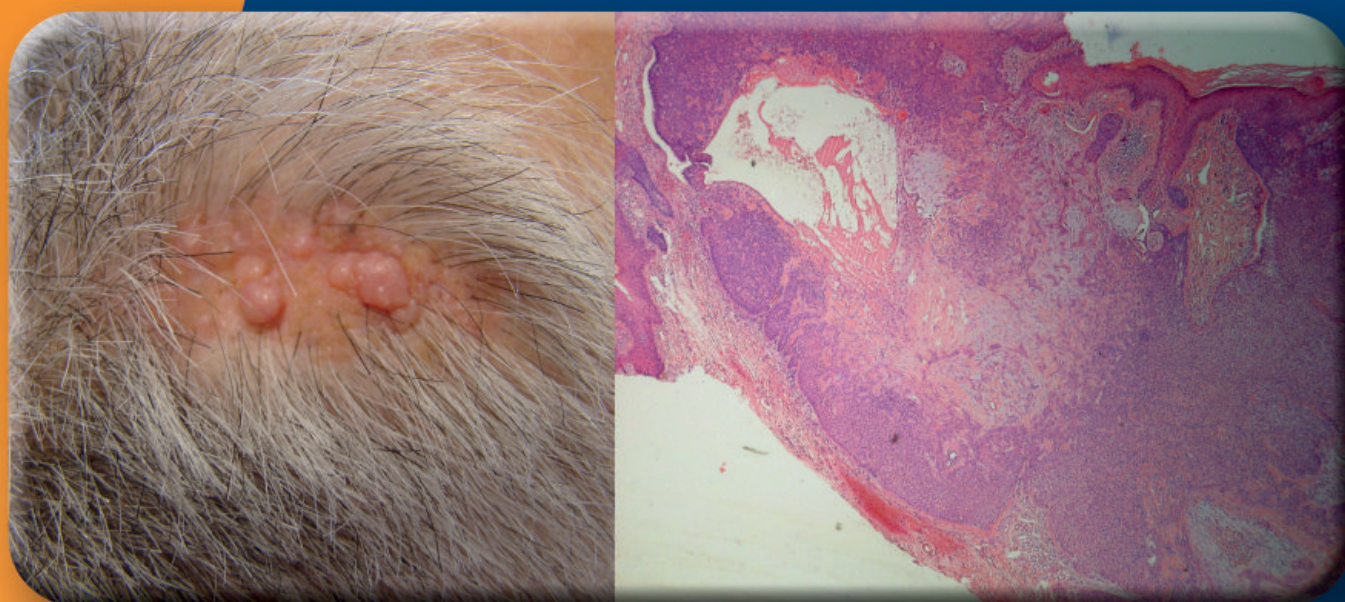




Revista da
Sociedade Portuguesa
de **Dermatologia**
e **Venereologia**

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

Volume 74 - Número 2 - Abril / Junho de 2016





Destino final:
Otimização da Terapêutica!
no tratamento da Psoríase

1ª Paragem

↳ **HUMIRA aprovado em 1ª linha**

2ª Paragem

↳ **HUMIRA aprovado na dose semanal**

- ↳ permite otimizar
- ↳ permite flexibilizar
- ↳ permite personalizar

3ª Paragem

↳ **Adesão à terapêutica**

1. RCM HUMIRA. Acedido a 12 Maio 2016 em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.

HUMIRA CANETA (Adalimumab)
INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Nome do medicamento: Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia. **Composição Qualitativa e Quantitativa:** Cada caneta pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab. **Indicações Terapêuticas:** Em adultos - Artrite reumatóide ativa moderada a grave, espondilite axial grave sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriática ativa e progressiva, espondilite anquilosante ativa grave, hidradenite supurativa ativa, moderada a grave, colite ulcerosa ativa moderada a grave, doença de Crohn ativa moderada a grave e psoríase crónica em placas, moderada a grave em doentes candidatos a terapêutica sistémica. 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 reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondilite axial sem evidência radiográfica de EA e artrite idiopática juvenil poliarticular (a partir dos 13 anos de idade) a dose recomendada de Humira caneta é de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, em dose única, devendo manter-se o tratamento com metotrexato; Na hidradenite supurativa a dose inicial recomendada de Humira é de 160 mg, no dia 1 (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial, no dia 15 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia); duas semanas mais tarde (dia 29) continuar com uma dose de 40 mg todas as semanas; 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 Psoríase os doentes que não apresentem uma

resposta adequada, após 16 semanas de tratamento, podem beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana. Na colite ulcerosa a dose recomendada de indução é de 160 mg de adalimumab na Semana 0 e de 80 mg na Semana 2. A dose de manutenção é de 40 mg em semanas alternadas. Alguns doentes, com diminuição de resposta terapêutica, podem beneficiar com uma dose de 40 mg todas as semanas. **Idosos:** Não é necessário efetuar ajustes posológicos. Humira não foi estudado em doentes com insuficiência renal e/ou hepática. **População pediátrica:** Na artrite idiopática juvenil poliarticular (dos 2 aos 12 anos de idade) a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m² de área de superfície corporal, em semanas alternadas até um máximo de 20 mg de adalimumab (entre 2 e <4 anos) e até um máximo de 40 mg de adalimumab (entre 4-12 anos), sendo o volume de injeção selecionado com base na altura e peso das crianças; Para adolescentes com idades entre os 13-17 anos, a dose de 40 mg de adalimumab é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal; Na Artrite relacionada com entesite (com 6 e mais anos de idade) a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m² de área de superfície corporal, em semanas alternadas até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab; Na doença de Crohn pediátrica a dose recomendada de Humira em doentes pediátricos (com peso inferior a 40 Kg) é de 40 mg na semana 0, seguida de 20 mg em semanas alternadas; (com peso superior a 40 kg) é de 80 mg na 1ª semana, seguida de 40 mg em semanas alternadas; Pode ser usada, para uma resposta mais rápida à terapêutica, uma dose de indução de 80 mg ou 160 mg, seguida de 40 mg ou 80 mg respetivamente. Na Psoríase pediátrica em placas a dose recomendada de Humira é de 0,8 mg/kg de peso corporal (até um máximo de 40 mg por dose), uma vez por semana nas duas doses iniciais, e a partir daí em semanas alternadas. O volume de injeção é selecionado com base no peso dos doentes. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Tuberculose ativa ou outras infeções graves, nomeadamente, sepsis e infeções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA). **Advertências e precauções especiais:** De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, a marca registada e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados. Em caso de infeções (Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados

para despiste de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Humira), infeções graves (ex. tuberculose, infeções bacterianas, fúngicas, parasitárias, virais invasivas ou outras infeções oportunistas - a administração de Humira deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave), reativação da hepatite B, efeitos neurológicos, reações alérgicas, imunossupressão, doenças linfoproliferativas e neoplasias, reações hematológicas, vacinação (doentes tratados com Humira podem receber vacinas concomitantes, exceto vivas), insuficiência cardíaca congestiva, processos autoimunes, administração concomitante de biológicos DMARDs ou antagonistas-TNF, intervenções cirúrgicas, obstrução do intestino delgado. Nas idosas com mais de 65 anos de idade a frequência de infeções graves foi superior à de doentes com idade inferior a 65 anos. **Interações medicamentosas** Com anakinra e abatacept. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas mais frequentemente notificadas incluem infeções (tais como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hemorragia, dor ou edema), cefaleias e dor musculoesquelética. Foram notificadas reações adversas graves com Humira. Antagonistas-TNF, tais como Humira, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro. Durante o tratamento com Humira, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL). Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de pancitopenia, anemia aplásica, perturbações desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico, lúpus, doenças tipo lúpus e síndrome de Stevens-Johnson. **Revisão do texto: Abril 2016 (V149).** **Representante local do titular da AIM: AbbVie, Lda. Estrada de Alfragide, 67 - Alfrapark - Edifício D - 2610-008 Amadora, Portugal. Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita. Regime especial de comparticipação - 100%. A hidradenite supurativa ainda não é comparticipada. Consultar o Resumo das Características dos Medicamentos antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.**

PT/HD/06/16/00247



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. Poiães 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.
Luís 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.
Oscar 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, 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 Poiães Baptista; António Cabral Ascensão (†); Manuel Marques Gomes; Augusto Mayer-da-Silva.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiães Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2015-2016

DIRECÇÃO

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vice-Presidente

Maria Isabel Gomes Martins Ruas Faro Viana

Tesoureiro

Alberto Joaquim Vieira Mota

Secretário Geral

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte

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

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.^o 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.

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>).

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 subscree 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, seleção, 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 cumprem 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 (cumpriu 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

Portuguese and in English with 250 words maximum each.

Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles:

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

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

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an 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 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/lj.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, Gonçalves 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, Gonçalves M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. Arch Dermatol Res. 2010 ;302:271-82.

Book:

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

1. **With author:**

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

2. **With editor:**

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

Chapter in Book:

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

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. Photoimmunology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. p.231-45.

Dissertation

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

Scientific and technical report

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

Online Document

1. CD-ROM

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

2. **Online Book**

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. Biostatistics: a methodology for the

health sciences [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [cited 2005 Jun 30].

Available from: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

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

Tables

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

Tables require a heading.

Figures

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

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

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

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

Style and Usage

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

Plagiarism

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

Proofs

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

Corrections

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

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

Retractions

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

Commitments

Before submitting a manuscript to J Soc Port Dermatol Venereol authors should have in his possession the following documents may be requested by the editorial staff:

- Informed consent of each participant, if applicable;
- Informed consent for each individual present in photographs, even after trying to hide their identity;
- Authorization to play / use previously published material, to reproduce previously published illustrations;
- Declaration of approval of the ethics committees of the institutions involved, if applicable.

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

Revised Instructions in January 2015

ERRATA

Volume 74, Número 1, Janeiro/Março 2016 115

HISTÓRIA DA DERMATOLOGIA

História da Dermatoscopia

María Victoria Guiote Domínguez, Katarina Kieselová 117

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Fotossensibilidade induzida por Fármacos

Miguel Gouveia, Ana Gameiro, Inês Coutinho, Margarida Gonçalo 123

ARTIGOS DE REVISÃO

O Desenvolvimento de um Inventário de Crenças, Comportamentos e Tratamento sobre a Acne - ICA

Catarina Rebelo-Neves, Carlos Amaral Dias, Jorge Torgal 137

Reacções Cutâneas, Oculares e Respiratórias pela Procecionária (*Thaumetopoea Pityocampa*)

Rita Aguiar, Teresa Estanislau Correia 147

ARTIGOS ORIGINAIS

Sirolimus e Prevenção Primária de Cancro Cutâneo Não-Melanoma em Transplantados Renais – Um Estudo Retrospectivo

André Pinho, Brigite Aguiar, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Rui Alves, Américo Figueiredo 153

Avaliação Psicológica em Doentes com Rosácea: Um Estudo de Caso-Controlo com Symptom Checklist-90 - Revised

Rui Tavares-Bello, Nuno Torres 161

DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA

Análise da Estatística Nosológica Nacional 2009-2013. Grupo Português de Dermatologia Pediátrica

Eduarda Osório Ferreira 169

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

Retalho de Karapandzic, uma Possível Solução para um Caso de Carcinoma Espinhocelular Avançado do Lábio

João Mendes-Abreu, Miguel Pinto-Gouveia, Ana Brinca, Ricardo Vieira 175

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

Cancro Anal em Doentes com Infecção por VIH – Experiência do Hospital de Curry Cabral

Diana Póvoas, Cândida Fernandes, Vasco Macias, Bárbara Flor de Lima, Ana Rodrigues, Fernando Maltez, Jorge Cardoso 179

DERMATOSCOPIA

**Alopécia Fibrosante Frontal associada a Líquen Plano Pigmentoso –
Relato de 2 Casos**

Paniagua DC, Santos T S, Jeunon TSV, Marques Da Costa JC, Melo DF 187

GRUPO PORTUGUÊS PARA O ESTUDO DAS DERMITES DE CONTACTO

Queilite de Contacto Alérgica a Aditivos Alimentares

Ana Isabel Gouveia, L. Lopes, T. Correia 191

CASOS CLÍNICOS

Pioderma Gangrenoso em Lactente

*Michelle Soares Martins, Paloma Corrêa Mattos, Marina Valente Maia Abinader, Luciana Alves Ribeiro,
Patrícia Chicre Bandeira de Melo* 195

Triquilemoma Desmoplástico em Nevo Sebáceo do Couro Cabeludo

Rui Tavares Bello, Óscar Tellechea, Sónia Fernandes 199

Eritema Acral Bolhoso induzido pela Gemcitabina

*Miguel Pinto-Gouveia, Inês Coutinho, Leonor Ramos, Maria Manuel Brites, José Carlos Cardoso,
Óscar Tellechea, Américo Figueiredo* 205

Carcinoma de Células Escamosas sobre Queratodermia Marginada Palmar

*Heliana Freitas de Oliveira Góes, Maria Claudia Almeida Issa, Flávio Barbosa Luz,
Caren dos Santos Lima, Márcia Kalil Aidé, Mayra Carrijo Rochael, Roberta Duarte Bezerra Pinto* 209

ERRATUM

Volume 74, Number 1, January/March 2016 115

HISTORY OF DERMATOLOGY

History of Dermatoscopy

María Victoria Guiote Domínguez, Katarina Kieselová 117

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Drug-Induced Photosensitivity

Miguel Gouveia, Ana Gameiro, Inês Coutinho, Margarida Gonçalo 123

REVIEW ARTICLES

**The Development of an Inventory of Beliefs, Behaviors and Treatment
of Acne - ICA**

Catarina Rebelo-Neves, Carlos Amaral Dias, Jorge Torgal 137

**Cutaneous and Other Reactions to the Processionary Caterpillar (*Thaumetopoea
Pityocampa*)**

Rita Aguiar, Teresa Estanislau Correia 147

ORIGINAL ARTICLES

**Sirolimus and Primary Prevention of Non-Melanoma Skin Cancer in Kidney
Transplant Recipients – A Retrospective Study**

André Pinho, Brigite Aguiar, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Rui Alves, Américo Figueiredo 153

**Psychological Evaluation in Rosacea Patients: A Case-Control Study using Symptom
Checklist-90 - Revised**

Rui Tavares-Bello, Nuno Torres 161

PEDIATRIC DERMATOLOGY

**National Pediatric Dermatology Nosologic Statistical Analysis 2009-2013.
Pediatric Dermatology Portuguese Group**

Eduarda Osório Ferreira 169

SURGICAL DERMATOLOGY

**Karapandzic Flap, a Possible Solution to a Case of Advanced Squamous Cell
Carcinoma of the Lip**

João Mendes-Abreu, Miguel Pinto-Gouveia, Ana Brinca, Ricardo Vieira 175

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED
DISEASES (GEIDST)**Anal Cancer in HIV Patients – Experience at Hospital de Curry Cabral**

*Diana Póvoas, Cândida Fernandes, Vasco Macias, Bárbara Flor de Lima, Ana Rodrigues,
Fernando Maltez, Jorge Cardoso* 179

DERMOSCOPY

Frontal Fibrosing Alopecia with Lichen Planus Pigmentosus – Two Case Reports

Paniagua DC, Santos T S, Jeunon TSV, Marques Da Costa JC, Melo DF 187

PORTUGUESE GROUP FOR THE STUDY OF CONTACT DERMATITIS

Allergic Contact Cheilitis to Food Additives

Ana Isabel Gouveia, L. Lopes, T. Correia 191

CASE REPORTS

Pyoderma Gangrenosum in an Infant

Michelle Soares Martins, Paloma Corrêa Mattos, Marina Valente Maia Abinader, Luciana Alves Ribeiro, Patrícia Chicre Bandeira de Melo 195

Desmoplastic Trichilemmoma arising on a Nevus Sebaceous of the Scalp

Rui Tavares Bello, Óscar Tellechea, Sónia Fernandes 199

Gemcitabine-induced Bullous Acral Erythema

Miguel Pinto-Gouveia, Inês Coutinho, Leonor Ramos, Maria Manuel Brites, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo 205

Squamous Cell Carcinoma on Marginal Palmar Keratoderma

Heliana Freitas de Oliveira Góes, Maria Claudia Almeida Issa, Flávio Barbosa Luz, Caren dos Santos Lima, Márcia Kalil Aidé, Mayra Carrijo Rochael, Roberta Duarte Bezerra Pinto 209

ERRATA – Vol. 74(1) 2016

No Volume 74 - Número 1 - Janeiro/Março 2016, pp 93-94, da Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, foi publicada Carta ao Editor com o título: “Tumor de Colisão de Odd - Dermatofibroma e Nevo” da autoria de: Maria Mendonça Sanches, Ana Rita Travassos e Luís Soares-de-Almeida.

Por lapso editorial, o título em inglês “An Odd Collision Tumor -” foi traduzido como “Tumor de Colisão de Odd -” E não como “Tumor de Colisão Invulgar -”

Assim, o título correto em português do supracitado artigo é: “Tumor de Colisão Invulgar - Dermatofibroma e Nevo”.

Pedimos desculpa aos autores e leitores pelos eventuais inconvenientes decorrentes desta incorrecção, da exclusiva responsabilidade da Editora.

Gabriela Marques Pinto

História da Dermatoscopia

María Victoria Guiote Domínguez¹, Katarina Kieselová²

¹Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar de Leiria (CHL); Doctorada pela Faculdade de Medicina de Granada, Espanha

²Médica Interna de Dermatovenereologia /Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia do CHL Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Santo André, Leiria, Portugal

RESUMO – A curiosidade e/ou o interesse em querer saber o que existia para além do que o “olho humano” permitia ver, levou ao nascimento da dermatoscopia actual. Existem, no entanto, muitos documentos escritos que referem diferentes aproximações à técnica, já desde o século XVI. Estas tentativas, além de representarem um grande avanço nessa época, permitiram o desenvolvimento não só da dermatoscopia, como de outras técnicas ainda em uso, como a capilaroscopia, muito utilizada hoje em dia em doenças autoimunes, a microscopia capilar ou tricoscopia, utilizada no início, no diagnóstico precoce do cretinismo em recém nascidos e com inúmeras utilidades atualmente, e também a colposcopia, (baseada nos mesmos fundamentos da dermatoscopia) utilizada no diagnóstico de doenças cervicais do âmbito ginecológico.

Em suma, a grande vontade de um grupo de cientistas em visualizar “in vivo” as lesões da pele, somada à translucidez da epiderme amplificada pelos distintos aparelhos, constituíram o pilar básico que deu origem à técnica.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatoscopia/história.

History of Dermatoscopy

ABSTRACT – The curiosity and the interest for knowing what is beyond the human eye led to the birth of dermoscopy. Despite the fact that the wide use of dermoscopy is relatively recent, several documents that reflect different approaches to this technique can be found since the XVI century. These attempts represent not only a great progress to dermoscopy, but also allowed the development of other techniques such as capillaroscopy, currently used in the study of autoimmune diseases, trichoscopy, applied at the beginning for the early diagnosis of cretinism and afterwards used for several indications and, finally, colposcopy, useful for the study of cervix disorders in gynaecology.

Ultimately, the optical properties of the epidermis and the development of magnification optical devices allowed to visualize skin lesions in vivo and are the cornerstones of the current dermoscopic technique.

KEY-WORDS – Dermoscopy/history.

EVOLUÇÃO HISTÓRICA

Embora existam muitos trabalhos que referem que a microscopia de epiluminiscência (ME) teve a sua origem em 1663 com Johan Cristophorus Kolhaus, foi Petrus Borrelius em 1620, um dos pioneiros no uso de microscópio. Médico francês, botânico e autor de várias obras como “De vero telescopii inventore” em 1655 e “Observationum microscopiarum centuriae” em 1656, foi o primeiro a dar início à microscopia de superfície (MS), ao usar esta técnica para visualizar os capilares do leito e pregas ungueais,¹⁻² sem saber que ia dar origem a capilaroscopia, tão usada atualmente.

No seu início, a capilaroscopia foi concebida como “o método que faltava” para conseguir uma melhor avaliação

da funcionalidade do aparelho circulatório. Os cientistas da época concordavam que a dita avaliação não se podia limitar só a observar o coração e a medir a tensão arterial. Acreditavam que, sendo o coração e as artérias os dois grandes impulsionadores do sangue para um sistema vascular mais pequeno, era portanto ao nível dos capilares onde realmente se podia conseguir uma melhor apreciação do estado da circulação de um membro, por exemplo, ou da sua funcionalidade.³

Em 1663, Cristophorus Kolhaus,² reproduz e dá continuidade aos trabalhos de P. Borrelius, o que vai contribuir para uma maior relevância e expansão da técnica.

Dois séculos mais tarde, em 1878, Ernst Karl Abbe, físico

Correspondência: M^o Victoria Guiote Domínguez
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar Leiria
Rua das Olhalvas, Olhalvas-Pousos - 2410-197 - Leiria, Portugal
E-mail: viviguiote@gmail.com

Recebido/Received
15 Janeiro/15 January 2016
Aceite/Accepted
9 Março/9 March 2016

História da Dermatologia

alemão e autor de diversos trabalhos sobre a refração, escritos em conjunto com Carl Zeiss, (grande visionário e fabricante de microscópios) experimenta usar azeite de cedro em substituição de água, para aumentar a resolução do microscópio e conseguir, desta forma, imagens com uma maior nitidez e ampliação.^{4,5}

Hoje, muitos de nós, usamos as lentes Zeiss quando fotografamos com algumas máquinas fotográficas de uso comercial e corrente. As suas lentes, foram também implementadas em programas espaciais da NASA, em microscópios médicos avançados e em aparelhos cirúrgicos de elevada precisão.

No ano seguinte (1879), Karl Hueter,⁶ cirurgião alemão, publicou um trabalho referente à vascularização do lábio inferior, com ajuda de um microscópio a que ele próprio chamou "cheilangioscopio".³ O referido aparelho era constituído por "um microscópio de 25 diâmetros, uma potente iluminação lateral e um sistema de aumentos". Conseguiu ver que modificações se produziam no funcionamento dos capilares da mucosa labial durante um processo infeccioso como a difteria, entre outros, o que deu início a uma série de publicações nesta área.

Em 1892, Greenough⁷ desenvolve um aparelho binocular com objectivas posicionadas a 14 graus uma da outra, conseguindo aumentar a visualização da epiderme até 1720 vezes.

