invasiva, a terapêutica de primeira linha é a excisão cirúrgica com margens amplas.^{1,2,4,5} As recidivas são frequentes, embora a cirurgia micrográfica de Mohs tenha demonstrado taxas de recidiva inferiores à cirurgia convencional.^{1,3,5} Múltiplas outras modalidades têm sido usadas com resultados promissores, incluindo a terapia fotodinâmica (com taxas de recidiva comparáveis à cirurgia convencional),^{1,3} quimioterapia sistêmica, radioterapia, laserterapia com CO₂ ou Nd:YAG, e terapêutica tópica com 5-fluorouracilo, imiquimod e bleomicina.¹⁻⁴ O prognóstico depende da existência de invasão dérmica e/ou de carcinoma associado. Quando associada a neoplasia visceral, a mortalidade pode atingir os 83%.⁴ Na doença limitada tratada com excisão cirúrgica com margens amplas, o prognóstico global é bom e as taxas de sobrevivência são elevadas.^{2,5}

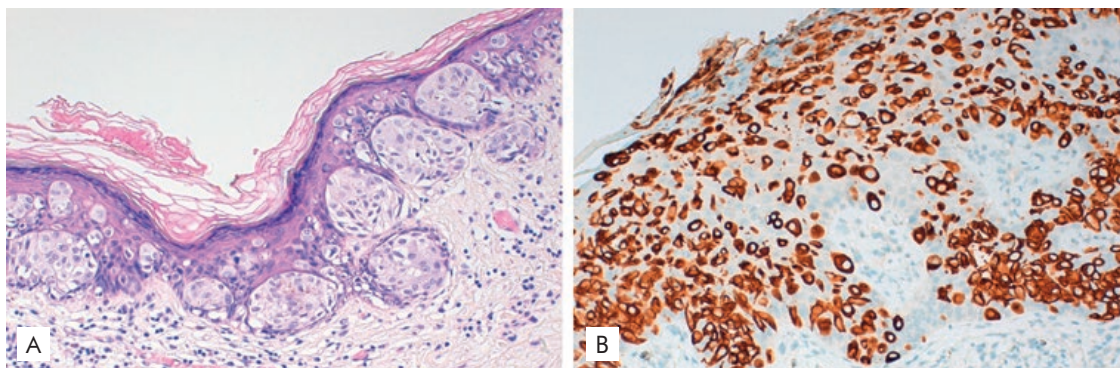


Figura 2 - A) Exame histopatológico da biópsia cutânea mostrando epiderme acantótica contendo células grandes atípicas, com citoplasma anfífilico e núcleos atípicos, dispersas ou formando agregados (H&E, 200x). B) Coloração imunohistoquímica positiva para anticorpo anti-CK7 (CK7, 200x).

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Lencastre AJG, Cabete J, Apetato M. Case for diagnosis. A lasting axillary plaque on an elderly man. *An Bras Dermatol*. 2013; 88:828-30.
2. Deutsch M, Yeh J, Grunes D, Horowitz E, Johnson E, Joseph KA. Clinical presentation of extramammary Paget Disease of the axilla in a male patient. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15:e159-61
3. Wang EC, Kwah YC, Tan WP, Lee JS, Tan SH. Extramammary Paget's disease: Immunohistochemistry is critical to distinguish potential mimickers. *Dermatol Online J*. 2012; 18:4.
4. Lobo I, Ferreira M, Sanches M, Selores M. Doença de Paget Extramamária. *Rev Soc Ped Dermatol Venereol*. 2006; 64:553-9.
5. Chiu CS, Yang CH, Chen CH. Extramammary Paget's disease of the unilateral axilla: a review of seven cases in a 20-year experience. *Int J Dermatol*. 2011; 50:157-60.
6. Trindade F, Borges N, Cardoso C, Ferreira A. Doença de Paget da mama. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2007; 65:417-23.
7. Sawada Y, Bitto T, Kabashima R, Yoshiki R, Hino R, Nakamura M, et al. Ectopic extramammary Paget's disease: case report and literature review. *Acta Derm Venereol*. 2011; 90:502-5.
8. Chiummariello S, Del Torto G, Maffia R, Alfano C. Primary bilateral extramammary Paget's disease of the axillae: another case of this strange disease. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7:131-4.
9. Kohler S, Rouse RV, Smoller BR. The differential diagnosis of pagetoid cells in the epidermis. *Mod Pathol*. 1998; 11:79-92.
10. Requena L, Sanchez Yus E, Nunez C, White CR, Sangueza OP. Epidermotropically metastatic breast carcinomas: rare histopathologic variants mimicking melanoma and Paget's disease. *Am J Dermatopathol*. 1997; 18:385-95.