Na Alemanha, um ano mais tarde (1893), Paul Gerson Unna,^{8,9} dermatopatologista de fama mundial, grande conhecedor do trabalho de Abbe e Zeiss, e da sua relevância, consegue visualizar o aspecto profundo das lesões de lupus vulgar ao tornar "a pele" mais translúcida, utilizando um "azeite modificador", como o próprio o denominava e que era apenas azeite de sândalo. Este era aplicado diretamente sobre a epiderme e ao mesmo tempo colocava-se uma lâmina de vidro sobre a lesão de lupus vulgar. Conseguiu-se, assim, estudar diversos pormenores desta doença granulomatosa, nascendo assim a Diascopia.⁹

Semelhante propósito levou Darier, em 1909, a substituir o azeite de sândalo pela anilina e Lombard, em 1911,¹⁰ a usar a glicerina.

Prost,¹¹ autor do livro "Doenças da Pele", recomendava inspecionar sempre qualquer lesão com a ajuda de um método auxiliar, como por exemplo uma lupa grossa, que devia ser utilizada, pressionando sobre a pele. Citando Unna, concluiu que "é possível conseguir a transparência da epiderme e do corpo papilar, combinando unicamente uma lupa com azeite e exercer vitropressão sobre a lesão, com uma lâmina, em simultâneo".

No início do século XX, concretamente entre 1912-1922, Lombard, Muller (médico não dedicado a doenças cutâneas), Schur e Weiss,^{10,12-14} conseguem uma melhor visualização dos capilares das pregas ungueais, substituindo o azeite por glicerina, e definem os princípios básicos sobre os quais se devem basear os diferentes microscópios, para observar os capilares.

Muller e colaboradores desenham um aparelho (Fig. 1) que resultou ser similar ao "cheilangioscopio" idealizado por Hueter quarenta anos antes, curiosamente sem ter

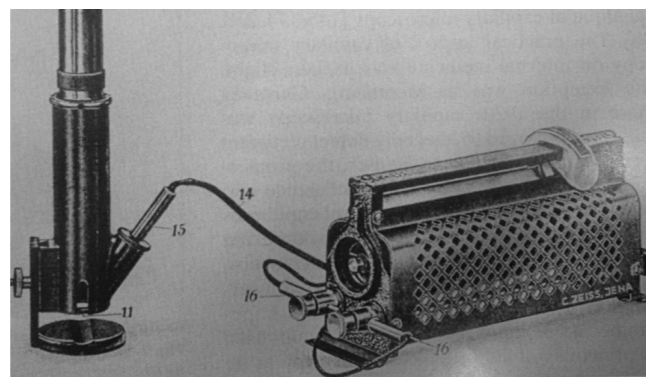


Figura 1 - Microscópio monocular para examinar capilares (retirado do catálogo de Carl Zeiss).

conhecimento da sua existência. Consistia num microscópio que dava um aumento de 60 diâmetros, com uma proteção hermética encaixada na parte inferior, salvo uma pequena abertura circular posicionada diante da objetiva. Lateralmente, tinha adaptada na parte inferior, uma lâmpada de pequena voltagem cuja luz se projetava sobre a abertura circular situada à frente do objetivo. Todo o conjunto levava incluído um pedal que podia ser ajustado com um parafuso.

Apesar de ter as ampliações necessárias, o aparelho era demasiado grande e com pouca precisão para visualizar determinados pormenores. A iluminação também não era perfeita, pelo que era necessário comprimir os tecidos observados, retirando exatidão às imagens visualizadas.

Guillaume,³ resume as características que um bom instrumento deve ter: deve ter uma gama de aumentos de 20 a 60 diâmetros, uma iluminação que não aqueça os tecidos para evitar o efeito vasodilatador, conseguir também funcionar sem tocar nos tecidos para reduzir o efeito compressivo e a excitação térmica e, obviamente, ser leve e fácil de utilizar; deverá permitir a sua adaptação a uma câmara que permita imagens nítidas para poder desenhar a imagem e obter uma microfotografia. Descreve também a morfologia dos capilares, reduzida a três aspectos principais:

1º Uma ansa completa, formada por um ramo ascendente, fino, violáceo, um laço e um ramo descendente, mais grosso e escuro;

2º Uns fragmentos da ansa, semelhantes a pequenos oxiúros, grossos no centro e finos nas extremidades;

3º "Uma rede sinuosa", que é considerada mais patológica que normal e que é mais frequente nas mulheres.

A partir deste momento, diversos aparelhos monoculares e binoculares serão construídos segundo estes princípios, introduzindo finalmente e de forma oficial a microscopia capilar como técnica.^{10,12-14} Nos seus inícios terá escasso impacto, salvo em Meerburg (Alemanha), onde a microscopia capilar começa a ser utilizada como rotina para o diagnóstico do cretinismo em recém nascidos, tendo como promotor Jaensch, defensor da premissa "defeitos e transtornos da inteligência e crescimento, estão associados à presença de capilares atípicos".¹⁵⁻¹⁹

História da Dermatologia

nos EUA, Goldmam²⁶⁻²⁹ é o pioneiro em descrever a utilidade da técnica em múltiplas dermatoses e tumores cutâneos, e aplica a ME em numerosos nevos melanocíticos e melanomas. Deixa escrita numa publicação, a necessidade de criar um "microscópio portátil"²⁸ com uma luz endógena de qualidade, que permita a sua utilização na prática quotidiana. Utiliza todo o tipo de instrumentos para tal efeito, o que o torna proprietário de uma ampla coleção (Fig. 3). Em 1958, desenvolve-se o primeiro dermatoscópio portátil.²⁸⁻²⁹

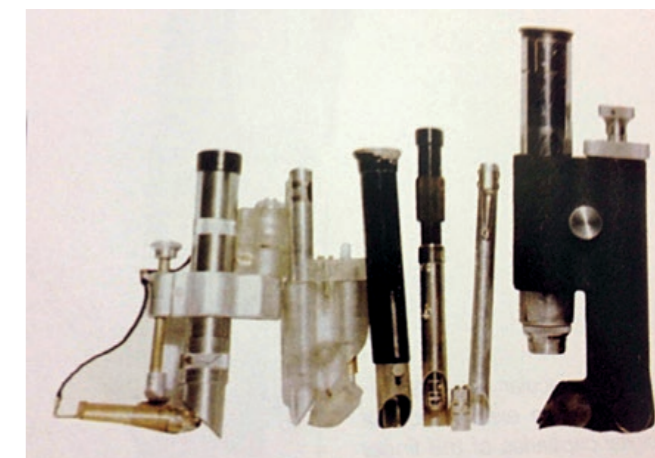


Figura 3 - Exemplos de vários tipos de instrumentos manuais para microscopia de superfície.



Figura 2 - Microscópio binocular de Saphier com iluminação lateral.

Com uma ideia semelhante, Bettmann²⁰ em 1927, tenta definir com a microscopia capilar os diferentes tipos de constituição corporal e explicar quais os factores que predispuham ao desenvolvimento de determinadas doenças de pele, segundo os diferentes fenótipos, com pouco impacto na altura.

Em 1921, Johan Saphier,²¹ publica (com a colaboração de Von Zumbusch) o primeiro artigo sobre as diferentes utilidades e usos da microscopia de superfície e pela primeira vez usa o termo "dermatoscopia". Saphier apesar de utilizar um microscópio binocular com uma débil luz lateral (Fig. 2), consegue descrever várias aplicações para a técnica: o estudo dos capilares da pele normal e patológica, também salienta a sua utilidade para estudar os diferentes aspectos que caracterizam a tuberculose e a sífilis, com o intuito de conseguir diferenciá-las e também para investigar a origem da cor da pele. Saphier visualiza também nevos, embora não consiga diferenciar lesões benignas das malignas e faz a primeira descrição dos glóbulos, sem saber que estava perante um parâmetro dermatoscópico muito importante, à data de hoje.

Em 1933, Hinselman²⁵ baseia-se nos princípios da ME para o desenvolvimento do colposcópico, tão usado no exame ginecológico para o diagnóstico de doenças cervicais.

Vinte anos mais tarde, na década de 50 (1951-1958)

Franz Ehring, em 1952, trabalha de forma incansável no campo da MS e introduz o termo de "histologia vital da pele".³⁰ Quase em simultâneo, O. Gilje *et al* salientam o valor da MS em doenças inflamatórias da pele.¹⁶

Era necessário aperfeiçoar a técnica e poder obter por um lado uma maior penetração da luz para conseguir mais informação, e por outro lado, dispor de um sistema amplificador da imagem, com possibilidade de incrementar o número de aumentos.

Nos 20 anos seguintes, a técnica "cai no esquecimento" ficando limitada só à capilaroscopia ungueal, até que em 1971, Rona Mackie (a primeira mulher nomeada para ocupar um cargo de chefia na Universidade de Glasgow) retoma o seu uso no diagnóstico de tumores pigmentados e reconhece pela primeira vez a sua grande utilidade no que respeita à diferenciação de lesões benignas das malignas, nos casos duvidosos,³¹ e também na avaliação pre-operatória de algumas destas lesões. Utiliza um microscópio binocular Zeiss.

Os seus resultados serão continuados em diferentes partes do mundo, principalmente na Europa onde, no ano 1981, P. Fritsch e R. Pechlaner³² introduzem um aparelho usado na cirurgia oftalmológica, o estereomicroscópio, para avaliar pre-operatoriamente lesões pigmentadas. Usavam azeite de cedro para conseguir uma epiderme mais translúcida e visualizar a junção dermo-epidérmica. Abriam uma nova dimensão na dermatologia, uma vez que os seus achados serão reproduzidos

História da Dermatologia

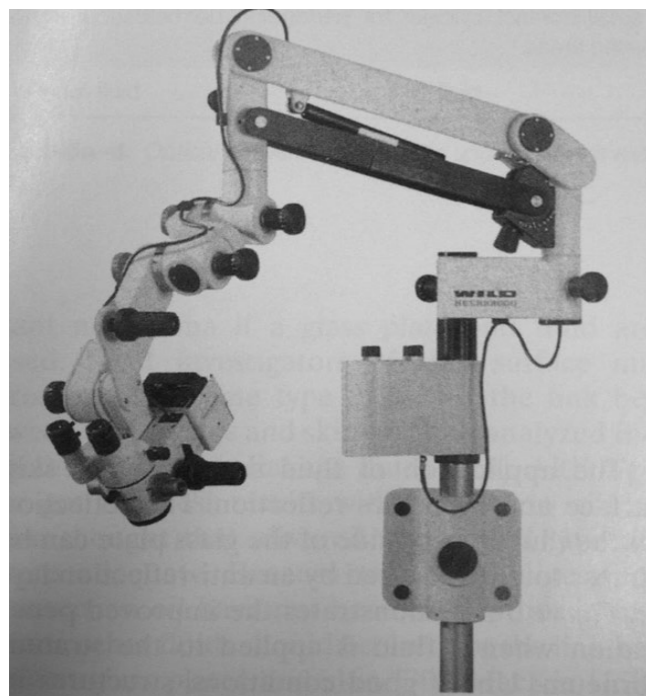


Figura 4 - Estereomicroscópio WILD M650, aumentos de 6-100 (Leica).

por grupos da Áustria, Alemanha e nos EUA pela mão de Kopf e do seu grupo de trabalho,³³⁻³⁵ os quais darão diferentes nomes à técnica: microscopia de luz incidental, microscopia epiluminescente, microscopia de superfície, pelo que pela primeira vez se estabelece uma correlação dos achados histopatológicos com as diferentes estruturas dermatoscópicas.

Friedman *et al* (referenciados pelo Stolz)³⁶⁻³⁷ em 1991, introduzem o termo "dermoscopia" que é o mais usado nos Estados Unidos, embora etimologicamente pareça ser incorrecto.³⁸ Na América Latina, usa-se o termo original e correcto, dado por Saphier: dermatoscopia.²¹

Em 1990, J. Kreusch e G. Rassner desenham um estereomicroscópio binocular de 10-30 aumentos, portátil e fácil de utilizar³⁹ (Fig. 4). Mais tarde este aparelho será melhorado e dotado de um novo equipamento com 10 aumentos e uma luz melhor, semelhante a luz do *Dermogenius*[®] (Linos AG) o a do *Dermlite*[®] (Derma Instruments).

Será em 1989,⁴⁰ quando Braun-Falco *et al* desenham o primeiro dermatoscópio "de mão" (Fig. 5) o que permite o uso diário deste aparelho, por milhares de dermatologistas, em todo o mundo.

No ano 2000, Stolz e colaboradores⁴¹ apresentam uma versão melhorada do dermatoscópio desenhado por Braun-Falco, com uma nova óptica e uma potente iluminação (Fig. 5). Novos aparelhos serão desenhados posteriormente com maior número de aumentos e uma melhor iluminação, como o *Dermogenius*[®] ou o *Dermlite*[®] e ainda novas versões melhoradas do primeiro dermatoscópio manual.

A partir desta altura, a técnica não pára de evoluir de uma forma contínua com a descrição dos padrões da microscopia

de epiluminiscência e a proposta de diferentes algoritmos diagnósticos.

Em 1987, Pehamberger⁴² descreve os parâmetros dermatoscópicos de um grande número de tumores pigmentados que continuam a ser usados atualmente, com algumas modificações.

W. Stolz, no ano 1994, publica a regra do conhecido ABCD da dermatoscopia.⁴³

Dois anos mais tarde, em 1996, Menzies publica o seu método para o diagnóstico do melanoma invasivo⁴⁴ e, em 1997, G. Argenziano descreve a lista dos 7 pontos, baseada na análise de padrões, de uma forma simplificada.⁴⁵

Em 2001, Bafunta⁴⁶ questiona se o uso da dermatoscopia melhora o diagnóstico do melanoma, quando comparada com a observação "a olho nu" das lesões pigmentadas. Conclui, após várias meta análises, que efetivamente a técnica incrementa a precisão do diagnóstico do melanoma quando é usada de forma correta e por dermatologistas treinados.

P. Soyer, em 2004, apresenta a lista dos 3 pontos,⁴⁷ método válido, reprodutível e de elevada sensibilidade no diagnóstico do melanoma, mesmo quando é utilizado por dermatologistas sem experiência na técnica, permitindo a sua aplicação como método de *screening* para o diagnóstico precoce do melanoma.

Desde 1989 até agora, várias Conferências de Consenso tem contribuído para a expansão da dermatoscopia e sobretudo para unificar critérios. A primeira delas teve lugar em Hamburgo (Alemanha)⁴⁸ e foi designada como a "1^o Conferência de Consenso de Microscopia de Superfície", presidida por Josef Smolle e Wilhem Stolz. Reuniu um grande grupo de experts e serviu para definir os principais parâmetros diagnósticos das lesões melanocíticas e não melanocíticas e a descrição morfológica de cada tipo de lesão.

Após o 1^o Consenso, foi celebrado no ano 2000 o "Consensus Net Meeting on Dermoscopy"⁴⁹ que consistiu num Encontro virtual, via internet, com retransmissão de imagens dermatoscópicas por via electrónica.

O primeiro Congresso Mundial de Dermatoscopia teve lugar em Roma, em 2001.

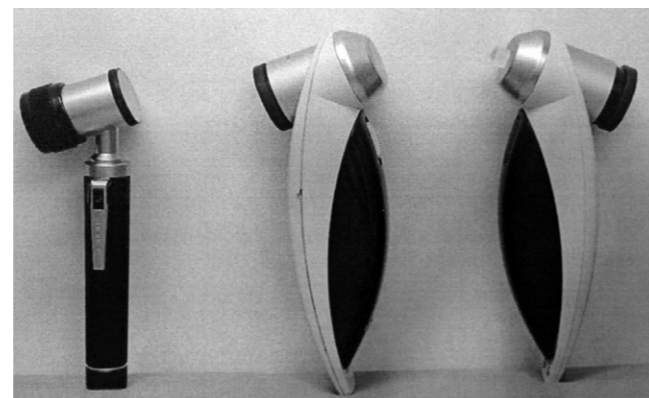


Figura 5 - Dermatoscópio desenhado por Braun-Falco (à esquerda); versões melhoradas do 1^o dermatoscópio (à direita).

Peter Soyer, Giuseppe Argenziano e Rainer Hofman-Welshof fundam, no ano 2001, a Sociedade Internacional de Dermatoscopia (IDS), 50 firme defensora da técnica e que promove a formação em Dermatoscopia e a sua difusão, assim como a colaboração entre dermatologistas *experts* para a realização de trabalhos de impacto. Atualmente, conta com dermatologistas de quase todos os países do mundo.

No ano 2006, acontece o Primeiro Congresso da Sociedade Internacional de Dermatoscopia⁵¹ (SID), em Nápoles, Itália e só um ano mais tarde, em 2007, é publicado o primeiro documento de consenso da SID que propõe dez aspetos fundamentais que devem ser incluídos numa consulta de Dermatoscopia.

Em Portugal, o Grupo Português de Dermatoscopia (GPD) tem a sua origem após um pedido formulado por um grupo de dermatologistas interessados e reunidos em junho do 2001, em Matosinhos, numa reunião da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia com o objetivo de debater a formação do grupo. O seu início foi justificado pelos seguintes objetivos (mais tarde constituiriam o Artigo 3^o dos Estatutos do Grupo):

1. O uso crescente da dermatoscopia e a sua divulgação aos dermatologistas, médicos no geral e a outros grupos profissionais interessados, por meio de publicações e reuniões científicas;
2. A necessidade de unificar critérios e a terminologia dermatoscópica;
3. Realizar estudos conjuntos, técnicos, estatísticos e de investigação, assim como a criação de protocolos de estudo;
4. Promover o intercâmbio com outros grupos congéneres a nível internacional;
5. Colaboração com todas as entidades interessadas na realização dos objetivos do grupo.

O primeiro grupo tem como presidente o Dr. Armando Jorge Rozeira e como secretário o Dr. Angelo Moreira Silva Azenha e conta com 18 sócios fundadores. A 1^a Reunião do GPD tem lugar em Braga, em abril de 2003. As reuniões continuam com uma periodicidade bianual, sendo a última em Aveiro, em maio de 2015, presidida pelo Professor Alberto Mota.

Os avanços na área das telecomunicações, a rápida expansão da Internet, os progressos na tecnologia das câmaras digitais e na área dos computadores, tornaram possível o nascimento da teledermatoscopia (como uma subdivisão da telemedicina), considerada uma aplicação da técnica, facilitando a consulta de imagens dermatoscópicas sem a presença do doente, a sua orientação correcta e o intercâmbio de informação entre os profissionais.

Em Portugal, concretamente no Hospital Pedro Hispano em Matosinhos, o Dr. Rozeira foi o pioneiro na criação do regulamento da Tele-Consulta de Dermatologia, no ano 2001, com aplicação tanto nas áreas clínicas como na dermatoscopia e dermatopatologia. Conta com vários Centros de Saúde equipados com o material adequado, médicos familiarizados e com formação na técnica. Permite uma consulta "em tempo real", com um diálogo em simultâneo entre o Médico

História da Dermatologia

de Família e o Dermatologista. Em caso de dúvida ou discordância entre os clínicos, o doente será sempre orientado para a consulta externa do hospital. Existem em Portugal mais hospitais a aderir a esta forma de consulta.

Concluimos esta revisão pela história da dermatoscopia, afirmando que existe evidência robusta que atesta a utilidade da técnica e as suas múltiplas aplicações, o que faz do dermatoscópio um meio auxiliar de diagnóstico indispensável, numa consulta de Dermatologia.

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. Referências Borel CP. Centre International de synthèse. Revue Histoire ScieLeur Application. 1968;303-43.
2. López Pérez M, Kahn D, Chymia: Science and nature in medieval and early modern Europe. Cambridge: Cambridge Scholars Publishing; 2010.
3. Guillaume, Manfredi: Capilaroscopia. Rev Ibero-Americana Cie Méd. 1924;234:150-7.
4. Zeiss C. Mikroskopie und Nebenapparate-Ausgabe 1934. Jena: Carl Zeiss; 1934.
5. Diepgen P. Geschichte der Medizin. Berlin: de Gruyter; 1965.
6. Hueter C. Die Cheilangioskopie, eine neuen Untersuchungsmethode zu physiologischen und pathologischen Zwecken. Centralb Med Wissensch. 1879;13:225-7.
7. Hoegl L, Stolz W, Braun-Falco O. Historische Entersuchungsmethode zu physiologischen und pathologischen Zwecken. Centralb Med Wissensch. 1879;13:225-7.
8. Unna P. Die Diaskopie der Hautkrankheiten. Berl Klin Wochenschr. 1893;42:1016-21.
9. Unna P. Uber das Pigment des Pigment der menschlichen Haut. Monatsh Prakt Dermatol. 1885;6:277-94.
10. Lombard W. The blood pressure in the arterioles. Am J Physiol. 1912;29:332-62.
11. Prost GA. Enfermedades de la piel. Barcelona: Labor Ed; 1928.
12. Muller O. Die Kapillaren der menschlichen korperoberflache in gesunden und kranken tagen. Stuttgart: Enke; 1922.
13. Shur H, Mikroskopische Hautstudien am Lebenden. Wien Klin Wochenschr. 1919; 50:1201-3.
14. Weiss E. Beobachtung und makrophotographische Darstellung der Hautkapillaren am lebenden Menschen. Deutsch Arch Klin Med. 1916; 119:1-38.
15. Jaensch W. Die Hautkpillarmikroskopie. Halle: Marhold; 1929.
16. Gilje O, O'Leary PA, Baldes EY. Capillary microscopic

História da Dermatologia

- examination in skin disease. Arch Dermatol. 1958; 68:136-45.
17. Muller O. Die feinsten blutgefasse des menschen in gesunden und kranken tagen: Zur normalen anatomie und physiologie sowie allgemeinen pathologie des feinsten gefassabschnittes beim menschen. Stuttgart:Enkeverlag; 1937.
 18. Muller O. Pathologie des capillaries humains. J Physiol Pathol Gen. 1941;38:52-62.
 19. Stolz W, Braun-Falco O, Semmelmayr U y y Kopf AW. History of skin surface microscopy and dermoscopy. In: Marghoob A, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of Dermoscopy. Abingdon: Taylor and Francis Group;2004. p.1-4.
 20. Bettmann S. Felderungszichnungen der Bauchhaut und Schwangerschaftsstreifen. Zschr Anatom Entwicklungs-gesch. 1928; 85:658-87.
 21. Saphier J. Die Dermatoskopie, I. Mitteilung. Arch Dermatol Syph. 1921; 128:1-19.
 22. Saphier J. Die Dermatoskopie, II. Mitteilung. Arch Dermatol Syph. 1921; 132:69-86.
 23. Saphier J. Die Dermatoskopie, III. Mitteilung. Arch Dermatol Syph. 1921; 134: 14-322.
 24. Saphier J. Die Dermatoskopie, IV. Mitteilung. Arch Dermatol Syph. 1921; 136:149-58.
 25. Hinselmann H. Die Bedeutung der kolposkopie fur den dermatologen. Dermatol Wochenschr. 1933; 96:533-43.
 26. Goldman L. Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous nevi with cutaneous microscopy. J Invest Dermatol. 1951; 16:407-26.
 27. Goldman L. Clinical studies in microscopy of the skin at moderate magnification. Arch Dermatol. 1957; 75:345-60.
 28. Goldman L. A simple portable skin microscope for surface microscopy. Arch Dermatol. 1958; 78:246-7.
 29. Goldman L. Direct microscopy of skin in vivo as a diagnostic aid and research tool. J Dermatol Surg Oncol. 1980; 6:744-9.
 30. Ehring F. Geschichte und Moglichkeiten einer Histologie an der lebenden Haut. Hautarzt. 1958; 9:1-4.
 31. Mackie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. Br J Dermatol. 1971; 85:232-8.
 32. Fritsch P, Pechlaner R. Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy. In: Ackerman AB, Mihara I, editors. Pathology of malignant melanoma. Paris: Masson; 1981.p.301-12.
 33. Kopf A. Prevention and early detection of skin cancer/melanoma. Cancer. 1988; 62:1791-5.
 34. Kopf A, Elbaum M, Provost N. The use of dermoscopy and digital imaging in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Skin Res Technol. 1997; 3:1-7.
 35. Kopf A, Gross DF, Rogers GS, Rigel DS, Hellmam LJ, Levenstein M, et al. Prognostic index for malignant melanoma. Cancer. 1987; 59:1236-41.
 36. Stolz W, Braun-Falco O, Semmelmayr U y y Kopf AW. History of skin surface microscopy and dermoscopy. In: Marghoob A, Braun RP, Kopf AW, editors. Atlas of Dermoscopy. Abingdon : Taylor and Francis Group; 2004. p.1-4.
 37. Friedman R, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. Cancer CA. 1985; 35:130-51.
 38. Ackerman AB. Dermatoscopy,not dermoscopy! J Am Acad Dermatol 2006; 55:728.
 39. Kreusch J, Rassner G. Das auflichtmikroskopie bild lentiginoser junktionsnavi. Hautarzt. 1990; 41:274-6.
 40. Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M. Das Dermatoskop. Eine Veeinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen. Hautarzt. 1990; 41:131-6.
 41. Stolz W, Bilek P, Landthaler M, Merkle T, Braun-Falco O. Skin surface microscopy, Lancet. 1989;2:864-5.
 42. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminiscence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of skin lesions. J Am Acad Dermatol .1987; 17:571-58.3.
 43. Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB. ABCD rule of dermatology :a new practical method for early recognition of malignant melanoma. Eur J Dermatol. 1994; 4:521-7.
 44. Menzies S, Ingvar C, Mc Carthy W. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. Melanoma Res. 1996;6:55-62.
 45. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatology and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol. 1998; 134:1563-70.
 46. Bafounta M, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermatology useful for the diagnosis of melanoma? Results of meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of the diagnostic tests. Arch Dermatol. 2001; 137:1343-50.
 47. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology. 2004; 208:27-31.
 48. Bahamer FA, Fritsch J, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, et al. Terminology in surface microscopy Consensus meeting of the Comiteee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Federal Republic of Germany, Nov,1989. J Am Acad Dermatol. 1990; 23:1159-62.
 49. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:679-93.
 50. Dermoscopy [accessed April 2015] Available at:http://www.dermoscopy-org.com
 51. Cascinelli N, Ferrario M, Tonelli T, Leo E. A possible new tool for clinical diagnosis of melanoma:the computer. J Am Acad Dermatol. 1987; 16:361-7.

Educação Médica Contínua

Fotossensibilidade Induzida por Fármacos

Miguel Gouveia¹, Ana Gameiro¹, Inês Coutinho², Margarida Gonçalves³

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

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

³Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal e Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal/Senior Graduate Assistant in Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal and Professor of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – A fotossensibilidade induzida por fármacos traduz uma resposta cutânea anormal à luz em indivíduos expostos a um fármaco, os quais, na sua ausência, tolerariam o mesmo grau de fotoexposição. Pode ocorrer como uma reação aguda ou retardada, assumindo características clínicas polimórficas que variam desde a queimadura solar exagerada até aspectos de fotooncólise, pseudo-porfíria, pigmentação, eczema agudo e lúpus eritematoso cutâneo. Os autores descrevem os fármacos mais frequentemente envolvidos neste tipo de reações e as formas clínicas mais frequentes e discutem o possível contributo destes fármacos na potenciação da fotocarcinogénese. O reconhecimento d estes padrões clínicos de fotossensibilidade e dos fármacos responsáveis é fundamental para a evicção do fármaco causal e consequente melhoria ou resolução da reação de fotossensibilidade.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite Fotoalérgica; Dermatite Fototóxica; Fotossensibilidade/induzida quimicamente; Pele/efeito de medicamentos.

Drug-Induced Photosensitivity

ABSTRACT – Drug-induced photosensitivity is an abnormal skin reaction to light in individuals exposed to a drug, whom, in the absence of the culprit drug, would tolerate the same amount of light exposure. It can present as an acute or delayed clinical picture, with polymorphic features ranging from an exaggerate sunburn to acute eczema, photoonycholysis, pseudo-porphyrria, pigmentation or cutaneous lupus erythematosus. The authors describe the drugs involved in these photosensitivity reactions and their main clinical pictures and discuss the possibility that these drugs can enhance photocarcinogenesis. Clinical recognition of these clinical patterns is of outmost importance in order to avoid the culprit drug and consequently improve or resolve photosensitivity.

KEY-WORDS – Dermatitis, Photoallergic; Dermatitis, Phototoxic; Patch Tests; Photosensitivity Disorders/chemically induced; Skin/drug effects.

1. INTRODUCTION

Drug photosensitivity can be defined as an abnormal cutaneous reaction to light (usually ultraviolet radiation (UVR), especially UVA) occurring in the setting of drug exposure.^{1,2}

One can, in theory, categorize drug photosensitivity by its pathomechanisms as immune-mediated (mostly photoallergy) or non-immune mediated (phototoxicity). Most immune-mediated reactions present as an eczematous eruption whereas classical phototoxicity is described as an acute sunburn. Both are predominant in sun-exposed skin, although the eczematous

pattern tends to be more widespread. There are, however, instances in which both types of reactions are intertwined and cannot be separated, both in their clinical features and underlying pathomechanisms. Furthermore, there are other examples of drug-induced photosensitivity, often overlooked and under diagnosed. That is the case of drug-induced lupus erythematosus (LE)³ or drug-induced non-melanoma skin cancer (NMSC). In the latter case, there has been increasing evidence for the role of widely prescribed photoactive drugs in the development of actinic keratosis and NMSC.^{4,7}

More than 300 drugs, topical or systemic, can cause

Correspondência: Miguel Gouveia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Serviço de Dermatologia
Praceta Mota Pinto - 3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: miguelpgouveia@gmail.com

Recebido/Received
11 Janeiro/11 January 2016
Aceite/Accepted
9 Março/9 March 2016

Educação Médica Contínua

photosensitivity and this list continues to grow, as new drugs enter the market and patients' complexity increases. This paradigm is evident in HIV infection, where photosensitivity inherent to the disease blends with the added risk of photoactive drugs (as efavirenz and tenofovir).⁸

2. BASIC CONCEPTS IN DRUG PHOTOSENSITIVITY

Most drug photosensitivity reactions occur within the spectrum of UVA wavelength, although some can extend to UVB or visible light, generally from natural sun exposure. Artificial light, as used in UV lamps in aesthetic, therapeutic or occupational setting may also be involved. For drug-induced photosensitivity, however, the depth of penetration achieved by UVA is paramount in the elicitation of the reaction.⁹

Classically, drug photosensitivity is divided in **photoallergy** and **phototoxicity** (Table 1). **Photoallergy** is an immune-mediated reaction involving T-cell-dependent mechanisms and can result in photoallergic contact dermatitis or systemic photoallergy. In typical photoallergic reactions, the energy from the photon converts the drug into an unstable photoproduct, able to combine with an endogenous peptide forming a hapten or an antigen. Dendritic cells uptake this antigen and pair it with HLA molecules, carry it to the skin-draining lymph nodes, where, in the presence of cytokines and co-stimulatory molecules, they can stimulate and eventually sensitize naïve T cells. The resulting drug-specific T-cells will be mostly responsible for the effector response.¹⁰

These reactions develop only in a limited number of individuals and need previous sensitization. After a certain threshold, they are not dose-dependent and can develop even with low UV exposure. They resemble mostly eczema, with a



Figure 1 - Photoallergy reaction to St. John's Wort infusion. Note the eczema spreading to non-photoexposed areas.

predominant localization on sun-exposed areas but they can spread to non-exposed sites (Fig. 1). There can be cross-reactivity with structurally similar drugs. Histology reveals dermal

Table 1 - Distinction between phototoxicity and photoallergy

	PHOTOTOXICITY	PHOTOALLERGY
Frequency	Moderate to High	Low
Latency period / sensitization	None	Yes
UV doses / photosensitizer	High	Low
Cross-reactions	No	Yes
Basic morphology of lesions	Sunburn; Monomorphic	Eczema, erythema-multiforme-like
Limits	Sharp	Diffuse
Covered areas	Not involved	Possibly involved
Resolution	Fast	May recur; Persistent reactors
Residual hyperpigmentation	Yes	Usually not
Histology	Sunburn cells	Eczematous dermatitis
Pathomechanism	DNA damage/cell death ROS* production Inflammation	Type IV hypersensitivity to photoproducts

*ROS – reactive oxygen species

Educação Médica Contínua

and epidermal T-cell infiltration and spongiosis with formation of vesicles.¹¹

Phototoxicity, by definition, does not involve specific immune mechanisms and is caused by the presence of an abnormal chromophore in exaggerated amounts in the skin. This chromophore can be either the drug itself, a drug metabolite or an endogenous chromophore induced by the drug. When excited by an UV photon, the chromophore's energy increases, entering a singlet state (a short-lived excited state) or a triplet state (a more stable, biologically active and long-lived state). These molecules then react with neighbouring molecules in a photodynamic reaction, leading to disruption of lipidic cell membranes and changes in the aromatic aminoacids of pyrimidine bases of DNA and RNA. Free radicals are also formed resulting in the damage of cellular organelles and ultimately, cytotoxicity. Inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF-alpha and other inflammatory mediators such as prostaglandins and leukotrienes also contribute to this inflammatory response.^{1,9,12}

Typically, these are the most frequent reactions, developing in any individual as long as there is enough photosensitizer and sun exposure. They can occur on a first contact, with no particular aggravation on further contacts. Clinically they resemble acute sunburn with well-demarcated erythema exclusively on sun-exposed areas, resolving with hyperpigmentation. There is no cross-reactivity with other drugs and histology shows apoptotic keratinocytes (sunburn cells).¹¹

However, even though the mechanisms of photoallergy and phototoxicity are well established there are overlapping mechanisms as well as clinical manifestations. In fact, many drugs can induce **photoallergic and phototoxic reactions**. For example, the phototoxic furocoumarins, contained in plant extracts that are used in "folk medicine" or during photochemotherapy, can induce photoallergy.¹³ The same is true for promethazine and lomefloxacin, which have a well-established phototoxic potential but can also elicit photoallergic reactions.¹⁴⁻¹⁶

Table 2 - Clinical patterns of photosensitivity

PREDOMINANT IN PHOTOTOXICITY	PREDOMINANT IN PHOTOALLERGY
Exaggerated "sunburn"	Urticaria in sun-exposed areas
Pseudoporphyria	
Photoonycholysis	Acute and subacute eczema
Hyperpigmentation	
Hypopigmentation (vitiligo-like)	Cheilitis
Telangiectasia	
Purpura	Erythema multiforme-like lesions
Pellagra-like	Subacute or chronic lupus erythematosus
Actinic keratosis and squamous cell carcinoma	Lichenoid reactions

Less commonly, other mechanisms of photosensitivity can be considered, some immune-mediated like drug-induced LE while others are more phototoxic in nature, namely pseudoporphyria, photoaging and photocarcinogenesis.

3. CLINICAL FEATURES OF DRUG PHOTOSENSITIVITY

Photosensitivity can result from systemic uptake or topical application of drugs. Cutaneous lesions can vary from urticaria through eczema, subacute LE, vitiligo-like depigmentation, dyschromia, NMSC to acute sunburn^{1,17} (Table 2). The timeframe between drug introduction and beginning of skin findings can range from a few minutes (in vemurafenib-induced photosensitivity, for example) to years (in NMSC from voriconazole). Most photoallergic and phototoxic reactions, however, occur 1 to 2 days after introduction of the drug and sun exposure. For pseudoporphyria, drug-induced LE and photoonycholysis, it may take several days to weeks.

3.1 Systemic Photosensitivity

From a clinical standpoint, it is useful to divide patterns of drug-induced photosensitivity in acute, subacute and delayed reactions, since, as we have established previously, they can overlap in their pathomechanisms.

3.1.1 Acute Reactions

In **acute photoallergy from systemic drugs** lesions are mainly confluent or non-confluent eczematous patches in photo-exposed areas but can sometimes resemble erythema multiforme.^{18,19} They usually involve, in a symmetrical distribution, the face and forehead, V-shaped area of the neck and upper chest, dorsum of the hands and forearms. The shaded areas of the face (upper eyelids, upper lip, deep furrows), retroauricular and submentonian regions are usually spared. In more extensive sun exposure, large body folds, like the axillae, groins, finger webs and covered areas (clothes, watch string, shoes) are also usually spared. This is especially important

Educação Médica Contínua

when distinguishing systemic photoallergy from airborne dermatitis, in which the shaded areas typically spared in exposure to photoactive drugs can be involved in airborne drug exposure, for example in nurses or other care-givers who crash tablets.

A slightly different distribution of lesions can occur, for example, in car drivers, who only expose the left side of body, giving rise to an asymmetrical pattern of sun-exposure. Furthermore, lesions can be found only on the lower lip, because of its higher exposure and thinner stratum corneum.²⁰

Most **systemic phototoxic reactions** occur between 12-24 hours after sun-exposure and resemble acute sunburn, with sharply delimited erythema that can progress to vesicles and bullae and later to desquamation in large epidermal sheets. Residual hyperpigmentation is frequent.

Some phototoxic drugs, however, can induce immediate prickling and burning with transient erythema¹ (amiodarone, for example – Fig. 2). Immediate burning is also seen with more than 50% of patients under vemurafenib treatment for metastatic melanoma.²¹ This can be prevented by sun avoidance and sun protection extending to the long UVA.^{22,23}



Figure 2 - Amiodarone-induced erythema. Note the sparing of the wrinkles.

3.1.2 Subacute Reactions

These reactions usually take several days to weeks to develop, and mainly evoke phototoxic mechanisms as in pseudoporphyria, photoonycholysis, dyschromia, telangiectasia and purpura, whereas annular lesions may suggest drug-induced subacute cutaneous LE.

Drug-induced pseudoporphyria is clinically and histological indistinguishable from classical porphyria cutanea tarda, presenting with chronic skin fragility and flaccid bullae on non-inflamed, sun-exposed skin, occasionally progressing with the formation of millia. It usually develops within weeks to months after drug exposure. This pattern was described initially with nalidixic acid, furosemide and naproxen¹ but it has been recognized more recently with celecoxib,^{24,25} ciprofloxacin,²⁶ voriconazole,^{27,28} torsemide,²⁹ metformin,³⁰ finasteride³¹ and imatinib.³²⁻³⁴

Pseudoporphyria occurs in individuals with no inborn error in porphyrin metabolism and as such, no elevation in endogenous porphyrins is detected, apart from occasional transient increase of uroporphyrins with voriconazole.³⁵

Drug-induced cutaneous lupus erythematosus seems to be the consequence of the exaggerated expression of the Ro/SSA antigen on the surface of keratinocytes in the presence of the drug, however, the precise mechanisms underlying this reaction are not known.³⁶ Annular lesions are clinically and on histopathology similar to idiopathic form of subacute cutaneous LE and are located in photoexposed areas and also in usually UV-shaded areas.^{37,38}

Drug-induced subacute cutaneous LE usually develops weeks or months after drug exposure and is associated with a long list of drugs,³⁹ namely thiazide diuretics, calcium channel blockers, ACE inhibitors,³⁶ but particularly with terbinafine^{3,39} – the drug with the highest odds ratio for this event.³⁹



Figure 3 - Minocycline-induced photoonycholysis.

Photoonycholysis refers to the half-moon distal onycholysis of one or several nails, described usually 2-3 weeks after exposure to tetracyclines (doxycycline)⁴⁰ (Fig. 3), psoralens and fluoroquinolones.⁴¹ Although there is no definite explanation for this peculiar presentation of photosensitivity, most authors point out that the nail plate is relatively unprotected from sunlight (since it displays less melanin) and suffers from augmentation of sun exposure through the nail plate, acting like a lens through which concentrated UVR can enhance inflammation and result in nail detachment.⁴⁰⁻⁴²

Dyschromia can result from residual hyperpigmentation following an acute phototoxicity (Fig.4) and from photoaging (enhancement of solar lentigines) induced by some drugs (voriconazole, vandetanib^{43,44}). The accumulation of photoactive

Educação Médica Contínua



Figure 4 - Residual hyper and hypopigmented lesions in fenofibrate phototoxicity.

drugs or their metabolites in the dermis may also lead to dyschromia, as is the case for amiodarone,⁴⁵ minocycline^{46,47} and phenothiazines (especially thioridazine).¹ A golden-brown or slate grey, bluish colour on sun-exposed areas can even persist longer after stopping these drugs.

Other clinical manifestations of subacute photosensitivity include **telangiectasia** in sun-exposed areas reported for calcium channel blockers,¹ petechial **purpura** with sharp limits on the transition to the shaded areas for ciprofloxacin,⁴⁸ **pellagra** as a consequence of niacin consumption during prolonged therapy with isoniazid and **pellagroid reactions** reported for anti-cancer agents such as 6-mercaptopurine and 5-fluorouracil.⁴⁹

3.1.3 Delayed Reactions

Chronic exposure to photoactive drugs can lead to accelerated photoaging, actinic keratosis and skin cancers. Voriconazole can result in dyschromia, lentigines, actinic keratosis and squamous cell carcinomas, even in children,^{7,50} and there is consensual agreement on dose-dependent increased risk for skin cancers after long-time PUVA phototherapy.⁵¹ Naproxen, chlorpromazine and fluoroquinolones, especially lomefloxacin, can augment DNA aggression induced in vitro by UV and result in epidermal neoplasia in animals.⁵² In humans, potentially photosensitizing drugs, such as diuretics and cardiovascular drugs, are being associated with a rise in cutaneous precancerous lesions.^{4,6} For vemurafenib there is a known risk for developing actinic keratoses, keratoacanthoma-like NMSC and even new melanomas but, probably, this is independent of photosensitivity and mostly dependent on the activation of alternate signalling pathways after BRAF inhibition.^{21,22}

3.2 Topical Photosensitivity

Topical photosensitizers are responsible mostly for acute reactions. Generally, in phototoxic contact dermatitis lesions develop minutes to days after sun-exposure, and in photoallergic there is a delay of usually 24 to 48 hours after ultraviolet exposure.⁵³ Immediate urticarial reactions, like photocontact urticaria, have also been described with chlorpromazine⁵⁴ and 5-aminolevulinic acid used in photodynamic therapy.⁵⁵

Clinically, photoallergic contact dermatitis presents as an eczematous response, whereas phototoxic appears as erythema, oedema and bullous lesions. In both types of photocontact dermatitis, lesions are localized in sun-exposed skin where the drug has been applied. Nevertheless, distant lesions can be the result of accidental contact (such as kissing lesions in the inner thighs or inadvertent spread by hands or contaminated objects^{56,57}). Connubial dermatitis has been described for ketoprofen and benzydamine.^{20,58-61} Also, when the drug is used topically in the mouth lesions can manifest as lip and chin dermatitis.^{20,62} If the contact photoallergen is significantly absorbed through the skin, it can mimic the distribution of systemic photosensitivity.

Next to the topical NSAIDs, UV filters are the main topical photosensitizers,^{15,63} and given their importance, a brief overview of photoallergy to sunscreens evolution is noteworthy.

PABA (p-aminobenzoic acid) was initially the main responsible for photoallergic contact dermatitis although nowadays has been largely replaced and is only seldom used.⁶⁴ Oxybenzone (benzophenone 3) was introduced in the 1970 and 1980's but despite being replaced in many sunscreens currently, is still one of the leading causes of positive photopatch tests.⁶³ The reasons for the high level of positivity to benzophenone 3 are possibly the wide presence in cosmetic products and the cross-reactivity with other agents containing benzophenone nucleus, such as ketoprofen and fenofibrate.^{53,65}

Cinnamates and salicylates have also been responsible for photoallergic reactions although apparently in a lesser degree.⁶⁶ Octocrylene, as a result of its wider use and in higher concentrations, is being responsible for a raising number of cases, notably in children and in adults previously photosensitized to ketoprofen.^{65,67,68}

Concerning the newer UV filters, Mexoryl SX (terephthalylidene dicamphor sulfonic acid), Tinosorb S® (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) and Tinosorb M® (methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol) photoallergies are rare, but Tinosorb M® is frequently responsible for contact dermatitis due to decyl glucoside.^{65,69-71}

As new UV absorbers are introduced, the incidence of photoallergic contact dermatitis and causative allergens is likely to evolve.

4. MAIN DRUGS CAUSING PHOTOSENSITIVITY

The list of photosensitizers is large and ever-growing and comprises drugs that can be used topically or systemically (Table 3). Sometimes, a drug can induce photosensitivity by both ways, as piroxicam, for example. Other drugs, like ketoprofen, frequently induce a photoallergic contact dermatitis with topical use but its concentration on the skin from systemic exposure is usually insufficient for inducing photosensitization.