Dermatoscopia do Granuloma Piogénico

Carlos Gustavo Carneiro de Castro¹, Anne Kelly Leroy Pinto², Carolina Bresciani Rodrigues³, Luiza Tavares dos Santos⁴, Taiane Amorim Brito⁵, Roberta Simão Lopes⁶, Glaura Tinoco Plata¹

¹Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)/Specialist in Dermatology by SBD, Brasil

²Graduada em Medicina/Graduated in Medicine, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, Brasil

³Graduada em Medicina/Graduated in Medicine, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, Brasil

⁴Estudante do décimo segundo período de medicina/Medical Student, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, Brasil

⁵Graduada em Medicina/Graduated in Medicine, Fundação Educacional Dom André Arcoverde, Rio de Janeiro, Brasil

⁶Graduada em Medicina/Graduated in Medicine, Universidade Cidade de São Paulo, Brasil

PALAVRAS-CHAVE – Dermatoscopia; Granuloma Piogénico.

Dermoscopy of Pyogenic Granuloma

KEY-WORDS – Dermoscopy; Granuloma, Pyogenic.

INTRODUÇÃO

Granuloma piogénico ou hemangioma capilar lobular é um tumor vascular benigno da pele ou mucosas caracterizado por crescimento rápido.¹ Ocorre em qualquer idade, embora seja mais frequente em crianças e adultos jovens, com um pico de incidência entre as segunda e terceira década da vida.² De etiologia desconhecida, tem como fatores predisponentes o trauma, aumento dos níveis de hormonas sexuais femininas, infecções virais, oncogenes, anastomoses arteriovenosas microscópicas e medicamentos.³ Clinicamente, caracteriza-se por pequena pápula que cresce rapidamente ao longo de semanas a meses e depois estabiliza, atingindo cerca de um centímetro de diâmetro. A regressão espontânea é rara e, se não tratada, a lesão pode persistir indefinidamente.^{2,4,5} Há várias opções de tratamento, incluindo excisão cirúrgica, crioterapia, eletrocauterização, curetagem, lasers, aplicação de ácido tricloroacético, imiquimode e microembolização.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Paciente de 15 anos de idade recorreu à consulta de dermatologia por pápula na coxa direita pruriginosa e indolor que surgiu há 1 mês e aumentou progressivamente, sem trauma ou atrito local repetidos antecedendo o aparecimento

da lesão. Referia uma lesão semelhante no septo nasal que havia melhorado espontaneamente. Ao exame dermatológico apresentava pápula eritematosa e amarelada na região medial da coxa direita (Fig. 1). Ao exame dermatoscópico mostrou superfície eritematosa homogênea com colarete periférico, estruturas vasculares lineares irregulares e vasos



Figura 1 - Pápula eritematosa e amarelada localizada na região medial da coxa direita.

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

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Novembro/November 2015

Carta ao Editor



Figura 2 - Dermatoscopia - superfície eritematosa homogênea, colarete periférico e estruturas vasculares lineares e pontilhadas.

pontilhados (Fig. 2). O exame histopatológico de biópsia excisional revelou granuloma piogênico com proliferação de vasos sanguíneos típicos de pequeno calibre arranjados em lóbulos septados por traves fibrosas.

O granuloma piogênico, quando localizado na pele, tem início geralmente na segunda década de vida,¹ como no presente relato, onde não foi identificado nenhum dos fatores habitualmente associados, como trauma, gestação ou uso de medicamentos. Perante a localização à coxa direita, não tão frequente como nas regiões periungueais, foi imperativo fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças como melanoma amelanótico, hemangiomas, sarcoma de Kaposi, angiomatose bacilar, granuloma de células gigantes.

A observação dermatoscópica revelou aspectos enquadráveis nos achados dermatoscópicos mais comuns do granuloma piogênico: área homogênea avermelhada (92%), colarete esbranquiçado (85%), ulceração (46%) e linhas esbranquiçadas ("white raillines") (31%),^{2,6} linhas estas que intersectam a lesão e representam os septos fibrosos vistos na histopatologia.⁵ Os diversos padrões observados na dermatoscopia têm alta especificidade e sensibilidade, porém não patognomônicas.⁶

Assim, ainda que fortemente sugerido pela história clínica de uma pápula sangrante e friável de crescimento rápido

e apoiado pela dermatoscopia, o diagnóstico final de granuloma piogênico é baseado no exame histológico.