Topical drugs NSAIDs, namely ketoprofen, etofenamate, benzydamine and phenothiazine derivatives are the main agents responsible for photoallergic contact dermatitis^{15,63,72-74} and, by far, responsible for most positive patch-tests in southern Europe^{15,72-74} as recently shown also in a multicentre European photopatch test study (The European Multicentre Study

Educação Médica Contínua

Table 3 - Main drugs causing photosensitivity

SYSTEMIC PHOTOSENSITIVITY		TOPICAL PHOTOSENSITIVITY
Antimicrobials	Antidepressants	NSAIDs
Tetracyclines ^a (doxycycline, minocycline)	Clomipramine, imipramine, sertraline	Ketoprofen ^c
Sulphonamides (sulfamethoxazole)	Cardiovascular drugs	Piroxicam ^c , etofenamate ^c
Fluoroquinolones (lomefloxacin, ciprofloxacin) ^a	Amiodarone ^a , quinidine	Piroxicam ^c , etofenamate ^c benzydamine
Voriconazole ^{a,b}	Furosemide, torasemide and thiazide diuretics	Diclofenac
Terbinafine, griseofulvina	Anti-cancer agents	Phenothiazines
Efavirenz, tenofovir, faldeprevir	Paclitaxel, docetaxel	Chlorpromazine
NSAIDs	Methotrexate, 5-fluoracil	Promethazine, chlorhydrate chlorproethazine
Arylpropionic acids: Tiaprofenic acid ^a , suprofen Naproxen, ibuprofen, ibuproxam, carprofen ^a	Dacarbazine	Plants (used as drugs)
Piroxicam ^{c,d}	Miscellaneous	<i>Ruta graveola</i> (common rue)
Celecoxib, diclofenac ^d	Psoralens ^b , Fenofibrate, simvastatin	Photodynamic therapy agents
Azapropazone, phenylbutazone, indomethacin	Sulfonylureas, sitagliptin, metformin	5-aminolevulinic acid
Phenothiazines	Flutamide, finasteride, pifenidone	
Chlorpromazine ^d , thioridazine	Retinoids	
Targeted therapies	Plants (used as drugs)^a	
Vemurafenib ^b , imatinib, vandetanib	<i>Hypericum perforatum</i> (St. John's wort)	
	Kava extracts	

^aMainly phototoxic; ^bAn increase of NMSC and actinic keratosis; ^cMainly photoallergic

Photopatch Test EMCPTS – 2012).⁶³ Although not considered a drug, UV filters are also an important source of photoallergic contact dermatitis as we have discussed previously.

Main systemic photosensitizers include antimicrobials, especially tetracyclines, fluoroquinolones, sulphonamides and antifungals, NSAIDs and cardiovascular drugs.

Antimicrobials, including tetracyclines and quinolones are among frequent photosensitizers. Doxycycline and less frequently minocycline are phototoxic, can induce photoonycholysis (Fig. 3), pseudoporphyria and for the latter there is also the risk of dyschromia, already covered in this article.^{1,40,47}

Quinolones, especially fluoroquinolones, can induce phototoxic reactions and pseudoporphyria.²⁶ This was evident for the first quinolone antibiotic – nalidixic acid,⁴⁷ but phototoxicity can also occur in up to 15% of patients treated with fleroxacin, lomefloxacin, sparfloxacin and pefloxacin, and less frequently for ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin and enoxacin¹. Administering the drug at night, to reduce drug concentrations in

circulation during midday can diminish its phototoxic potential. Photoallergy with lomefloxacin^{14,16} (Fig. 5) and enoxacin⁴⁷ as well as cross-reactions with other fluoroquinolones (ciprofloxacin and fleroxacin)^{75,76} have been described. Fluoroquinolones can also photosensitize DNA and have photomutagenic and photocarcinogenic properties.⁵²

Sulphonamides and sulpha-drugs, like thiazide diuretics, sulfonyleureas and celecoxib, as well as dapsone (diaminodiphenylsulfone), have been reported to cause photosensitivity.^{47,77} Apparently, this side effect is not so frequent with cotrimoxazole.^{1,47}

Systemic **phenothiazines** (chlorpromazine and thioridazine) are not only phototoxic but can also induce lichenoid lesions with residual hyperpigmentation.¹ Promethazine, still used as a topical antipruritic, can induce both a phototoxic and photoallergic contact dermatitis.^{15,78} Other topical phenothiazines, like chlorproethazine used as a muscle relaxant and isothipendyl chlorhydrate, used as an antipruritic agent caused photoallergy and positive patch tests to chlorpromazine.^{79,80}



Figure 5 - Acute systemic photoallergy reaction induced by lomefloxacin.

Amiodarone, as previously discussed, can induce erythema (Fig. 2) followed by a bluish-grey hyperpigmentation in sun-exposed areas.⁴⁵

Antifungals comprise many agents with photosensitizing properties, namely griseofulvin, terbinafine and voriconazole. The first two can be found to aggravate lupus erythematosus, even inducing subacute lupus erythematosus in patients who develop anti-Ro/SS-A antibodies.^{3,39}

Photosensitivity to voriconazole is seemingly not extensive to other azole antifungals. This drug is used mainly in invasive aspergillosis or refractory candidiasis, generally in patients with previous immunosuppression, either from underlying diseases or from therapeutic immunosuppressants, therefore in individuals with a considerably risk for photosensitivity.^{50,81} Photosensitivity from voriconazole can manifest as a sunburn reaction with cheilitis and erosions of the lower lip^{28,50,82} (Fig.6), as pseudoporphyria,²⁷ but also with photoaging with solar lentigines and actinic keratosis progressing into multifocal invasive squamous cell carcinoma,^{5,7,83,84} even with de-novo melanoma.⁸⁵

Antiviral agents, especially those used in the treatment of HIV and HCV infection, have been described as photosensitizing. Efavirenz, for example, induced papulosquamous annular lesions on photoexposed areas, only within a few days to weeks after initiation of treatment.^{86,87} Tenofovir, a newer anti-retroviral drug has also been reported as inducing systemic photoallergy, with positive photopatch tests.⁸⁸ This is especially important when you consider HIV infection in itself as a photosensitizing condition and a known risk-factor for a variety of photosensitive disorders.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a

Educação Médica Contínua



Figure 6 - Voriconazole-induced cheilitis.

frequent cause of photosensitivity. This was initially seen with benoxaprofen, calling attention for this adverse event not only with this agent but to many others within this class (carprofen, naproxen, suprofen, ketoprofen, ibuprofen and tiaprofenic acid). Other NSAIDs, namely diclofenac, piroxicam, celecoxib, benzydamine and etofenamate were also documented as photosensitizers. For tiaprofenic acid, for example, in vitro and in vivo phototoxic potential was reported,^{89,90} but in other publications also photoallergic reactions were described,⁹¹⁻⁹³ underlining that both patterns of photosensitivity can be elicited by the same agent.

Most topically applied NSAIDs are absorbed through the skin and may cause distant lesions resembling a systemic photosensitivity. **Benzydamine**, used for oral or genital hygiene, causes photosensitivity at distant sites,¹⁵ as well as cheilitis and chin dermatitis or hand dermatitis caused by the application of the drug.^{15,20}

Ketoprofen may cause severe photoallergic reactions, with oedema, bullae and even erythema multiforme-like lesions.^{60,81,94-96} These extend well beyond the area of application, and can recur on sun-exposure even without further drug application,^{60,94} as the drug or its metabolite can persist in the skin for several days.⁹⁶ Cross-reactions with benzophenone and octocrylene in sunscreens⁶⁰ or benzophenones in magazine ink²⁷ have also been described. Cross-reactivity also occurs between arylpropionic acid derivatives that share the benzophenone structure, namely, tiaprofenic acid and suprofen, but is not extensive to naproxen or ibuprofen.

The analogues of ketoprofen, piketoprofen and dexketoprofen have a similar behaviour concerning photosensitivity.^{61,98} New topical formulations of ketoprofen in plaster aim to reduce UV exposure of the drug, but do not completely hinder this particular side-effect.

Piroxicam is a known photosensitizer since the 1980's, usually reacting on a first exposure because of its close relation to thiomersal⁹⁹ and its main sensitizing moiety of the molecule, thiosalicylic acid.¹⁰⁰ Photoallergy can occur both from topical and systemic use of the drug but, as this NSAID has been replaced by newer drugs, this side effect is becoming less



Figure 7 - Positive photopatch test to benzydamine. Note that the erythema is only seen in the irradiated site.

frequent. However, a few cases were still found in the recent European multicentre photopatch test study.⁶³ Systemic photosensitivity develops within 24-48 hours as an acute eczema involving the whole face or as scattered erythematous papules and vesicles on the face and dorsum of the hands, often pompholyx-type.¹⁰¹⁻¹⁰³ Patients displaying this photoallergy do not react against tenoxicam, meloxicam or lornoxicam neither on photopatch nor on drug rechallenge, as these oxicams do not share the thiosalicylate moiety.¹⁰⁴ On the contrary, cross-reaction between piroxicam and other oxicams occurs regularly in fixed drug eruption.¹⁰⁵

More recently, the new **kinase inhibitors** and new anti-cancer drugs deserve a place among the drugs capable of eliciting photosensitivity. Vandetanib,¹⁰⁶ imatinib and in particular vemurafenib are known to cause phototoxic reactions. Regarding the latter, more than 50% of patients develop burning and oedematous erythema on sun-exposure^{22,23} and also actinic keratosis and squamous cell carcinoma, as early as within 8 weeks of starting therapy.²¹

Finally, **"folk" medicines**, mostly based on plant extracts, some of them rich in furocoumarins, can obviously result in systemic or topical photosensitivity, such as home-made infusions of St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*)¹⁰⁷ (Fig. 1) and topically applied infusions of *Ruta graveolens*.¹⁰⁸

5. DIAGNOSTIC PROCEDURES IN DRUG PHOTOSENSITIVITY

A photosensitive eruption demands a careful and systematic review of all the drugs taken by the patient. Photopatch tests are indicated mainly for photoallergic contact dermatitis but can also be used to assess systemic drug photoallergy.^{17,109,110} The recommended European baseline photopatch test series includes ketoprofen, etofenamate, piroxicam and benzydamine, with the extended series covering also pike-toprofen, dexketoprofen, ibuprofen, diclofenac, fenofibrate and chlorpromazine,¹¹¹ but any suspected drug can be tested according to the general standardized procedures of photopatch testing.

Briefly, allergens are applied in duplicate on the back, followed by irradiation of only one of the sets at day 1 or day 2 with 5 J/cm² of UVA, whereas the other set is shielded from the light. Readings should be performed immediately after irradiation and also 48 and/or 72 h afterwards.¹¹²

Photopatch tests results have to be carefully interpreted: positive reactions in both sets mean contact allergy that can be photoaggravated if the reaction is 1+ more on the irradiated side. A photopatch test is positive when erythema and papules covering the whole test area is observed only in the irradiated set¹¹² (Fig. 7). If the reaction is mainly erythema and oedema, without pruritus and exclusively limited to the test chamber area, beginning shortly after irradiation, reaching its highest intensity by 24h and regressing in 48 to 72h, then it is probably a phototoxic event. If there is pruritic exanthema with vesicles, diffuse limits extending beyond the chamber area, with increasing intensity until 48-72h after irradiation, this is more suggestive of a photoallergic reaction.¹¹³

In systemic photosensitivity, oral photoprovocation with skin irradiation after drug exposure or with the calculation of the minimal erythema dose (MED) when exposed to the drug and after drug withdrawal may help to identify the culprit.

In phototoxic reactions, both photopatch and photoprovocation tests are positive in the majority of tested patients. Therefore they are not particularly useful for confirming the aetiology of a phototoxic reaction but can disclose a hidden photoallergy.

6. GENERAL PRINCIPLES OF TREATMENT OF DRUG PHOTOSENSITIVITY

Drug suspension and sun avoidance are recommended to resolve drug photosensitivity. If the drug is essential and life-saving, when there is no alternative drug or if the alternative drug is inadequate, sun avoidance, physical protection and a broad-spectrum sunscreen that covers the spectrum of UVA may be adequate to improve photosensitivity. For phototoxic reactions, this protective effect of sunscreen is particularly useful, as shown for voriconazole, vemurafenib and amiodarone.

Moreover, broad-spectrum sunscreen can be implemented as a preventive measure when initiating a known photosensitizer, however one must acknowledge that chemical UV filters represent an important cause of contact photosensitivity, particularly in patients with previous dermatoses.

In cases of acute photoallergy, suspension of the culprit drug and sun avoidance won't resolve the skin lesions within a short time and active treatment may be necessary. Topical corticosteroids may be prescribed for a few days and severe reactions may need an additional short course of oral corticosteroids with fast dose tapering.

Acute phototoxicity, presenting mainly as acute sunburn, may benefit greatly from emollients and photoprotection even for some time after the reaction, and the efficacy of corticosteroids is highly questioned in this setting.

7. CONCLUSION

Phototoxic, photoallergic and overlapping photosensitive reactions are still a frequent problem. They can exhibit clinical polymorphism, different time courses and late consequences. Culprit drugs often depend on geographic areas and prescription habits, changing also over time.

The dermatologist must be alert not only for the multiple clinical patterns that can result from photosensitivity but also for the many drugs that can cause it. A thorough review of all systemic and topical agents, including "folk" medicine, should be conducted and complementary tests such as photopatch tests, phototests and photoprovocation may contribute to a final etiologic diagnosis. These proceedings may finally allow adequate patient advice concerning further eviction of the photosensitizer and related chemicals and greatly improve the patient's quality of life.

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. Ferguson J. Drug and chemical photosensitivity. In: Hawk J, editor. Photodermatology. New York: Oxford University Press; 1999. p. 155-69.
2. Gonçalves M. Phototoxic and photoallergic reactions. In: Johansen J, Frosch P, Lepoittevin J-P, editors. Contact Dermatitis. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 361-76.
3. Farhi D, Viguier M, Cosnes A, Reygagne P, Dubertret L, Revuz J, et al. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Dermatology. 2006; 212:59-65.

4. Placzek M, Eberlein-König B, Przybilla B. Association between actinic keratoses and potentially photosensitizing drugs. N Engl J Med. 1999; 341:1474-5.
5. McCarthy KL, Playford EG, Looke DF, Whitby M. Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. Clin Infect Dis. 2007;44:e55-6.
6. Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. Br J Cancer. 2008; 99:1522-8.
7. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. J Am Acad Dermatol. 2010; 62:31-7.
8. Bilu D, Mamelak AJ, Nguyen RH, Queiroz PC, Kowalski J, Morison WL, et al. Clinical and epidemiologic characterization of photosensitivity in HIV-positive individuals. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2004; 20:175-83.
9. Hawk J. Photodermatology. New York: Oxford University Press; 1999.
10. Rustemeyer T, van Hoogstraaten I, van Blomberg B, Gibbs S, Scheper R. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. In: Johansen JD, Frosch P, Lepoittevin J-P, editors. Contact Dermatitis. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 43-90.
11. Gonçalves M, Gimenez-Arnau A. Drug Photosensitivity. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinoti C, D'Erme AM, editors. European Handbook of Dermatological Treatments. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2015. p. 233-51.
12. Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tuzun Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). Clin Dermatol. 2014; 32:73-9.
13. Karimian-Teherani D, Kinaciyan T, Tanew A. Photoallergic contact dermatitis to Heracleum giganteum. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008; 24:99-101.
14. Oliveira HS, Goncalo M, Figueiredo AC. Photosensitivity to lomefloxacin. A clinical and photobiological study. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2000; 16:116-20.
15. Cardoso JC, Canelas MM, Goncalo M, Figueiredo A. Photopatch testing with an extended series of photoallergens: a 5-year study. Contact Dermatitis. 2009; 60:325-9.
16. Kurumaji Y, Shono M. Scarified photopatch testing in lomefloxacin photosensitivity. Contact Dermatitis. 1992; 26:5-10.
17. Gonçalves M. Explorations dans les photo-allergies médicamenteuses. In: GERDA, editor. Progrès en Dermatologie allergologie. Nancy: John Libbey Eurotext; 1998. p. 67-74.
18. Cohen PR. Photodistributed erythema multiforme: paclitaxel-related, photosensitive conditions in patients with cancer. J Drugs Dermatol. 2009; 8:61-4.
19. Rodriguez-Pazos L, Gomez-Bernal S, Rodriguez-Granados MT, Toribio J. Photodistributed erythema multiforme. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104:645-53.
20. Canelas MM, Cardoso JC, Goncalo M, Figueiredo A.

Educação Médica Contínua

Educação Médica Contínua

- Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010; 63:85-8.
21. Rinderknecht JD, Goldinger SM, Rozati S, Kamarashev J, Kerl K, French LE, et al. RASopathic skin eruptions during vemurafenib therapy. *PLoS One*. 2013; 8:e58721.
 22. Gelot P, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Schmitt C, Deybach JC, et al. Vemurafenib: an unusual UVA-induced photosensitivity. *Exp Dermatol*. 2013; 22:297-8.
 23. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Engl J Med*. 2012; 366:480-1.
 24. Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A. Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27:2938-40.
 25. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Pseudoporphyrie et Coxib. *Ann Dermatol Venereol*. 2006; 133:213.
 26. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Ciprofloxacin et pseudoporphyrie. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; 135:804.
 27. Tolland JP, McKeown PP, Corbett JR. Voriconazole-induced pseudoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007; 23:29-31.
 28. Auffret N, Janssen F, Chevalier P, Guillemain R, Amrein C, Le Beller C. Photosensibilisation au voriconazole: 7 cas. *Ann Dermatol Venereol*. 2006; 133:330-2.
 29. Perez-Bustillo A, Sanchez-Sambucety P, Suarez-Amor O, Rodriguez-Prieto MA. Torsemide-induced pseudoporphyria. *Arch Dermatol*. 2008; 144:812-3.
 30. Lenfestey A, Friedmann D, Burke WA. Metformin-induced pseudoporphyria. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11:1272.
 31. Santo Domingo D, Stevenson ML, Auerbach J, Lerman J. Finasteride-induced pseudoporphyria. *Arch Dermatol*. 2011; 147:747-8.
 32. Timmer-de Mik L, Kardaun SH, Kramer MH, Hayes DP, Bousema MT. Imatinib-induced pseudoporphyria. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34:705-7.
 33. Berghoff AT, English JC. Imatinib mesylate-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63:e14-6.
 34. Perez NO, Esturo SV, Viladomiu Edel A, Moreno AJ, Valls AT. Pseudoporphyria induced by imatinib mesylate. *Int J Dermatol*. 2014; 53:e143-4.
 35. Hickman G, Duval A, Picard C, Petit A. Porphyrie cutanee tardive revelee par le voriconazole. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137:36-9.
 36. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301:65-70.
 37. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. 2013; 12:444-54.
 38. Lamond NW, Younis T, Purdy K, Dorreen MS. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with nab-paclitaxel therapy. *Curr Oncol*. 2013; 20:e484-7.
 39. Gronhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2012; 167:296-305.
 40. Passier A, Smits-van Herwaarden A, van Puijenbroek E. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. *BMJ*. 2004; 329:265.
 41. Baran R, Juhlin L. Photoonycholysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002; 18:202-7.
 42. Gregoriou S, Karagiorga T, Stratigos A, Volonakis K, Kontochristopoulos G, Rigopoulos D. Photo-onycholysis caused by olanzapine and aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28:219-20.
 43. Malani AN, Aronoff DM. Voriconazole-induced photosensitivity. *Clin Med Res*. 2008; 6:83-5.
 44. Giacchero D, Ramacciotti C, Arnault JP, Brassard M, Baudin E, Maksimovic L, et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Arch Dermatol*. 2012; 148:1418-20.
 45. Ammourey A, Michaud S, Paul C, Prost-Squarcioni C, Alvarez F, Lamant L, et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol*. 2008; 144:92-6.
 46. Wetter DA. Minocycline hyperpigmentation. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:e33.
 47. Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med*. 1998; 158:1993-2000.
 48. Urbina F, Barrios M, Sudy E. Photolocalized purpura during ciprofloxacin therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; 22:111-2.
 49. Stevens HP, Ostlere LS, Begent RH, Dooley JS, Rustin MH. Pellagra secondary to 5-fluorouracil. *Br J Dermatol*. 1993; 128:578-80.
 50. Frick MA, Soler-Palacin P, Martin Nalda A, Guarner ME, Nadal CF. Photosensitivity in immunocompromised patients receiving long-term therapy with oral voriconazole. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:480-1.
 51. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:553-62.
 52. Klecak G, Urbach F, Urwyler H. Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *J Photochem Photobiol B*. 1997; 37:174-81.
 53. Deleo VA. Photocontact dermatitis. *Dermatol Ther*. 2004; 17:279-88.
 54. Lovell CR, Cronin E, Rhodes EL. Photocontact urticaria from chlorpromazine. *Contact Dermatitis*. 1986; 14:290-1.
 55. Kerr AC, Ferguson J, Ibbotson SH. Acute phototoxicity with urticarial features during topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32:201-2.
 56. Hindsen M, Isaksson M, Persson L, Zimersson E, Bruze M. Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen induced by drug-contaminated personal objects. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:215-9.
 57. Lasa Elgezua O, Gorrotxategi PE, Gardeazabal Garcia J, Raton Nieto JA, Perez JL. Photoallergic hand eczema due to benzydamine. *Eur J Dermatol*. 2004; 14:69-70.
 58. Matthieu L, Meuleman L, Van Hecke E, Blondeel A, Dezfoulian B, Constandt L, et al. Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience. *Contact Dermatitis*. 2004; 50:238-41.
 59. Hindsen M, Zimerson E, Bruze M. Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen in southern Sweden. *Contact Dermatitis*. 2006; 54:150-7.
 60. Devleeschouwer V, Roelandts R, Garmyn M, Goossens A. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis*. 2008; 58:159-66.
 61. Fernandez-Jorge B, Goday Bujan JJ, Paradelo S, Mazaira M, Fonseca E. Consort photocontact dermatitis from ketoprofen. *Contact Dermatitis*. 2008; 58:113-5.
 62. Conti R, Bassi A, Difonzo EM, Moretti S, Francalanci S. A case of photoallergic contact dermatitis caused by unusual exposure to ketoprofen. *Dermatitis*. 2012; 23:295-6.
 63. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol*. 2012; 166:1002-9.
 64. Waters AJ, Sandhu DR, Lowe G, Ferguson J. Photocontact allergy to PABA in sunscreens: the need for continued vigilance. *Contact Dermatitis*. 2009; 60:172-3.
 65. Heurung AR, Raju SI, Warsaw EM. Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. *Dermatitis*. 2014; 25:289-326.
 66. Wong T, Orton D. Sunscreen allergy and its investigation. *Clin Dermatol*. 2011;29:306-10.
 67. de Groot AC, Roberts DW. Contact and photocontact allergy to octocrylene: a review. *Contact Dermatitis*. 2014; 70:193-204.
 68. Karlsson I, Vanden Broecke K, Martensson J, Goossens A, Borje A. Clinical and experimental studies of octocrylene's allergenic potency. *Contact Dermatitis*. 2011; 64:343-52.
 69. Gonzalez ME, Soter NA, Cohen DE. Positive patch- and photopatch-test reactions to methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol in patients with both atopic dermatitis and chronic actinic dermatitis. *Dermatitis*. 2011; 22:106-11.
 70. de Groot AC, van Zuuren EJ, Hissink D. Contact allergy to Tinosorb(R) M: recommendations for diagnostic improvement. *Contact Dermatitis*. 2014; 70:251-4.
 71. Pereira N, Coutinho I, Andrade P, Goncalo M. The UV filter tinosorb M, containing decyl glucoside, is a frequent cause of allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2013; 24:41-3.
 72. de la Cuadra-Oyanguren J, Perez-Ferriols A, Lecha-Carretero M, Gimenez-Arnau AM, Fernandez-Redondo V, Ortiz de Frutos FJ, et al. Resultados y evaluacion del fotoparche en Espana: hacia una nueva bateria estandar de fotoalergenos. *Actas Dermosifiliogr*. 2007; 98:96-101.
 73. Leonard F, Adamski H, Bonneville A, Bottlaender A, Bourrain JL, Goujon-Henry C, et al. Etude prospective multicentrique 1991-2001 de la batterie standard des photopatch-tests de la Societe Francaise de Photodermatologie. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132:313-20.
 74. Pigatto PD, Guzzi G, Schena D, Guarrera M, Foti C, Francalanci S, et al. Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006. *Contact Dermatitis*. 2008; 59:103-8.
 75. Kimura M, Kawada A. Photosensitivity induced by lomefloxacin with cross-photosensitivity to ciprofloxacin and fleroxacin. *Contact Dermatitis*. 1998; 38:180.
 76. Correia O, Delgado L, Barros MA. Bullous photodermatosis after lomefloxacin. *Arch Dermatol*. 1994; 130:808-9.
 77. Yazici AC, Baz K, Ikizoglu G, Kokturk A, Uzumlu H, Tataroglu C. Celecoxib-induced photoallergic drug eruption. *Int J Dermatol*. 2004; 43:459-61.
 78. Katsarou A, Makris M, Zarafonitis G, Lagogianni E, Gregoriou S, Kalogeromitris D. Photoallergic contact dermatitis: the 15-year experience of a tertiary reference center in a sunny Mediterranean city. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008; 21:725-7.
 79. Barbaud A, Collet E, Martin S, Granel F, Trechot P, Lambert D, et al. Contact sensitization to chlorprothazine can induce persistent light reaction and cross-photoreactions to other phenothiazines. *Contact Dermatitis*. 2001; 44:373.
 80. Bibas N, Sartor V, Bulai Livideanu C, Bagheri H, Nougue J, Giordano-Labadie F, et al. Contact photoallergy to isothipendyl chlorhydrate. *Dermatology*. 2012; 224:289-91.
 81. Beani JC. Les photosensibilisations graves. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136:76-83.
 82. Hansford JR, Cole C, Blyth CC, Gottardo NG. Idiosyncratic nature of voriconazole photosensitivity in children undergoing cancer therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67:1807-9.
 83. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:997-1002.
 84. Morice C, Acher A, Soufir N, Michel M, Comoz F, Leroy D, et al. Multifocal aggressive squamous cell carcinomas induced by prolonged voriconazole therapy: a case report. *Case Rep Med*. 2010; 2010:351084.
 85. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol*. 2010; 146:300-4.
 86. Yoshimoto E, Konishi M, Takahashi K, Murakawa K, Maeda K, Mikasa K, et al. The first case of efavirenz-induced photosensitivity in a Japanese patient with HIV infection. *Intern Med*. 2004; 43:630-1.
 87. Isaacs T, Ngwanya MR, Dlamini S, Lehloenyia RJ. Annular erythema and photosensitivity as manifestations of efavirenz-induced cutaneous reactions: a review of

Educação Médica Contínua

- five consecutive cases. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:2871-4.
88. Verma R, Vasudevan B, Shankar S, Pragasaam V, Suwal B, Venugopal R. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J Pharmacol.* 2012; 44:651-3.
89. Figueiredo A, Ribeiro CA, Goncalo M, Baptista AP, Teixeira F. Experimental studies on the mechanisms of tiaprofenic acid photosensitization. *J Photochem Photobiol B.* 1993; 18:161-8.
90. Neumann NJ, Holzle E, Plewig G, Schwarz T, Panizzon RG, Breit R, et al. Photopatch testing: the 12-year experience of the German, Austrian, and Swiss photopatch test group. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:183-92.
91. Foti C, Bonamonte D, Conserva A, Stingeni L, Lisi P, Lionetti N, et al. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis. *Curr Pharm Des.* 2008; 14:2833-9.
92. Pigatto P, Bigardi A, Legori A, Valsecchi R, Picardo M. Cross-reactions in patch testing and photopatch testing with ketoprofen, thiaprofenic acid, and cinnamic aldehyde. *Am J Contact Dermat.* 1996; 7:220-3.
93. Le Coz CJ, Bottlaender A, Scrivener JN, Santinelli F, Cribier BJ, Heid E, et al. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis.* 1998; 38:245-52.
94. Veyrac G, Paulin M, Milpied B, Bourin M, Jolliet P. Bilan de l'enquete nationale sur les effets indesirables cutanes du ketoprofene gel enregistres entre le 01/09/1996 et le 31/08/2000. *Therapie.* 2002; 57:55-64.
95. Izu K, Hino R, Isoda H, Nakashima D, Kabashima K, Tokura Y. Photocontact dermatitis to ketoprofen presenting with erythema multiforme. *Eur J Dermatol.* 2008; 18:710-3.
96. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Ueda H. 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. *Contact Dermatitis.* 2000; 43:16-9.
97. Infante Hernando L, Serra-Baldrich E, Dordal T, Puig Sanz L. Photoallergic contact dermatitis caused by benzophenones in magazine inks. *Contact Dermatitis.* 2013; 69:124-6.
98. Marmgren V, Hindsen M, Zimerson E, Bruze M. Successful photopatch testing with ketoprofen using one-hour occlusion. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91:131-6.
99. de Castro JL, Freitas JP, Brandao FM, Themido R. Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam. *Contact Dermatitis.* 1991; 24:187-92.
100. Goncalo M, Figueiredo A, Goncalo S. Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis.* 1996; 34:201-3.
101. Varela P, Amorim I, Massa A, Sanches M, Silva E. Piroxicam-beta-cyclodextrin and photosensitivity reactions. *Contact Dermatitis.* 1998; 38:229.
102. Youn JI, Lee HG, Yeo UC, Lee YS. Piroxicam photosensitivity associated with vesicular hand dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 1993; 18:52-4.
103. Serra D, Gonçalo M, Figueiredo A. Two decades of cutaneous adverse drug reactions from piroxicam. *Contact Dermatitis.* 2008; 58:35.
104. Goncalo M, Figueiredo A, Tavares P, Ribeiro CA, Teixeira F, Baptista AP. Photosensitivity to piroxicam: absence of cross-reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis.* 1992; 27:287-90.
105. Gonçalo M, Oliveira HS, Fernandes B, Robalo-Cordeiro M, Figueiredo A. Topical provocation in fixed drug eruption from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Exog Dermatol.* 2002; 1:81-6.
106. Chang CH, Chang JW, Hui CY, Yang CH. Severe photosensitivity reaction to vandetanib. *J Clin Oncol.* 2009; 27:e114-5.
107. Lovell CR. *Phytophotodermatitis.* Boca Raton, Florida: CRC Press; 2000.
108. Arias-Santiago SA, Fernandez-Pugnaire MA, Almazan-Fernandez FM, Serrano-Falcon C, Serrano-Ortega S. Phytophotodermatitis due to *Ruta graveolens* prescribed for fibromyalgia. *Rheumatol.* 2009; 48:1401.
109. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001; 45:321-8.
110. Gonçalo M. Photopatch testing. In: Johansen JD, Frosch P, Lepitvein J-P, editors. *Contact dermatitis.* 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 519-32.
111. Goncalo M, Ferguson J, Bonevalle A, Bruynzeel DP, Gimenez-Arnau A, Goossens A, et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis.* 2013; 68:239-43.
112. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Goncalo M, English J, Goossens A, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18:679-82.
113. Neumann NJ, Holzle E, Lehmann P, Benedikter S, Taperoux B, Plewig G. Pattern analysis of photopatch test reactions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1994; 10:65-73.

Educação Médica Contínua

ASSESS WHAT YOU HAVE LEARNED

1. Which of the following features is not characteristic of a photoallergic reaction?

- Immune-mediated reaction involving T-cell dependent mechanism
- Resolves with hyperpigmentation
- Onset even with low UV exposure
- Clinically resembles eczema that is predominant on sun-exposed areas but can spread to non-exposed sites

2. Which of the following features is not characteristic of a phototoxic reaction?

- More frequent than photoallergy
- Can develop on any individual as long as there is enough photosensitizer and sun exposure
- Cross reactions with other drugs may occur
- Clinically resembles acute sunburn

3. Which drug is most likely to induce subacute cutaneous lupus erythematosus?

- Terbinafine
- Hydrochlorothiazide
- Amlodipine
- Perindopril

4. Considering photocarcinogenesis, select the wrong sentence

- Voriconazole can result in squamous cell carcinoma even in children
- PUVA is not associated with increased risk for skin cancer
- Vemurafenib can result in *de novo* melanomas
- Diuretics are being associated with a rise in cutaneous precancerous lesions

5. NSAIDs are important photosensitizers. Select the correct sentence

- Systemic ketoprofen commonly induces photosensitization
- The new topical formulation of ketoprofen in plaster is effective in preventing photosensitization
- Piroxicam-induced photoallergy can occur from both topical or systemic use
- Piroxicam cross-reacts with tenoxicam, meloxicam or lornoxicam

6. Minocycline can be responsible for which reactions?

- Photoonycholysis
- Pseudoporphyria
- Dyschromia
- All of the above

7. Considering photopatch tests, select the wrong sentence

- Allergens are applied in duplicate on the back, followed by irradiation of only one of the sets at day 1 or day 2 with 5 J/cm² of UVA, whereas the other set is shielded from the light.
- Positive reaction in both irradiated and non-irradiated set of allergens means contact allergy
- A photopatch test is positive when erythema and papules covering the whole test area is observed only in the irradiated region
- Early reaction, with erythema, oedema and pruritus reaching its highest intensity by 24h and regressing in 48 to 72 h suggests photoallergy

O Desenvolvimento de um Inventário de Crenças, Comportamentos e Tratamento sobre a Acne - ICA

Catarina Rebelo-Neves¹, Carlos Amaral Dias², Jorge Torgal¹

¹Departamento de Saúde Pública, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

²Instituto Superior Miguel Torga, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A acne é uma doença com consequências psicológicas nos pacientes, alicerçadas em fatores pessoais e sociais, as quais influenciam decisivamente a qualidade de vida. A falta de informação contribui e alimenta a proliferação de crenças e mal entendidos sobre a acne que, apesar de não terem evidência científica que os comprove, encontram apoio popular na sua mistificação, em todo o mundo. **Material e Métodos:** O presente estudo baseou-se em 75 entrevistas semiestruturadas, 45 a pacientes com experiência de ter acne e 30 a profissionais de saúde portugueses, e pretende contribuir para uma melhor compreensão da acne em Portugal, criando um instrumento que possa identificar as principais convicções dos indivíduos sobre a acne, enquadradas em três dimensões: crenças, comportamentos e tratamento. **Resultados:** Identificámos alguns fatores que são transversais a várias crenças em diversos países quanto à sua influência sobre a acne: a dieta, o stresse e a falta de higiene como causas do agravamento da doença, a luz solar e a lavagem da face, como agentes atenuantes da mesma doença. **Conclusões:** É importante saber em que medida os sujeitos com acne se informam, procuram tratamento e como decorre esse tratamento. Ter um instrumento descritivo que possa recolher a informação das atitudes dos pacientes face à acne pode facilitar a sistematização e o tratamento dos dados, no sentido de compreender e melhorar a educação dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE – Acne Vulgar/psicologia; Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde; Inquéritos e Questionários; Percepção Social.

The Development of an Inventory of Beliefs, Behaviors and Treatment of Acne - ICA

ABSTRACT – Introduction: Acne is a disease with psychological consequences to patients based on personal and social factors and with a strong influence on the quality of life. The lack of information contributes to and nourishes beliefs and misunderstandings on acne that keep growing and find popular support in their mystification worldwide, although mostly without any scientific evidence. **Material and Methods:** The present study is based on 75 interviews, 45 to Acne patients and 30 to Portuguese healthcare professionals and aims to contribute to a better understanding of acne in Portugal and to develop an instrument that is able to identify the main beliefs on Acne, comprising three dimensions: beliefs, behaviors and treatment. **Results:** We have identified beliefs that are transversal to different countries in which concerns their influence on acne: diet, stress and lack of hygiene are considered to worsen Acne whereas sunlight and face washing favor its improvement. **Conclusions:** It is important to know to what extent individuals with acne get information, seek for treatment and how that treatment evolves. A systematic, objective and universal process of data collection is useful to gather and treat pertinent information in order to improve the quality of information and education of Portuguese acne patients.

KEY-WORDS – Acne Vulgaris/psychology; Health Knowledge, Attitudes, Practice; Social Perception; Surveys and Questionnaires.

INTRODUÇÃO

As crenças e a representação social da Acne

A acne é uma doença de pele com principal incidência na população juvenil, sendo da maior importância compreender

a forma como os sujeitos lidam emocional, psicológica e socialmente com esta patologia. Apesar da elevada prevalência da acne, há um grande défice de conhecimento e existem crenças erróneas sobre esta.¹ Muitos autores acentuam a importância da educação e da informação dos pacientes, como

Correspondência: Catarina Rebelo-Neves
Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Nova de Lisboa
Campo Mártires da Pátria 130 - 1169-056 Lisboa, Portugal

Recebido/Received
22 Fevereiro/22 February 2016
Aceite/Accepted
15 Maio/15 May 2016

INOVAÇÃO

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



LIPIKAR BAUME AP+

COM AQUA POSAE FILIFORMIS

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

AJUDA A ESPAÇAR AS CRISES DE SECURA CUTÂNEA SEVERA

BÁLSAMO CORPORAL ANTI-IRRITAÇÕES

Uma fórmula completa

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

SEM PERFUME - SEM PARABENOS

INDICAÇÃO

> Dermite atópica bebés, crianças e adultos

UTILIZAÇÃO

> 1-2 vezes dia

TEXTURA

> Não oleosa, não colante

TOLERÂNCIA

> Muito bem tolerado.

Artigo de Revisão

um dos modos mais eficazes de melhorar e potenciar o sucesso dos tratamentos.^{1,2} Esta educação pode ajudar a esclarecer e a desmistificar algumas das crenças que se baseiam mais em crenças populares do que no conhecimento de peritos, e auxiliar os pacientes a lidar com os fatores psicológicos da doença, por lhes proporcionar uma sensação de controlo sobre a doença.³

O acesso à informação apropriada pode ajudar a minimizar as consequências sociais e psicológicas⁴ e os pacientes precisam de ser informados que a acne pode ser tratada.⁵ Mesmo os estudantes de medicina com acesso a informação científica sentem que a informação sobre a acne é insuficiente,⁶ e que pode gerar crenças irrealistas e mal entendidos.^{7,8}

A dieta é considerada globalmente como a principal causa da acne entre os pacientes de diferentes sociedades e culturas.^{1,9-12} Dentro dos alimentos, o chocolate, os alimentos gordos e os alimentos com alto teor de açúcar são os mais repetidamente associados à acne,^{4,10,13,14} assim como o consumo de álcool.⁶ No entanto, os dados científicos que pretendem correlacionar a acne e a alimentação não têm sido suficientemente conclusivos.^{4,10,13}

Outros fatores que se crê que influenciem o aparecimento da acne são o stresse, o tabaco, a falta de higiene facial,^{6,9,15} as hormonas,^{14,16} as infeções,⁸ a vida sexual,^{7,12} a luz solar,^{13,15} a maquilhagem, a poluição, a menstruação,² o calor e a humidade,¹⁷ ou ainda as bactérias.¹⁸

Aos olhos de um paciente com acne, o stresse pode ser ao mesmo tempo uma causa e uma consequência.³ A crença sobre o efeito do stresse é a que se dilui mais quando os pacientes procuram ajuda médica, mantendo-se, por norma, as restantes crenças, o que poderá indicar que elas não serão os fatores motivadores primários na decisão de procurar ajuda médica.¹⁹

A vida sexual como fator influenciador da acne, encontra eco na crença de que o sexo ou a masturbação em demasia pode piorar a acne, existindo, como contraponto, a crença de que, quando as mulheres passam a ter uma vida sexual regular, a acne melhora.^{7,12} Mas a primeira associação poderá ser explicada pelo facto da acne coincidir na mesma etapa de vida do despontar da sexualidade e a segunda crença poderá ser explicada, não pelo ato sexual em si, mas pela toma regular de anticoncepcionais orais.⁷

Existe ainda a crença de que a exposição solar e a ingestão de água atenuam os efeitos da acne.¹⁹ Mas independentemente da crença, a necessidade de limpar a pele parece estar presente na maior parte dos pacientes com acne.⁷ A associação entre a acne e a falta de higiene na pele parece estar alicerçada em quatro fatores:⁷

- As borbulhas e os pontos negros contêm sujidade;
- A oleosidade da pele à volta das borbulhas é percebida como sujidade e a sua limpeza permitirá aos poros respirar;
- A acne é uma infeção que pode contagiar terceiros;
- O uso de antibióticos é eficaz no seu tratamento.

Mas a acne não é causada por sujidade e a lavagem excessiva da pele pode agravar o estado de saúde da pele.⁴ Porém,

é comum a crença de que a gestão da doença se baseia num maior limpeza da pele (principalmente da face).^{2,7,13-15,18} Outros fatores enumerados como potenciadores da gestão da doença, são a alteração da dieta e uma maior exposição ao sol,^{2,7,13,15,18} Há inclusivamente adolescentes que vivem no litoral e praticam desportos aquáticos, acreditando que a combinação entre o sol e o sal melhora consideravelmente a pele.¹³

Do ponto de vista global e em consonância com a realidade do conhecimento atual, a maioria dos pacientes acredita que a acne é afetada por múltiplas causas, em vez de atribuir a doença a um único fator.²⁰

Entre os pacientes com acne, apesar de ambos os géneros terem crenças irrealistas sobre a doença, as mulheres parecem estar melhor informadas.²¹ De entre diversas etnias, um estudo efetuado nos Estados Unidos mostrou que os adolescentes negros são os que acreditam menos no determinismo da raça face à acne, estando os hispânicos no polo oposto.²²

Dos estudos analisados em vários países, em diversos meios mas com ênfase na população adolescente, ressaltaram entre outras crenças três fatores que acabam por ser transversais à maior parte das investigações efetuadas: a dieta (em particular, o chocolate e a comida com mais gordura), o stresse (muitas vezes relevado simultaneamente como causa e consequência da acne) e a falta de higiene. Como fatores atenuantes da acne, parece haver um entendimento generalizado no sentido da percepção curativa do sol e da lavagem sistemática da face (Fig. 1). As crenças relatadas não

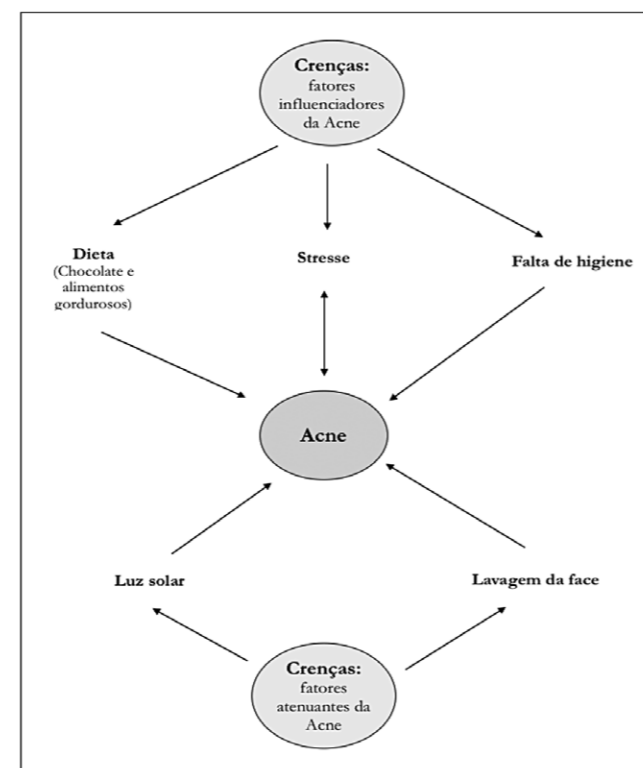


Figura 1 - As crenças influenciadoras da acne.

Artigo de Revisão

MÉTODO

Com o intuito de construir um instrumento que permitisse recolher as crenças e os comportamentos sobre a acne foram realizadas 45 entrevistas semiestruturadas a pacientes com acne ou que tiveram acne e a 30 profissionais de saúde.

Todas as entrevistas foram efetuadas presencialmente pela primeira autora. Estas entrevistas, sendo semiestruturadas, foram constituídas por um conjunto de perguntas pré-definidas. O guião das entrevistas efetuadas incidiu sobre três eixos: o significado, o impacto e as estratégias de confronto face à acne. Foi dado espaço aos entrevistados para abordarem outros assuntos, relacionados com as perguntas, que lhes parecessem pertinentes. Em média, as entrevistas realizadas tiveram a duração de cerca de 60 minutos, variando entre 30 a 180 minutos. Todas foram gravadas - após assinado o consentimento informado por cada entrevistado - de modo a posteriormente serem transcritas na íntegra e sujeitas à análise de conteúdo.

A entrevista semiestruturada a sujeitos com acne, cujo guião consta do Tabela 1, foi realizada a 45 pacientes, 11 (24,4%) do sexo masculino e 34 (75,6%) do sexo feminino, com idades entre os 14 e os 45 anos ($\mu=24$, $\sigma=7,9$) e integra

dependem do acesso à informação médica (estão presentes mesmo em estudantes finalistas de medicina) e acabam por estar tão enraizadas na cultura popular que a informação científica não tem conseguido desmontar.

Todas estas crenças encontram suporte na representação social dada à acne e podem variar de país para país. A base das representações sociais são os pressupostos historicamente cimentados e culturalmente partilhados, e uma das características das representações sociais é que são elaboradas coletivamente e partilhadas socialmente.²³ No que respeita à representação social ligada à aparência, os estereótipos têm um papel fundamental e a sua ativação influencia a percepção de uma ameaça facial.²⁴

OBJETIVO

Construir um inventário de crenças e comportamentos sobre a acne e seu tratamento a aplicar de futuro na população Portuguesa com o intuito de compreender a forma como os Portugueses consideram a acne, as crenças que estabeleceram em seu redor, os comportamentos que assumem para minorar as implicações desta doença e a forma como aderem ao tratamento.