No caso em questão, o uso da dermatoscopia foi importante para ajudar na diferenciação entre granuloma piogênico e as doenças supramencionadas, evidenciando a importância crescente desta ferramenta diagnóstica na semiologia dermatológica.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol.* 1980; 4:470-9.
2. Piguet V, Borradori L. Pyogenic granuloma-like lesions during capecitabine therapy. *Br J Dermatol.* 2002; 147:1270-2.
3. Scalvenzi M, Balato A, Francia MG, Lembo S. Pyogenic granuloma to rope! *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:499.
4. Hölbe HC, Frosch PJ, Herbst RA. Surgical pearl: ligation of the base of pyogenic granuloma--an atraumatic, simple, and cost-effective procedure. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:509-10.
5. Amin A, Shwayder T. Acitretin + EHK = PG: Toe web pyogenic granuloma in a man with total body epidermolytic hyperkeratosis on acitretin--report of a unique occur. *Dermatol Nurs.* 2009; 21:345-7.
6. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I, Bañuls J, Llambrich A, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study *Br J Dermatol.* 2010; 163:1229-37.

Placa Única no Dorso do Pé em Doente a Trabalhar em País Tropical (Timor-Leste)

Ana Isabel Teixeira¹, João Borges-Costa²

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal; Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia/Invited Professor of Dermatology, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Professor Auxiliar Convidado de Microbiologia/Invited Professor of Microbiology, Instituto de Higiene e Medicina Tropical

PALAVRAS-CHAVE – Dermatoses do Pé; Líquen Plano; Timor Leste.

Dermatology Quiz

Solitary Plaque on the Dorsum of the Foot in a Patient Returning from a Tropical Country (East-Timor)

KEY-WORDS – East Timor; Foot Dermatoses; Lichen Planus..

Doente do sexo masculino, 29 anos de idade, trabalhador num cafezal em Timor, sem antecedentes pessoais relevantes e sem medicação habitual conhecida. Observado em consulta de Dermatologia por placa única no dorso do pé esquerdo, com 2 cm de maior diâmetro, eritematosa, de bordos elevados e atrofia central, assintomática, com 4 meses de evolução (Fig. 1). Sem alterações do restante tegumento ou mucosas e, sem história de traumatismos ou picada de artrópode nesta localização.

Foi colocada a hipótese diagnóstica de granuloma anular e, dado o contexto epidemiológico do doente, equacionaram-se entidades nosológicas como cromomicose, leishmaniose e micobacteriose.



Figura 1 - Placa eritematosa única no dorso do pé esquerdo.

Correspondência: Dr.ª Ana Isabel Teixeira
Serviço de Dermatovenereologia - Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Lisboa, Portugal
E-mail: anaisa_tx@hotmail.com

Recebido/Received
Novembro/November 2015
Aceite/Accepted
Dezembro/December 2015

Qual o Seu Diagnóstico?

Foi realizada biópsia cutânea da lesão (Fig. 2). Histologicamente eram visíveis hiperqueratose ortoqueratósica compacta, hipergranulose e, acantose irregular da epiderme com imagens focais de degenerescência da camada basal associada a exocitose de linfócitos e incontinência pigmentar. Na derme observa-se infiltrado linfocítico em localização peri-vascular e na derme papilar. Estes achados, após correlação clínico-patológica, permitiram efectuar o diagnóstico de líquen plano anular.

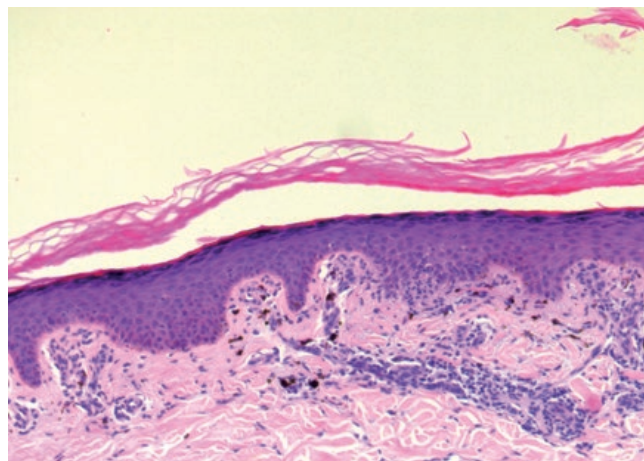


Figura 2 - Imagem histopatológica (H&E, 100X).