Tabela 1 - Guião da entrevista a indivíduos com Acne ou que tenham tido Acne

1. Quais considera ser as principais causas da Acne? (fatores que podem ter estado na origem ou contribuído para o agravamento da Acne)
2. Considera que existem aspetos psicológicos que podem ter estado na origem, ou agravado a Acne? Quais?
3. Quais as principais consequências que a Acne teve na sua vida? E na de outros adolescentes e adultos conhecidos? De forma geral, acha que a Acne altera a qualidade de vida? Ter Acne altera globalmente o bem-estar? Como? O modo como a Acne alterou a sua qualidade de vida mudou globalmente com a idade? Se fosse do sexo oposto, pensa que essas alterações seriam outros? Quais?
4. O que faz quando pensa na Acne, ou quando se sente pior da Acne? Quais as principais estratégias que utiliza para lidar com esta doença? Já deu conta de outros modos de lidar com esta doença, utilizados pelos adolescentes? Estas estratégias foram mudando com a idade? Uma foram abandonadas e outras adotadas? Quais? Se fosse adolescente do sexo oposto pensa que faria o mesmo ou reagiria de um modo diferente?
5. Conversou com alguém sobre como se sente/sentiu por ter ou ter tido Acne? Com quem?
6. Considera que os outros, de um modo geral, compreendem/compreenderam o sofrimento de alguém com Acne? Que valorizam a sua importância como um problema de saúde, que pode ser tratado, ou se, pelo contrário o desvalorizam?
7. Procurou/procura informação sobre a Acne (o que é, quais as suas causas, evolução e consequências, por exemplo, através da internet, revistas, colegas, amigos, familiares, etc.)? Se sim, como?
8. Quanto tempo decorreu entre o surgimento da Acne e a sua ida a uma primeira consulta médica? Foi a um médico de família? A um dermatologista? Ao farmacêutico? A quem recorreu? Quais as razões que o conduziram à escolha deste profissional? Em caso negativo, as questões seguintes não se aplicam. Siga diretamente para a questão 12.
9. Quem fez a marcação da consulta?
10. Foi acompanhado por alguém à primeira consulta? E às seguintes?
11. Tem conseguido seguir o tratamento que lhe foi indicado? Em caso afirmativo, o que pensa que contribui para isso? Em caso negativo, o que considera que falta ou o que poderia ajudar a efetuar o tratamento, tal como lhe foi indicado?
12. Há algo mais que queria acrescentar, importante para que possamos conhecer e perceber como pensa e se sente alguém com Acne?

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Guião da entrevista a profissionais de saúde

1. O que pensa, sucintamente, sobre a etiopatogenia da Acne? Quais as principais causas que identifica, fatores que considera como predisponentes e/ou estarem implicados como agravantes e/ou mediadores?
2. Da sua prática clínica, há algum tipo de causalidade psicológica ou de efeito de variáveis psicológicas no desencadeamento e/ou agravamento da Acne e que considera que contribuam para a sua manutenção? Quais?
3. A partir do que observa, qual o significado que os adolescentes atribuem á Acne? Que tipo de causas lhe atribuem?
4. Quais as principais consequência que a Acne tem na vida dos adolescentes (impacto da Acne na qualidade de vida)? Esse impacto é diferente consoante o género (M/F)? Como? Essas consequências vão-se alterando/adequando em função da idade? Como?
5. Quais as principais estratégias de confronto que observa nos adolescentes para lidar com a doença (estratégias de coping)? Identifica variáveis diferentes consoante o género (M/F)? Quais? Parece-lhe que essas estratégias se vão alterando/adequando em função da idade? Como?
6. Quais as variáveis que considera pertinentes incluir num estudo epidemiológico, que permita a caracterização da população portuguesa com a Acne e averiguar do seu impacto psicológico?
7. Na sua prática clínica, utiliza habitualmente alguma escala de classificação da Acne? Qual?
8. Considera relevante, em termos de investigação, a distinção entre os diversos tipos de Acne?
9. Considera relevante, em termos de investigação, a identificação da localização da Acne?
10. Considerando que este se trata de um estudo não clínico, qual a medida ou classificação da Acne que lhe parece mais adequada propor?
11. Na sua prática clínica, quanto tempo, em média, decorre entre o surgimento da Acne e a vinda a uma primeira consulta?
12. Quem, em geral, faz a marcação desta e/ou vem à consulta com o adolescente?
13. Quais os principais fatores que considera contribuir para a adesão/compliance do doente à terapêutica?
14. Que outros aspetos gostaria de destacar da sua clínica como indivíduos acneicos?
15. Aconselha que este estudo incida na faixa etária a partir dos 16 anos?

questões que incluem crenças sobre as causas da Acne, os aspetos psicológicos, a influência da acne no dia a dia, as formas de lidar com a acne, a percepção de terceiros para com a doença, a procura de informação sobre a acne e ainda a procura de ajuda médica.

O guião da entrevista semiestruturada a profissionais de saúde, constante no Tabela 2, contém a percepção da doença (as causas, agravantes, mediadores), a ligação entre a acne e os fatores psicológicos, significado que os adolescentes atribuem à acne, variação do impacto da acne de acordo com o género e com a idade do paciente, estratégias de coping observadas, utilização de escalas de classificação da acne, a distinção entre diversos tipos de acne e as dinâmicas das consultas de tratamento médico. A maior parte dos profissionais de saúde eram dermatologistas (n=22, o que corresponde a 73,3%), mas a amostra incluiu também médicos com a especialidade de medicina geral e familiar (n=4, 13,3%), psiquiatras (n=2, 6,7%) e psicólogos (n=2, 6,7%).

Através da análise do conteúdo destas entrevistas foram identificadas as áreas chave que permitiram a construção de um instrumento: *Inventário de Crenças e Comportamentos sobre a Acne, e seu tratamento*, ICA. Este instrumento destina-se a ser preenchido pelos pacientes com acne de forma individual e não implica a presença de um profissional de

saúde; visa realizar um estudo qualitativo sobre três áreas: crenças sobre a acne; comportamentos adotados face à acne; e forma como os respondentes se relacionam com o tratamento da acne.

Após a elaboração do ICA, procurou-se validar o inventário e determinar um padrão de respostas medicamente fundamentadas para as crenças. Para o efeito, recorreu-se a um painel de peritos constituído por 95 médicos dermatologistas, a quem foi solicitado que se posicionassem quanto às 16 afirmações que compõem a parte das crenças, dando a conhecer o seu grau de concordância com as mesmas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise de conteúdo das 45 entrevistas semiestruturadas a pacientes e 30 profissionais de saúde, foi possível arrolar um conjunto de crenças, comportamentos e atitudes face ao tratamento da acne e, desta forma, obtivemos uma lista objetiva e suficientemente abrangente dos parâmetros a monitorizar nos pacientes com acne. As Tabelas 3, 4 e 5 descrevem os parâmetros de registo. As perguntas foram redigidas com os tempos verbais no presente e no passado, consoante foram aplicadas a indivíduos com acne no presente ou que tiveram acne no passado. Este Inventário é assim

Artigo de Revisão

Tabela 3 - ICA Crenças

ITEM	RESPOSTAS POSSÍVEIS
1 Há uma predisposição hereditária para a Acne.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discordo; ▪ Discordo mais do que concordo; ▪ Concordo mais do que discordo; ▪ Concordo
2 A Acne deve-se a alterações das hormonas.	
3 A Acne deve-se ao excesso de oleosidade da pele.	
4 A Acne deve-se à ingestão de chocolates.	
5 A Acne deve-se à ingestão de produtos lácteos.	
6 Espremer as borbulhas agrava a Acne.	
7 Apanhar sol melhora a Acne.	
8 A Acne deve-se ao stresse, ansiedade e nervosismo.	
9 A Acne é causada pela combinação de fatores psicológicos com hormonais.	
10 A Acne é originada por um conjunto de muitos fatores.	
11 Ter Acne altera o bem-estar.	
12 Ter Acne quando se é mais novo prejudica mais o bem-estar do que numa idade mais avançada.	
13 A Acne prejudica mais o bem-estar de uma mulher do que o de um homem.	
14 As estratégias utilizadas para lidar com a Acne mudam com a idade.	
15 As estratégias utilizadas para lidar com a Acne mudam consoante o género.	
16 A Acne é vista como um problema de saúde que pode ser tratado ou melhorado.	

Tabela 4 - ICA - Comportamentos

ITEM	RESPOSTAS POSSÍVEIS	
17 Visto-me de modo a tapar a Acne o mais possível.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discordo; ▪ Discordo mais do que concordo; ▪ Concordo mais do que discordo; ▪ Concordo 	
18 Uso maquilhagem de modo a esconder a Acne o mais possível.		
19 Uso franja e/ou um corte de cabelo que esconda a Acne o mais possível.		
20 Uso barba para tapar a Acne o mais possível.		
21 Evito pensar na Acne.		
22 Tento abstrair-me da Acne.		
23 Tento centrar-me mais nas minhas qualidades, em detrimento dos meus defeitos.		
24 Tenho o sentimento de ser compreendido(a) nas minhas preocupações com a Acne		
25 Evito sair de casa quando estou com Acne.		
26 Evito sair à noite quando estou com Acne.		
27 Evito situações com muitas pessoas quando estou com Acne.		
28 Procuo ajuda médica para a Acne.		
29 Esforço-me para seguir à risca o tratamento que me foi indicado para a Acne.		
30 Sigo à risca os cuidados com a pele que me indicaram para a Acne.		
31 Procurou informação sobre a Acne? a) Se a sua resposta foi sim, onde procurou essa informação (pode assinalar mais do que uma opção)?		<p>Sim/Não</p> <p>a) na internet; em revistas ou livros; junto de amigos; junto dos pais ou outros familiares; junto do médico; junto de esteticista; outro (especifique)</p>
32 Conversou sobre a Acne ou pediu ajuda a alguém? a) Se a sua resposta foi sim, a quem (pode assinalar mais do que uma opção)?		<p>Sim/Não</p> <p>a) à mãe; ao pai; aos pais; a um familiar; a amigos; ao namorado/parceiro; ao médico; à esteticista; outro (especifique)</p>

Artigo de Revisão

Artigo de Revisão

Tabela 5 - ICA - Tratamento

ITEM	RESPOSTAS POSSÍVEIS
33 Recorreu a alguém especializado para o tratamento da Acne? a) A quem? (pode assinalar mais do que uma opção)	Sim/Não a) Ao dermatologista; Ao médico de família; ao farmacêutico; outro (especifique)
34 Qual o tempo que demorou entre o aparecimento da Acne e a procura de tratamento?	menos de um mês; entre 1 e 3 meses; entre 3 e 6 meses; entre 6 meses e 1 ano; entre 1 e 2 anos; mais de 2 anos
35 A marcação da primeira consulta foi efetuada.	Pela mãe; Pelo pai; Pelo próprio; Outro (especifique).
36 À primeira consulta foi acompanhado(a)? a) Se a sua resposta foi sim, por quem (pode assinalar mais do que uma opção)?	Sim/Não a) Pela mãe; Pelo pai; Pelo próprio; Outro (especifique).
37 Às consultas seguintes foi acompanhado(a)? a) Se a sua resposta foi sim, por quem (pode assinalar mais do que uma opção)?	
38 Consegui seguir o(s) tratamento(s) que me foi(foram) indicado(s) para a Acne.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discordo; ▪ Discordo mais do que concordo; ▪ Concorde mais do que discordo; ▪ Concorde

Tabela 6 - Frequências das respostas do ICA Crenças pelos dermatologistas

	Discordo		Discordo mais do que Concorde		Concorde mais do que Discordo		Concorde	
ICA 1. Há uma predisposição hereditária para a Acne.	3	3,16%	10	10,53%	30	31,58%	52	54,73%
ICA 2. A Acne deve-se a alterações das hormonas.	6	6,32%	9	9,47%	39	41,05%	41	43,16%
ICA 3. A Acne deve-se ao excesso de oleosidade da pele.	11	11,58%	17	17,89%	39	41,05%	28	29,47%
ICA 4. A Acne deve-se à ingestão de chocolates.	57	60,00%	33	34,74%	4	4,21%	1	1,05%
ICA 5. A Acne deve-se à ingestão de produtos lácteos.	44	46,31%	27	28,42%	22	23,16%	2	2,11%
ICA 6. Espremer as borbulhas agrava a Acne.	17	17,89%	11	11,58%	33	34,74%	34	35,79%
ICA 7. Apanhar sol melhora a Acne.	7	7,37%	27	28,42%	45	47,37%	16	16,84%
ICA 8. A Acne deve-se ao stresse, ansiedade e nervosismo.	29	30,52%	25	26,32%	34	35,79%	7	7,37%
ICA 9. A Acne é causada pela combinação de fatores psicológicos com hormonais.	18	18,95%	26	27,37%	34	35,79%	17	17,89%
ICA 10. A Acne é originada por um conjunto de muitos fatores.	0	0,00%	1	1,05%	9	9,47%	85	89,48%
ICA 11. Ter Acne altera o bem-estar.	0	0,00%	1	1,05%	12	12,63%	82	86,32%
ICA 12. Ter Acne quando se é mais novo prejudica mais o bem-estar do que numa idade mais avançada.	25	26,32%	26	27,37%	27	28,42%	17	17,89%
ICA 13. A Acne prejudica mais o bem estar de uma mulher do que de um homem.	36	37,90%	20	21,05%	31	32,63%	8	8,42%
ICA 14. As estratégias utilizadas para lidar com a Acne mudam com a idade.	1	1,05%	4	4,21%	33	34,74%	57	60,00%
ICA 15. As estratégias utilizadas para lidar com a Acne mudam consoante o género, masculino ou feminino.	7	7,37%	11	11,58%	29	30,53%	48	50,52%
ICA 16. A Acne é vista como um problema de saúde que pode ser tratado ou melhorado.	0	0,00%	2	2,11%	16	16,84%	77	81,05%

constituído por um conjunto de itens de resposta obrigatória, com base nos quais foram criadas variáveis dos seguintes tipos:

- Nominais, de resposta sim/não;
- Nominais, de resposta múltipla; para estas variáveis, as hipóteses de resposta omissas na Tabela 6, encontram-se detalhadas no texto seguinte.
- Ordinais - Escala de Likert de quatro pontos: Discordo, Discordo mais do que concordo, Concorde mais do que discordo, Concorde.

Nas dimensões da crença e do comportamento, a resposta aos itens é solicitada numa escala de Likert com as exceções ou os complementos apontados nas questões 20 (que acrescenta a hipótese não aplicável porque se dirige apenas ao sexo masculino) e nas perguntas 31 e 32. A dimensão do *tratamento* apresenta as questões encadeadas de modo considerado adequado, em função das respostas dadas pelos sujeitos. Apenas a última questão apresenta como hipóteses de resposta a escala de Likert acima mencionada.

À enumeração dos itens que compõem o ICA, seguiu-se a validação do instrumento por parte de um painel de peritos composto por 95 médicos dermatologistas, cuja frequência de respostas constam na Tabela 6.

Dos resultados obtidos destaca-se:

- A concordância com as afirmações de que “a acne é originada por um conjunto de muitos fatores”, que “ter acne altera o bem-estar” e que “a acne é vista como um problema de saúde que pode ser tratado ou melhorado”.
- Existe um conjunto de afirmações com as quais a maioria

dos respondentes concorda, embora as respostas se dividam entre o “concorde mais do que discordo” e “concorde”, respetivamente:

- “Há uma predisposição hereditária para a acne”;
- “A acne deve-se a alterações das hormonas”;
- “A acne deve-se ao excesso de oleosidade da pele”;
- “Espremer as borbulhas agrava a acne”;
- “Apanhar sol melhora a acne”;
- “As estratégias utilizadas para lidar com a acne mudam com a idade”;

“As estratégias utilizadas para lidar com a acne mudam consoante o género, masculino ou feminino”.

- Por outro lado, a maior parte dos peritos - médicos com a especialidade de dermatologia - discorda, ou discorda mais do que concorda, que a acne se deve à ingestão de chocolates ou à ingestão de produtos lácteos.

- Verifica-se uma menor homogeneidade nas respostas às questões:

A acne deve-se ao stresse, ansiedade e nervosismo;
Ter acne quando se é mais novo prejudica mais o bem-estar do que numa idade mais avançada;

A acne prejudica mais o bem estar de uma mulher do que de um homem.

Embora mais de 50% dos respondentes indique que concorda, ou que concorda mais do que discorda, com estas afirmações, há uma percentagem relevante de indivíduos que discorda mais do que concorda. Pela falta de uma tendência clara na resposta, não consideramos a validação destes três itens.

Tabela 7 - ICA Crenças - resultado das repostas de 95 médicos dermatologistas

	Crença verdadeira	Crença falsa
1 Há uma predisposição hereditária para a Acne.	X	
2 A Acne deve-se a alterações das hormonas.	X	
3 A Acne deve-se ao excesso de oleosidade da pele.	X	
4 A Acne deve-se à ingestão de chocolates.		X
5 A Acne deve-se à ingestão de produtos lácteos.		X
6 Espremer as borbulhas agrava a Acne.	X	
7 Apanhar sol melhora a Acne.	X	
8 A Acne deve-se ao stresse, ansiedade e nervosismo.	Não aferido	
9 A Acne é causada pela combinação de fatores psicológicos com hormonais.	Não aferido	
10 A Acne é originada por um conjunto de muitos fatores.	X	
11 Ter Acne altera o bem-estar.	X	
12 Ter Acne quando se é mais novo prejudica mais o bem-estar do que numa idade mais avançada.	Não aferido	
13 A Acne prejudica mais o bem estar de uma mulher do que o de um homem.	Não aferido	
14 As estratégias utilizadas para lidar com a Acne mudam com a idade.	X	
15 As estratégias utilizadas para lidar com a Acne mudam consoante o género,	X	
16 A Acne é vista como um problema de saúde que pode ser tratado ou melhorado.	X	

Artigo de Revisão

- Por último, a posição relativa à afirmação de que a acne é causada pela combinação de fatores psicológicos com hormonais não é consensual: 19% dos inquiridos concorda, 27% concorda mais do que discorda, 36% discorda mais do que concorda e 18% discorda.

Portanto, os peritos consultados nesta investigação sugerem um padrão de resposta para doze das dezasseis crenças (Tabela 7). Em quatro crenças – itens 8, 9, 12 e 13 – não houve uma tendência de resposta uniforme por parte dos médicos dermatologistas.

O ICA, como um inventário que se pretende dinâmico e ajustado à realidade portuguesa, é um instrumento em constante desenvolvimento e aperfeiçoamento, pelo que se procurará aferir a necessidade de futuros reajustamentos.

CONCLUSÃO

Limitações

Esta investigação tem como principal limitação o facto do levantamento das questões e respostas dos dermatologistas ter sido efetuado há sete anos. A representação social da acne poderá ter sofrido, entretanto, algumas modificações.

Outra limitação será a não existência de estudos significativos sobre as crenças associadas à acne, na população portuguesa, que pudessem, não só ancorar a revisão de literatura, mas também guiar o desenho do ICA.

Implicações futuras

Este estudo baseia-se nas percepções de um número limitado de pacientes com acne ou que tiveram acne, assim como de profissionais de saúde com variadas formações, que com eles interagem. No entanto, a análise das respostas recolhidas permite aferir o potencial do instrumento para ser aplicado noutras investigações.

Do ponto de vista pragmático, acreditamos que se os serviços de saúde aos quais se dirigem os sujeitos com acne – as consultas de medicina geral e familiar e as consultas hospitalares dos serviços de dermatologia – passarem a usar este instrumento, será mais fácil a percepção das consequências psicológicas que a acne tem em cada paciente. Dada a extensão do mesmo, o modo de aplicação do ICA terá de ser adaptado, tendo em conta os constrangimentos de tempo, a duração das consultas e a capacidade de resposta dos utentes. Pensamos que várias alternativas poderão ser experimentadas, nomeadamente a apresentação do ICA ao utente nas próprias consultas, na sala de espera, durante a consulta de enfermagem, na forma de questionário escrito para auto-preenchimento ou sob a forma de inquérito feito pelo profissional de saúde disponível. Este processo poderá contribuir para que, sempre que se verifique necessário, o encaminhamento destes pacientes para serviços de apoio psicológico seja mais eficiente.

Propõe-se que este instrumento seja utilizado para o levantamento das crenças, comportamentos e dinâmicas de tratamento de um conjunto de pacientes que constituam uma amostra estatisticamente aceitável. Desta forma, poderá ser possível a evolução do instrumento e, ao mesmo tempo, a

colecção de dados para uma caracterização das crenças dos pacientes com acne, em Portugal.

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 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. **Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERÊNCIAS

1. Uslu G, Şendur N, Uslu M, Şavk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects of psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:462-9.
2. Poli F, Auffret N, Beylot C, Chivot M, Faure M, Moyse D, et al. Acne as Seen by Adolescents: Results of Questionnaire Study in 852 French Individuals. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91:531-6.
3. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. The causes of acne: a qualitative study of patient perceptions of acne causation and their implications for acne care. *Dermatol Nurs.* 2006; 18:344-9.
4. Pearl A, Arroll B, Lello J, Birchall N. The impact of acne: a study of adolescents' attitudes, perception and knowledge. *N Z Med J.* 1998; 111:269-71.
5. Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Living with acne: A study of adolescents personal experiences. *Dermatology.* 2007; 215:308-14.
6. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001; 42:98-101.
7. Goodman G. Acne: Natural history, facts and myths. *Aust Fam Physician.* 2006; 35:613-6.
8. Ali G, Mehtab K, Sheikh ZA, Ali HG, Abdel Kader S, Mansoor H, et al. Beliefs and perceptions of acne among a sample of students from Sindh Medical College, Karachi. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60:51-4.
9. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents - prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol.* 2009; 48:498-505.
10. Davidovici BB, Wolf R. The role of diet in acne: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010; 28:12-6.
11. Tahir M, Ansari R. Beliefs, perceptions and expectations among acne patients. *J Pak Assoc Dermatol.* 2012; 22:98-104.
12. Talasiewicz K, Oldakowska A, Szczerkowska-Dobosz A. Evaluation of knowledge about acne vulgaris among a selected population of adolescents of Tricity schools. *Adv Dermatol Alergol.* 2012; 29:417-20.
13. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract.* 2005; 22:62-70.
14. Rigopoulos D, Gregoriou S, Ifandi A, Efstathiou G, Georgala S, Chalkias J, et al. Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school Greek pupils. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:806-10.
15. Hedden SL, Davidson S, Smith CB. Cause and Effect: The relationship between acne and self-esteem in the adolescent years. *J Nurse Pract.* 2008; 4:595-600.
16. Brajac I, Bilić-Zulle L, Tkalčić M, Lončarek K, Gruber F. Acne vulgaris: myths and misconceptions among patients and family physicians. *Patient Educ Couns.* 2004; 54:21-5.
17. Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:439-445.
18. Mashat S, Sharif N, Zimmo S. Acne awareness and perception among population in Jeddah, Saudi Arabia. *J Saudi Soc Dermatol DermatolSurg.* 2013; 17:47-9.
19. Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB. Self-reported help-seeking behaviors and treatment choices of adolescents regarding acne. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:36-41.
20. McEvoy B, Nydegger R, Williams G. Factors related to patient compliance in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2003; 42:274-80.
21. Reich A, Jasiuk B, Samotij D, Tracinska A, Trybucka K, Szepietowski JC. Acne vulgaris: what teenagers think about it. *Dermatol Nurs.* 2007; 19:49-64.
22. Cheng CE, Irwin B, Mauriello D, Liang L, Pappert A, Kimball AB. Self-reported acne severity, treatment, and belief patterns across multiple racial and ethnic groups in adolescent students. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27:446-52.
23. Liu L. Sensitising concept, themata and shareness: A dialogical perspective of social representations. *J Theo Soc Behav.* 2004; 34: 249-64.
24. Arendt F, Steindl N, Vitouch P. Effects of new stereotypes on the perception of facial threat. *J Med Psychol.* 2014. 1-9.

Daivobet® Gel Aplicador

calcipotriol / dipropionato de betametasona

- MAIOR PRECISÃO SOBRE ÁREA AFETADA⁽¹⁾
- CONTROLO EFICAZ SOBRE O DOSEAMENTO⁽¹⁾
- FACILITA A APLICAÇÃO EM ZONAS DE DIFÍCIL ACESSO⁽¹⁾
- APLICA E ESPALHA DIRETAMENTE O PRODUTO⁽¹⁾
- DISPENSA O CONTACTO DIRETO COM AS MÃOS⁽¹⁾

• CRIADO PARA VIVER A VIDA com psoríase

Uma solução direcionada

LEO



Referência: 1. Rasmussen G, Bech LL, Nielsen TW. An Applicator Delivery System for Fixed-Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Topical Suspension (Gel): Innovating Psoriasis Vulgaris Treatment Through Patient Collaboration. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Dec;5(4):235-246. Epub 2015 Nov 5.

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 atualmente 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 atroficas, fragilidade das veias da pele, iciose, 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 esteroides. A aplicação sob pensos oclusivos deve ser evitada, uma vez que aumenta a absorção sistémica de corticosteroides. 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 hipercalemia se a dose máxima diária (15 g) for excedida. O risco de hipercalemia 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 esteroides na mesma área. A pele do rosto e genitais é muito sensível aos corticosteroides. Este medicamento não deve ser utilizado nestas áreas. As mãos devem ser lavadas após cada aplicação para evitar a transferência accidental 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 corticosteroides deve ser interrompido. **Interrupção do tratamento** Quando se trata a psoríase com corticosteroides 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 corticosteroides 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 corticosteroides. **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 $\geq 1/10.000$ 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, 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 hipercalemia ou hipercalcúria. **Betametasona (sob a forma de dipropionato)** Podem ocorrer reações 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 corticosteroides tópicos pode existir o risco de desenvolver psoríase pustulosa generalizada. As reações sistémicas devido à utilização tópica de corticosteroides 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 Farmacêuticos, Lda. (Linha de Informação/Farmacovigilância - Telef: 217110760).

Reacções Cutâneas, Oculares e Respiratórias pela Processionária (*Thaumetopoea Pityocampa*)

Rita Aguiar¹, Teresa Estanislau Correia²

¹Resident of Immunoallergology, Immunoallergology Department – Hospital Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte, Lisbon, Portugal

²Graduated Consultant, Dermatology and Venereology Department – Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbon, Portugal

RESUMO – A lagarta do pinheiro, *Thaumetopoea pityocampa*, é um inseto desfolhador responsável pelo atraso do crescimento ou a morte de vários tipos de pinheiros. Além de danos ambientais a lagarta pode provocar reações cutâneas em humanos pelo contato com os pelos irritantes das larvas. Embora a dermatite ocorra entre grupos de profissionais de ar livre, afecta principalmente grupos não-ocupacionais. Os meios de transmissão compreendem o contato directo com o ninho e/ou processionária e o contato indirecto com os pelos dispersos no ar. A dermatite é geralmente observada no final da Primavera, particularmente, de Março a Junho, entre os utilizadores de parques de campismo. A erupção cutânea tem início 1-12 horas após o contato com os pêlos e apresenta-se com prurido intenso e persistente. Para além da pele, a *T. pityocampa* pode envolver a olhos e a via aérea, mas de forma menos frequente. Apesar dos danos consideráveis para os seres humanos e para natureza, a infestação é um problema subestimado; a literatura médica é escassa e, muitas vezes, a informação relevante é a que se refere aos meios de comunicação locais e à sabedoria popular.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite Alérgica de Contacto; Dermatite Ocupacional; Hipersensibilidade Imediata; Larva; Lepidópteros; Lesões Oculares; Pinheiro; Testes Cutâneos; Urticária.

Cutaneous and Other Reactions to the Processionary Caterpillar (*Thaumetopoea Pityocampa*)

ABSTRACT – Pine caterpillar, *Thaumetopoea pityocampa*, is a phyto-lepidopteran, responsible for the delay in the growth or the death of various types of pine trees. Besides nature damage, pine caterpillar causes dermatological reactions in humans by contact with the irritating hairs of the larvae. Although dermatitis occurs among outdoor professionals, it is primarily non-professional. Means of contamination comprise direct contact with the nest or the processionary caterpillar and indirect contact with air dispersed hairs. Dermatitis is generally observed in late spring and particularly from March to June, among campers and tourists. The eruption has its onset 1-12 hours after contact with the hairs and presents with intense and continuous itching. Apart from the skin, *T. pityocampa* can involve the eyes and rarely the airways. Despite the considerable damages to humans and nature, pine caterpillar infestation is an underestimated problem; medical literature lists few studies and, often, relevant information is referred to local media and popular wisdom.

KEY-WORDS – Dermatitis, Allergic Contact; Eye Injuries; Hypersensitivity, Immediate; Larva; Lepidoptera; Pinus; Skin Tests; Urticaria.

1. INTRODUCTION

Lepidoptera are among the most common insects, with around 175000 described species worldwide.¹

In Portugal as in Mediterranean countries pines on coastal regions are assaulted each year by an apparently inoffensive insect: the pine caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* Schiff.

Caterpillars - the larval form of these insects - are responsible for most of the adverse reactions in humans, although

such reactions have also been reported after contact with the adult insect (moths or butterflies). Caterpillars have defense mechanisms as urticating hairs, sharp spines and a range of toxic substances.^{2,3} Pine processionary larvae have an urticating apparatus, which may release up to 1 million setae to the air in order to protect the larvae from their predators. The setae are very sharp in the distal part, and have backward spikes in the proximal part, in order to facilitate the penetration

Correspondência: Rita Aguiar

Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte - Serviço de Imunoalergologia - Piso 7
Av. Prof. Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal

E-mail: aguiar2016@gmail.com

Recebido/Received

28 Março/28 March 2016

Aceite/Accepted

15 Maio/15 May 2016

Artigo de Revisão

of the setae into the skin or mucosa of the attacking animal.³

The first clinical reports on pine caterpillar were given by entomologists.^{4,5}

In Portugal, all forest zones are burdened by such environmental threat causing also a medical problem, which is referred by the social communication as a nightmare.

Recent studies point out the expanding pine processionary northwards as a result of global warming, which permits better survival of its larvae in areas where previously it was impossible to survive.⁶⁻⁸

This article will focus on the main diseases caused by the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*), a major economic pest of pine forests in southern Europe,⁶ and a common cause of adverse reactions due to lepidopteras in Portugal.

2. BIOLOGY

The terminology used to describe reactions to lepidopteras is confusing and contradictory. The term erucism (from the Latin *eruca*: caterpillar) should be used in any disease caused by caterpillars or the larval phase of these insects. The word lepidopterism (from the Greek *lepís*: scale and *ptèron*: wing) is referred to reactions caused exclusively by lepidopteras in the adult reproductive phase, butterflies and moths.

The pine processionary moth (*T. pityocampa*) is a nocturnal lepidoptera of the *Thaumetopoeidae* (*Notodontidae*) family. It is found in several parts of Europe, Northern Africa and the Middle East. In Europe, there are different species of *Thaumetopoea*: *T. pityocampa* Schiff, pine caterpillar, in Mediterranean regions; *T. pinivora* predominates in the north Europe and *T. processionea*, oak caterpillar, in central regions.⁹

The biological cycle encompasses 2 phases: an aerial as well as a ground one.^{4,5} The former begins with the moth formation and includes the evolution from eggs to larvae. Female moths, once fecundated, lay eggs (70-300) only once at the extremities of pine branches. Larvae hatch from eggs within 5-6-weeks, and during this larval phase they show a gregarious behavior with caterpillars staying together and attached to pine needles. While being fed on pine needles, larvae weave a net creating "tent" nests, typically placed on tree-tops. Caterpillars move among branches and also among trees in order to feed, typically in a procession fashion (nose to tail columns), usually at night.

The caterpillars themselves go through 5 larval stages (L1-L5). From the start, they are social and have a characteristic way of moving in single file, as if in a procession, hence their common name. From the third larval stage (L3), which takes place between September and November according to the climate, the colony forms readily visible nests in the tops of the pine trees.

From their third to fifth larval instars, larvae are armed with urticating hair-like material called setae for protection against predators. These microscopic elements are between 150 and 200 µm long and 5 µm in diameter. Unlike true hairs, they are not innervated and readily detach from the skin with the slightest mechanical shock or stimulus.¹⁰ New hairs are produced

while the old ones remain in the larval remnants.

The larvae then transform into chrysalis and further to moth during one month. Pine processionary cycle is therefore annual. Based on climatic conditions, it can span among years.²⁻⁵ Even the above 2 biological phases can vary in duration.

Setae from larvae can lodge in the skin or the ocular and respiratory mucosa where they produce clinical symptoms.^{11,12} Setae can also be present in the air, as shown by techniques used to detect pollen or airborne microorganisms. The abundance of these hairs in the air depends on the distance from areas with contaminated pines, weather conditions and stage in the biological cycle.

The hairs can attach to objects (wood, pine cones, clothes) or to animals (pets) and cause symptoms outside the forest. They can persist for a long time in the environment and so patients may show reactions during the whole year.¹¹

3. EPIDEMIOLOGY

Pine processionary affects all species of pines and cedrus trees, with a marked preference for black pines. Climatic conditions, warm weather in particular, are essential for larvae development. Pine caterpillar does not tolerate temperatures above 25°C or below 5°C, the optimal range being 20-25°C. Aerial larval phase ends between March and June. At this time caterpillars look for a feasible ground to infiltrate, in a warm and well-lighted area, beginning the ground phase.

Workers in forest areas are therefore the group most at risk of *T. pityocampa*-related disease (the risk is 5 times higher). The occupations at greater risk are pine cone collectors and lumberjacks, followed at some distance by resin collectors, farmers, forest wardens, gardeners, bricklayers, and haulage contractors who work in regions of pine forest.¹¹⁻¹⁴

Children are another risk group, most likely because their natural curiosity leads them to touch the caterpillars or play with sand or vegetation that has these larvae.^{15,16}

Symptoms may occur with the start of the pruning season and pine cone collection in the fall, or wood and sand collection in summer months.

4. PATHOGENIC EFFECTS AND CLINICAL PRESENTATION

The pathogenic effects of pine processionary are not limited to the skin but extend to the eyes and, more rarely, to the respiratory system. The dual pathogenic mechanism is as follows:

- 1 - Direct contact with nests or caterpillars is the cause of the processionary dermatitis;
- 2 - Airborne contact due to air dispersed urticarial hairs is the cause of the skin lesions as well as ocular and the respiratory manifestations.

Skin and mucosal reactions to *T. pityocampa* result mostly from mechanical irritation arising when the hairs of the caterpillar lodge in the skin and from the release of toxic or irritant substances, but the hairs of *T. pityocampa* also contain several allergens that promote an IgE response in man and animals.¹⁷

Penetration of the skin by urticating hairs leads to mast

Artigo de Revisão

cell degranulation, with the subsequent histamine release. Specifically to *T. pityocampa*, this IgE-independent degranulation has been associated with a protein known as thaumetopoein present in the hairs of the caterpillar. Nevertheless, another study has shown the slow onset of skin lesions after intracutaneous exposure to hairs of another irritating species of *Thaumetopoea*, thereby casting doubt on the part played by fast mediators such as histamine.⁹

In some cases, cutaneous and systemic reactions depend on IgE anti-Thaumetopoein (Tha p1), the protein also responsible for non-specific mast cell degranulation, IgE against related allergens (Tha p2) or IgE that recognizes other still uncharacterized antigens.¹⁷

Pretreating the hairs with different chemical products or heating them does not alter their pro-inflammatory and allergenic capacity.¹⁴

4.1. Cutaneous Involvement

Skin involvement is the most common clinical manifestation after exposure to *T. pityocampa*. Face, neck, limbs and in particular the wrists, forearms, ankles are mainly affected, although covered areas of the body may also be involved. The palms and the interdigital spaces/folds are more affected in children due to the direct contact with caterpillars.¹⁵ Based on contact modality, lesions can be confined (direct contact) or rather multiple and extended (airborne contact), given that irritant hairs can pass through clothes. The eruption begins 1-12 hours after contact, or rarely, a few days thereafter.

The most frequent skin patterns are **papular dermatitis** and **contact urticaria**. The first one is characterized by the appearance of a papular, erythematous rash, with severe pruritus, numerous lesions caused by scratching, and eczematous areas. The lesions appear within hours and they can persist for several days. In contact urticaria, there are evanescent itchy papules, often in association with angioedema, particularly on the eyelids¹⁴ and mucosae.¹⁸

Linear and figured papulo-urticarial lesions are seen in children who let caterpillar stroll on their skin. Less frequently, papulo-vesicular and even pustular lesions have been reported, mainly on the palms of small children.¹⁷ Itching is intense and continuous, with intermitting worsening and tends to disappear in a few days. Cutaneous lesions leave a brownish macule that resolves within 1-2 weeks.

In allergic patients, the characteristic skin manifestations are contact urticaria accompanied by angioedema in half of the cases. As with other cases of allergic contact urticaria, after contact, which can be minimal, lesions appear quickly, usually during the first hour, and often spread to covered areas of the body and may even become generalized, including the possibility of angioedema and anaphylaxis particularly in cases where the mucosa is the first area of contact /penetration of the hairs.

4.2. Ocular Manifestations

Early ocular lesions are represented by immediate burning

sensation, almost invariably unilateral, with hyperemia and edema of conjunctiva and eyelids.

The inflammatory reaction worsens over the following days, with photophobia, profuse tearing and formation of conjunctival yellowish nodules, known as ophthalmia nodosa.

Ocular toxicity due to processionary hairs, whose movement occurs preferentially towards the posterior pole, includes early signs (conjunctivitis, keratitis, and uveitis) and late signs (cataract, pars planitis, vitritis and retinitis).

However, inactive setae can also be visible in the corneal stroma. Intraocular migration, which can occur years after the initial episode, is possible and might be severe, thus requiring a life-long surveillance.

4.3. Respiratory Manifestations

They are not frequent and, when present are associated with the inhalation of pine processionary hairs.

5. DIAGNOSIS

There are no specific clinical signs of reactions to *T. pityocampa*. Diagnostic suspicion of a cutaneous reaction to *T. pityocampa* is based on:

1. History of exposure in the previous 24 hours in forest areas with pine and cedrus trees infested with *T. pityocampa* in any period of the year, but particularly between February and April. Depending on the period of the year, there are different types of workers affected. For example, pine cone collectors have a peak in the incidence between October and December; workers who remove sand from the pine forests can have reactions in the middle of summer, when there are no irritating caterpillars but the remains of larvae or chrysalises may be present in the sand;
2. Presence of itchy wheals, with or without angioedema, or pruritic papular dermatitis. In children, the palms and interdigital spaces should be checked for lesions;
3. Identification of urticating hairs on the skin or clothes of the patient with an adhesive tape strip or a dermatoscope (entodermoscopy);
4. Exclusion of other differential diagnosis, namely insect bites, nodular or atopic prurigo and contact eczema.

5.1. In vivo method: Skin Prick Tests (SPT)

SPT with grinded hair filtrate turn positive with a variably marked urticarial reaction. These tests support the histaminergic urticarial activity of the substances, the necessity of skin scarification for the reaction to take place, as well as the need for hairs crushing in order to release the pathogenic substances.²⁰ SPT can be performed with a whole body extract and a setae extract, both from L5 larvae (Bial-Aristegui Laboratory, Bilbao, Spain).¹⁷

5.2. In vitro methods:

5.2.1. Specific IgE: IgE-immunoblotting can be performed in patients with a positive prick test to confirm the allergic nature of the cutaneous reaction.¹⁷

Artigo de Revisão

Artigo de Revisão

5.2.2. Recombinant Thap 2: It was produced and used in an ELISA diagnostic test validated with 15 allergic patients but currently this test is not commercially available. In the near future, ELISA can be a very useful for the diagnosis of *T. pityocampa* allergy and for epidemiologic testing.¹²

5.2.3. SDS-PAGE Immunoblotting can be used to detect the corresponding sIgE-binding bands according to the molecular mass of the antigen. The IgE-immunoblot will detect several reactive bands in the caterpillar extract.¹⁷

5.3. Differences between allergic and non-allergic reactions to *T. pityocampa*

In allergic reactions: A prior contact with the caterpillar is necessary; contact urticaria is more frequent, latency period <1 hour, more severe clinical manifestations, positive skin prick test (SPT) and specific IgE (sIgE);

In non-allergic reactions: A prior contact with the caterpillar is not necessary, dermatitis presents mostly as a papular dermatitis, latency period >1hour, severity of the clinical manifestations lower except for extensive exposure; Negative SPT and sIgE.

6. TREATMENT

Treatment is mainly supportive, with oral antihistamines to control pruritus, contact urticaria and angioedema; topical corticosteroids can be used for eczematous lesions and papular dermatitis.

In patients with extensive or refractory lesions, oral corticosteroids can be used.

It is important to avoid scratching as this will exacerbate symptoms when the caterpillar hairs are rubbed against the skin or become lodged in the skin or mucosae.

In allergic cases if there are manifestations of anaphylaxis, immediate treatment with adrenaline will be necessary.

In the majority of cases of ocular manifestations, irrigation and removal of the hairs together with topical steroids and symptomatic surveillance leads to a good outcome. Steroid eye drops accelerate the resorption of these infiltrates.

Dyspnea, thoracic pain and asphyxia rarely occur and require urgent treatment.^{12,14,15}

7. CONCLUSIONS

Pine processionary cutaneous reactions are common in the human population of South Europe where pine processionary moth is endemic.

Therefore, the aeromediated contact papulo-urticarial eruption due to setae of pine caterpillar should be considered, as well as respiratory and mucosal symptoms from these seasonal inhalant allergens. In areas where these caterpillar proteins are present they should be taken into account in this diagnosis of urticarial dermatitis and other allergic pathologies in children. Larval allergens are delivered to the skin by penetration of the setae, which have minute amounts of protein contained in a chitinous structure, and this method of administration seems to be the second relevant fact that could

polarize the immune system to a Thelper 2 (Th2) response.¹⁷

It is noteworthy that specific IgG was not found in the majority of our patients, suggesting that processionary caterpillars induce a predominantly IgE-mediated immune response in humans.¹⁷

The disease caused by *T. pityocampa* should be taken into consideration by dermatologists, as skin manifestations are without doubt the most common symptoms.

Correct diagnosis and appropriate information that emphasizes preventive measures will reduce the incidence and severity of these reactions.

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.

REFERENCES

- Mallet J. The Lepidoptera Taxome Project Draft Proposals and Information, 2007. [accessed March 2015] Available at: <http://www.ucl.ac.uk/taxome/lepnos.html>.
- Hossler EW. Caterpillars and moths. Part II. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:13-28.
- Hossler EW. Caterpillars and moths. *Dermatol Ther.* 2009; 22:353-66.
- R.A.F. De Reaumur, Mémoire pour servir à l'histoire des insectes. Paris: Imprimerie Royale; 1736.
- J. H. Fabre, Un virus des insectes, Masson, 1898.
- Hódar JA, Castro J, Zamora R. Pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* as a new threat for relict Mediterranean Scots pine forests under climatic warming. *Biol Conserv.*2003; 110:123-9.
- Solt I, Mendel Z. The pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa*. *Harefuah.*2002; 141: 810-57.
- Battisti A, Stastny M, Netherer S, Robinet C, Schopf A, Roques A, et al. Expansion of geographic range in the pine processionary moth caused by increased winter temperatures. *Ecological Applications.* 2005; 15:2084-96.
- Fagrell B, Jorneskog G, Salomonsson AC, Larsson S, Holm C. Skin reactions induced by experimental exposure to setae from larvae of the northern pine processionary moth (*Thaumetopoea pinivora*). *Contact Dermatitis.*2008; 59:290-5.
- Battisti A, Holm G, Fagrell B, Larsson S. Urticating hairs in arthropods: their nature and medical significance. *Annu Rev Entomol.*2011; 56:203-20.
- Vega JM, Moneo I, Armentia A, Fernández A, Vega J, de la Fuente R, et al. Allergy to the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*). *Clin Exp Allergy.* 1999; 29:1418-23.
- Vega JM, Moneo I, Garcia Ortiz JC, Sánchez Palla P,

Sanchís ME, Vega J, et al. Prevalence of cutaneous reactions to pine processionary moth (*Thaumetopoea pityocampa*) in an adult population. *Contact Dermatitis.*2011; 64:220-8.

- Vega JM, Moneo I, Armentia A. Anaphylaxis to a pine caterpillar. *Allergy.* 1997; 52:1244-5.
- Vega JM, Moneo I, Armentia A, Vega J, de la Fuente R, Fernández A. Pine processionary caterpillar as a new cause of immunologic contact urticaria. *Contact Dermatitis.*2000; 43:129-32.
- Vega ML, Vega J, Vega JM, Moneo I, Sánchez E, Miranda A. Cutaneous reactions to pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*) in pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol.*2003; 14:1-5.
- Lamy M, Pastureaud MH, Novak F, Ducombs G, Vincendeau P, Maleville J, et al. Thaumetopoein: an urticating protein from the hairs and integument of the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff.,

Lepidoptera, Thaumetopoeidae). *Toxicon.*1986; 24:347-56.

- Rodriguez-Mahillo AI, Gonzalez-Muñoz M, Vega JM, López JA, Yart A, Kerdelhué C, et al. Setae from the pine processionary moth (*Thaumetopoea pityocampa*) contain several relevant allergens. *Contact Dermatitis.* 2012; 67:367-74.
- Vega JM, Vega J, Vega ML, Moneo I, Armentia A, Sánchez B. Skin reactions to pine processionary caterpillar. *Allergy.*2003; 58:87-8.
- Inal A, Altıntaş DU, Güvenmez HK, Yılmaz M, Kendirli SG. Life-threatening facial edema due to pine caterpillar mimicking an allergic event. *Allergol Immunopathol.* 2006; 34:171-3.
- Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Angelini G. Skin reactions to pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* schiff. *ScientificWorldJournal.* 2013; 2013:867431.