DIAGNÓSTICO:

LÍQUEN PLANO ANULAR

Do estudo complementar destaca-se ausência de reactividade serológica para sífilis e vírus VIH, vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC). A opção terapêutica passou pela administração de betametasona (suspensão 14mg/2mL) intralesional, com resolução da lesão sob a forma de hipopigmentação residual.

O líquen plano é uma dermatose inflamatória frequentemente observada na prática clínica. O mecanismo patofisiológico não está ainda perfeitamente esclarecido e, até à data, estão descritas cerca de 20 padrões clínicos distintos. O líquen plano anular é um dos mais raros, correspondendo a 7% dos diagnósticos de líquen plano.¹ Os locais mais frequentemente afectados são os órgãos genitais masculinos e áreas de intertrigo, estando descritas localizações como o dorso do pé e da mão. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, sendo raro o envolvimento generalizado do tegumento, bem como o atingimento de mucosas.²

Dois mecanismos podem explicar a formação da lesão anular: 1) a colaescência circinada de múltiplas pápulas liquenóides de modo a evidenciar uma forma anelar; 2) a involução central de uma placa que concomitantemente expande de modo centrífugo.³

Trata-se de uma patologia de curso crónico, em que as opções terapêuticas descritas passam pela corticoterapia tópica,

fototerapia ou inibidores da calcineurina tópicos com resultados variáveis⁴. No caso do nosso doente, por se tratar de lesão única optou-se pela administração intralesional de corticóide com boa resposta e, sem recidiva aos 12 meses de *follow-up*.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

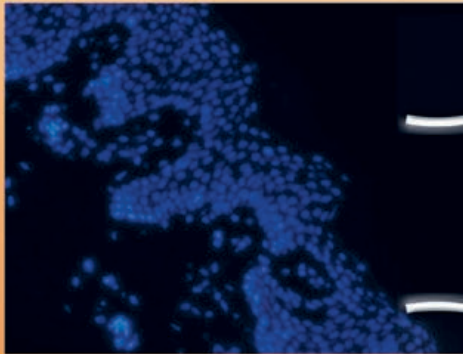
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Altman J, Perry HO. The variations and course of lichen planus. *Arch Dermatol.* 1961; 84:179-91.
2. Boyd, A et al. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol,* 1991; 5:593-619.
3. Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:595-9.
4. Morales-Callaghan A, Martínez G, Aragonese H, Miranda-Romero A. Annular atrophic lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:906-8.

A prova clínica de eficácia ao nível celular*

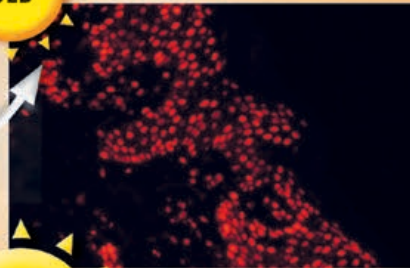
Núcleos celulares
(coloração DAPI)⁽¹⁾



Biópsias cutâneas



Lesões do ADN
(Anticorpos monoclonais anti CDP)⁽³⁾



Irradiação fraca
sem fotoprotector

Equivalente a índice UV2
durante 2h⁽⁴⁾



Irradiação extrema
com **Avène 50+**

Equivalente a índice UV11
durante 3h⁽⁴⁾



*Estudo monocêntrico,
King's College London - 2015
In vivo Molecular & DNA
Protection by an Avène
sunscreen
Solar simulated Radiation
Biópsias cutâneas em 40
indivíduos

(1) Di Aminido Phenyl Indol
(2) Standard Erythema Dose
(3) Cyclobutane Pyrimidine
Dimere
(4) IARC Working Group
Reports. Exposure to artificial
UV radiation and skin cancer.
2005.

Protectores Solares

Uma excelente protecção do ADN,
mesmo em condições extremas de exposição

EAU THERMALE
Avène
A inovação em Dermatologia



NOVA FÓRMULA

URIAGE
EAU THERMALE

Xémose

CUIDADOS PARA A PELE SECA A MUITO
SECA COM TENDÊNCIA ATÓPICA



A INOVAÇÃO NA DERMITE ATÓPICA

- + Acalma rapidamente
- + Conforto duradouro
- + Eficácia comprovada