AVEENO® SKIN RELIEF MENTOL

PELE MUITO SECA COM PRURIDO

Aveeno®
ACTIVE NATURALS®



96%

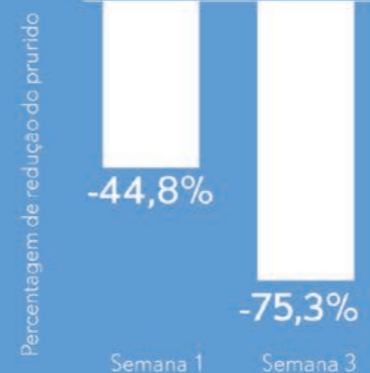
DOS DOENTES COM
MELHORIAS SIGNIFICATIVAS EM
DIVERSOS SINAIS ASSOCIADOS
A LESÕES CUTÂNEAS
(ERITEMA, DESCAMAÇÃO E PRURIDO)¹

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



1- Pacifico A, de Angelis L, Fagnoli 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.

Artigo Original

Sirolimus e Prevenção Primária de Cancro Cutâneo Não-melanoma em Transplantados Renais – Um Estudo Retrospetivo

André Pinho¹, Brigitte Aguiar², Maria Manuel Brites³, Ricardo Vieira³, Rui Alves⁴, Américo Figueiredo⁵

¹Interno Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Interna Complementar de Nefrologia/Resident, Dermatology, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Assistente Hospitalar/Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Assistente Graduado/Graduated Consultant, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁵Professor e Director do Serviço de Dermatologia/Professor and Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A imunossupressão desempenha um papel central na patogénese do cancro cutâneo, em transplantados renais. Recentemente tem sido estudado o potencial do sirolimus na redução da incidência de cancro cutâneo não-melanoma nesta população. **Objetivo:** Analisar a relação entre os esquemas imunossupressores de manutenção iniciais e o desenvolvimento de cancro cutâneo não-melanoma – carcinoma espinhocelular e carcinoma basocelular – em transplantados renais. **Métodos:** Análise retrospectiva dos registos clínicos de doentes submetidos a transplante renal entre os anos 2002 e 2012 e que vieram posteriormente a ser observados no nosso Serviço de Dermatologia. Os transplantados renais foram divididos em três grupos, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial: grupo A (à base de sirolimus), grupo B (à base de tacrolimus), grupo C (à base de ciclosporina). **Resultados:** Dos 188 transplantados renais estudados, 24,5% (n=46) foram diagnosticados com 83 cancro cutâneo não-melanoma (42 carcinoma basocelular e 41 carcinoma espinhocelular). Não houve diferenças na sobrevivência livre do primeiro cancro cutâneo não-melanoma ou do primeiro carcinoma basocelular entre os grupos. A sobrevivência livre de primeiro carcinoma espinhocelular foi significativamente maior no grupo A (média 10,7 anos), quando comparado com os grupos B (média 7,48 anos) e C (média 8,29 anos). O hazard ratio bruto de carcinoma espinhocelular foi significativamente superior nos grupos C (7,74, p = 0,05) e B (9,02, p = 0,03), em comparação com o grupo A. Contudo, após ajuste para a idade à data de transplante, estes valores perderam significado estatístico. **Conclusão:** Ainda que o switch para sirolimus esteja descrito como benéfico na prevenção secundária de carcinoma espinhocelular em transplantados renais, a sua utilização *ab initio* não pareceu apresentar o mesmo efeito protetor.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma Espinhocelular; Carcinoma Basocelular; Imunossupressão; Neoplasias da Pele; Sirolimus; Transplante de Rim.

Sirolimus and Primary Prevention of Non-melanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients – A Retrospective Study

ABSTRACT – Introduction: Immunosuppression plays a central role in the pathogenesis of skin cancer in kidney transplant recipients. Recently, the potential for sirolimus to reduce the incidence of non-melanoma skin cancer in this population has been studied. **Objective:** To analyse the relationship between initial maintenance immunosuppressive regimens and the onset of non-melanoma skin cancer – squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma – in kidney transplant recipients. **Methods:** Retrospective analysis of clinical records belonging to patients submitted to kidney transplantation between years 2002 and 2012, which were subsequently evaluated for the first time, in our Dermatology Department. Kidney transplant recipients were divided in three groups according to the initial maintenance immunosuppressive regimen: group A (sirolimus-based), group B (tacrolimus-based) and group C (cyclosporine-based).

Correspondência: André Pinho
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto - 3000-075, Coimbra, Portugal
Tel.: +351 239400420

Recebido/Received
15 Fevereiro /15 February 2016
Aceite/Accepted
10 Abril/10 April 2016

Artigo Original

Artigo Original

Results: Of the 188 patients studied 24.5% (n=46) were diagnosed with 83 non-melanoma skin cancer (42 basal cell carcinoma and 41 squamous cell carcinoma). There were no differences in survival free of non-melanoma skin cancer and basal cell carcinoma, between groups. The survival free of first squamous cell carcinoma was significantly higher in the group A (mean 10.7 years) than in groups B (mean 7.48 years) and C (mean 8.29 years). Crude hazard ratio of squamous cell carcinoma was 7.74 in group C (p=0.05) and 9.02 in group B (p=0.03), comparing with group A. However, after adjustment for age at date of transplantation these values lost statistical significance. **Conclusion:** Although the switch to sirolimus has been proven to be beneficial in secondary prevention of squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients, its use *ab initio* does not seem to have the same protective effect.

KEY-WORDS – Carcinoma, Basal Cell; Carcinoma, Squamous Cell; Immunosuppression; Kidney Transplantation; Sirolimus; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

No final da década de 1970, a introdução da ciclosporina e da azatioprina nos esquemas imunossupressores melhorou dramaticamente o sucesso da transplantação de órgão sólido.¹ No entanto, a toxicidade destes fármacos associou-se posteriormente a morbilidade e mortalidade significativas.^{2,3}

O cancro está entre as três principais causas de morte em transplantados de órgão sólido e a sua incidência tem aumentado nas últimas décadas.² As formas de cancro cutâneo não-melanoma (CCNM), designadamente carcinoma espinhocelular (CEC) e carcinoma basocelular (CBC), são as neoplasias mais frequentes nesta população (cerca de 40% do total de neoplasias malignas) e têm um comportamento mais agressivo do que na população em geral.⁴

À semelhança da população imunocompetente, a exposição à radiação ultravioleta é o principal fator etiológico de CCNM na população transplantada.^{5,6} Adicionalmente, os fármacos imunossupressores utilizados para induzir tolerância ao órgão transplantado podem desempenhar um papel fundamental na carcinogénese pelos seguintes mecanismos: redução da vigilância imunológica, com proliferação e aumento da sobrevivência de células atípicas; o efeito carcinogénico direto de fármacos, como a azatioprina e ciclosporina; e proliferação de vírus oncogénicos.⁶

O rim é o órgão sólido mais frequentemente transplantado em Portugal e este procedimento associa-se a um risco de CCNM superior ao da transplantação de fígado, mas inferior à de pulmão ou coração, o que é explicado, em parte, pela necessidade de diferentes intensidades de imunossupressão.^{4,6}

Nas últimas décadas têm sido feitos esforços no sentido de reduzir o risco de CCNM decorrente da transplantação renal. Os fármacos conhecidos como inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) – sirolimus e everolimus – não são nefrotóxicos, apresentam inerentemente propriedades anti-neoplásicas e antiangiogénicas e, ao bloquearem a proliferação dos linfócitos B e T, atuam como imunossupressores.^{2,4}

Recentemente, alguns ensaios clínicos mostraram que em transplantados renais, o *switch* dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) para sirolimus se associou a uma redução do risco de desenvolver um CEC subsequente, em particular quando esta conversão aconteceu pouco tempo após o diagnóstico da primeira neoplasia deste tipo.⁷⁻⁹

O benefício da utilização *ab initio* de sirolimus com o intuito de prevenir a ocorrência de primeiro CCNM é menos claro.

Pelos efeitos laterais a que frequentemente se associa no período pós-transplante precoce, esta prescrição é atualmente pouco comum.⁴ No entanto, durante a década de 2000, vários doentes foram medicados *ab initio* com sirolimus, em várias unidades de transplantação renal. O estudo desta população proporciona a oportunidade de aferir retrospectivamente o papel do fármaco na prevenção primária de CCNM.

OBJETIVO

Analisar a relação entre o esquema imunossupressor de manutenção inicial e o aparecimento de primeiro CCNM numa série de transplantados renais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos de todos os doentes submetidos a transplantação renal na unidade de transplantação renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012, e que vieram posteriormente a ser observados no nosso Serviço de Dermatologia.

Analísamos os processos clínicos, desde a data de transplante, até à data da última consulta, (realizada até Dezembro de 2013), ou morte.

Os doentes foram divididos em 3 grupos de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção triplo instituído no período pós-transplante inicial: grupo A (à base de sirolimus), grupo B (à base de tacrolimus) e grupo C (à base de ciclosporina). Na maioria destes esquemas triplos, os outros dois fármacos incluídos foram um antimetabolito (geralmente o micofenolato) e um glucocorticoide (geralmente a prednisona). Para efeitos da análise estatística, ainda que os doentes no momento da consulta se encontrassem medicados com esquema diferente do inicialmente prescrito, o grupo a que pertenciam não foi alterado.

O *endpoint* primário foi o tempo até diagnóstico de primeiro CCNM. Apenas as neoplasias com diagnóstico histológico foram consideradas válidas.

Doentes com história prévia de CCNM ou com antecedentes de transplante de outro órgão sólido foram excluídos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizámos o método Kaplan-Meier e o teste *log-rank*, respetivamente, para estimar e comparar de forma univariada a incidência cumulativa de primeiro CCNM entre grupos.

Tabela 1 - Características clínicas dos transplantados renais de acordo com esquema imunossupressor de manutenção inicial

	Total casos (n=188, 100%)	Grupo A (n=34, 18%)	Grupo B (n=101, 54%)	Grupo C (n=53, 28%)
Idade mediana à data do transplante	50,0 (10-73)	40,0 (10-63)*	53,0 (16,0-73,0)*	56,0 (12-70)*
Idade mediana à data da 1ª consulta de Dermatologia	54,1 (12,5-75,6)	43,0 (17,3-64,3)*	54,8 (17,3-75,6)*	58,7 (12,5-72,8)*
Duração mediana do transplante, (anos)	2,9 (0-11,5)	3,0 (0,3-10,2)*	1,9 (0,1-9,42)*	1,6 (0,15-6,6)*
Sexo				
Masculino	129 (68,6%)	25 (73,5%)	68 (67,3%)	36 (67,9%)
Feminino	59 (31,4%)	9 (26,5%)	33 (32,7%)	17(32,1%)
Queratose actínica				
Sim (nº doentes)	26 (13,8%)	3 (8,8%)	15 (14,9%)	8 (15,1%)
Não (nº doentes)	162 (36,2%)	31 (91,2%)	86 (85,1%)	45 (84,9%)
CCNM				
Sim (nº doentes)	46 (24,5%)	7 (20,6%)	25 (24,8%)	14 (26,4%)
Não (nº doentes)	142 (75,5%)	27 (79,4%)	76 (75,2%)	39 (73,6%)
CEC				
Sim (nº doentes)	26 (13,8%)	1 (2,9%)	17 (16,8%)	8 (15,1%)
Não (nº doentes)	162 (86,2%)	33 (97,1%)	84 (83,2%)	45 (84,9%)
CBC				
Sim (nº doentes)	27 (14,4%)	7 (20,6%)	11 (10,9%)	9 (17%)
Não (nº doentes)	161 (85,6%)	27 (79,4%)	90 (89,1%)	44 (83%)
SV livre de CCNM	7,3 (6,6-8,1)	8,8 (7,5-10,2)	6,5 (5,6-7,4)	7,2 (5,8-8,5)
SV livre de CEC	8,7 (8,0-9,5)	10,7 (10,0-11,4)*	7,5 (6,4-8,6)*	8,3 (7,0-9,6)*
SV livre de CBC	8,5 (7,8-9,3)	8,8 (7,5-10,2)	8,2 (7,1-9,2)	8,2 (6,9-9,5)
Nº total de casos que mantiveram o esquema imunossupressor	138 (73.4%)	24 (70.6%)	75 (74.3%)	39 (73.6%)

Grupo A – esquema triplo de manutenção inicial à base de sirolimus; Grupo B – esquema triplo de manutenção inicial à base de tacrolimus; Grupo C – esquema triplo de manutenção inicial à base de ciclosporina; * indica diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A, B e C.

Com a regressão de Cox comparámos de forma multivariada a incidência de CCNM entre os grupos e calculámos o *hazard ratio* como medida de associação. Utilizámos os testes Kruskal Wallis e χ^2 para comparar, respetivamente, variáveis quantitativas e nominais. Os dados foram analisados com o *software* SPSS (version 21,0; IBM Corp., USA). O nível de significância escolhido foi de 0,05%.

RESULTADOS

Na unidade de transplantação renal do CHUC 1267 doentes foram submetidos a transplante renal entre 2002 e 2012. Destes, 194 foram referenciados à consulta de Dermatologia até Dezembro de 2013. Foram excluídos 3 doentes com antecedentes de CCNM e outros 3 com história de transplante de coração. Foram, por conseguinte, incluídos 188

transplantados renais, com predomínio do sexo masculino (n=129, 68,6%), idade mediana ao transplante de 50,0 anos e à data primeira consulta de 54,1 anos. A duração mediana do transplante foi de 2,9 anos.

Trinta e quatro doentes (18%) integraram o grupo A (à base de sirolimus), 101 (54%) o grupo B (à base de tacrolimus) e 53 (28%) o grupo C (à base de ciclosporina).

As características clínicas dos transplantados renais de acordo com o esquema imunossupressor estão listadas na Tabela 1. Os grupos diferiram de forma estatisticamente significativa na idade à data de transplante e da primeira consulta, com medianas inferiores no grupo tratado com sirolimus (grupo A). Os doentes do grupo A também apresentavam uma duração mediana do transplante superior à dos outros grupos, quando avaliados pela primeira vez no nosso Serviço.

Artigo Original

Artigo Original

Entre os 188 transplantados estudados, 46 (24,5%) tiveram diagnóstico de primeiro CCNM. Estes 46 desenvolveram um total de 83 neoplasias, correspondendo a 42 CBC e 41 CEC. O rácio CBC:CEC foi de 1,02:1. Dezanove dos 46 doentes (41,3%) apresentaram mais do que uma neoplasia durante o período de seguimento, tendo sido 1,8 o número médio e 8 o número máximo de neoplasias observadas por doente. A maioria dos doentes apenas apresentou neoplasias de um subtipo histológico: 20 (43,5%) tiveram apenas CBC, 19 (41,3%) apenas CEC e 7 (15,2%) apresentaram tanto CEC como CBC.

Não houve diferença estatisticamente significativa no número de casos com diagnóstico de queratose actínica, CCNM, CEC ou CEB, entre os três grupos (Tabela 1).

Apenas 1 doente (0,5%) apresentou doença metastática ganglionar (grupo B). Não houve mortes atribuíveis a CCNM.

Nesta população, a incidência cumulativa estimada de primeiro CCNM foi de cerca de 10% aos 2 anos pós-transplante, aumentado para 30% aos 5 anos, chegando aos 70% aos 10 anos (Fig. 1). Na análise Kaplan-Meier não se observou diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de CCNM (Fig. 2) ou de CBC (Fig. 3) entre os três grupos. No entanto, a sobrevivência livre de CEC foi significativamente superior no grupo A (média 10,7 anos), em relação aos grupos B (média 7,48 anos) ou C (média 8,29 anos) ($p = 0,03$) (Fig. 4).

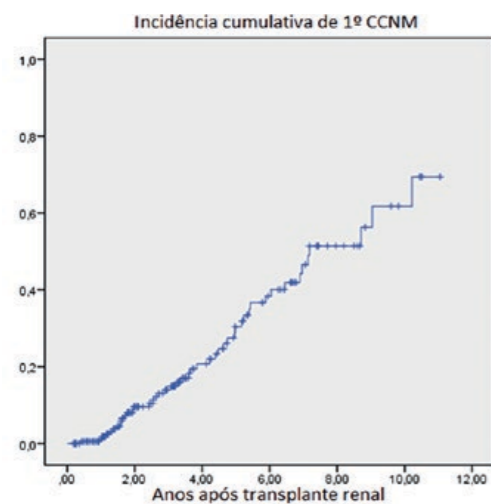


Figura 1 - Incidência cumulativa estimada de primeiro CCNM na população de transplantados.

O *hazard ratio* bruto de CEC foi de 7,74 ($p=0,05$) no grupo C e 9,02 ($p=0,03$) no grupo B, em relação ao grupo A (à base de sirolimus). No entanto, após ajuste para idade ao transplante, esses valores decresceram para 2,57 ($p=0,41$) e 2,12 ($p=0,49$), respetivamente, perdendo significado estatístico.

Dez dos 34 doentes do grupo A (29,4%) tiveram necessidade de descontinuar o sirolimus algum momento entre o transplante e a primeira consulta de Dermatologia, sobretudo

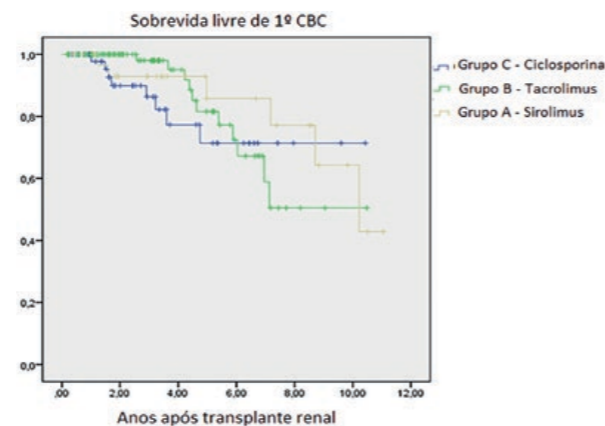


Figura 2 - Sobrevivência livre de 1º CCNM, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial. Diferença não significativa ($p = 0,08$, teste Log Rank).

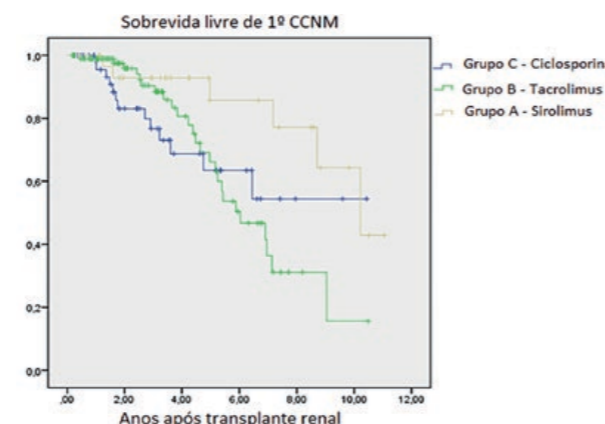


Figura 3 - Sobrevivência livre de 1º CBC, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial. Diferença não significativa ($p = 0,66$, teste Log Rank).

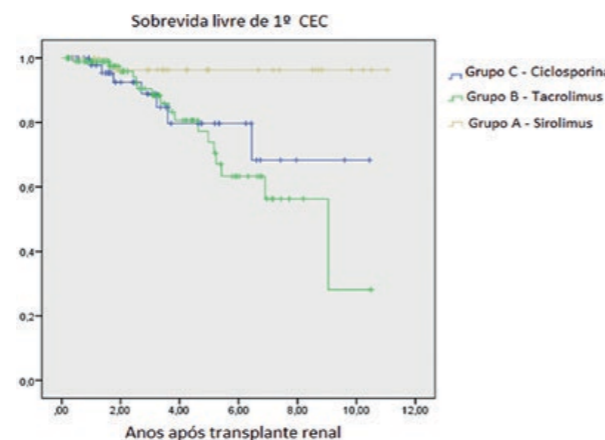


Figura 4 - Sobrevivência livre de 1º CEC, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial. Diferença estatisticamente significativa ($p = 0,03$, teste Log Rank).

por iatrogenia associada ao fármaco, tendo 7 passado para o esquema com ciclosporina e 3 para o esquema com tacrolimus. Oito doentes (15,1%) do grupo C e 14 do grupo B (13,9%) passaram a ser medicados com sirolimus entre a data do transplante e a da primeira consulta de Dermatologia.

DISCUSSÃO

Na unidade de transplantação renal do CHUC o sirolimus integrou regularmente os esquemas imunossupressores de manutenção pós-transplante entre 1998 e 2008, prática reduzida nos anos subsequentes. Dos motivos que levaram a esta descontinuação destacam-se o atraso na cicatrização da ferida operatória, função tardia do enxerto, mielossupressão, pneumonite, dislipidemia e proteinúria.^{2,4}

Atualmente o sirolimus é sobretudo utilizado nos esquemas imunossupressores de manutenção: i) nos casos em que há necessidade de substituir os inibidores da calcineurina, pela sua nefrotoxicidade; ii) após tratamento de distúrbio linfoproliferativo de células B pós-transplante; iii) após diagnóstico de cancro cutâneo, incluindo sarcoma de Kaposi.^{4,10}

Com este trabalho verificou-se, que cerca de um quarto dos doentes referenciados à Dermatologia, durante o período de uma década, foram diagnosticados com o primeiro CCNM. Este valor, apesar de semelhante àquele reportado por Garcia numa série de 289 transplantados renais em Espanha (25,2%), é muito superior ao detetado em dois estudos recentemente conduzidos em Lisboa – de 11,7% (48/410 transplantados renais) a 16% (20/127 transplantados renais).¹¹⁻¹³

A proporção de CEC diagnosticados foi praticamente igual à de CBC, o que denota uma inversão de risco em relação à população geral, em que os CBC são até 4 vezes mais comuns que os CEC.^{4,14}

Pudemos confirmar, retrospectivamente, a falta de benefício da utilização *ab initio* do sirolimus na prevenção primária de CCNM, em particular de CEC, apesar de maior tempo livre de doença, no grupo medicado com este fármaco.

A idade ao transplante é um fator independente de risco de CCNM em transplantados renais, sendo o risco tanto maior, quanto maior a idade. Estima-se que os transplantados de órgão sólido apresentem taxas de incidência de cancro semelhantes às da população geral, 20-30 anos mais velha.^{2,15} Como os doentes medicados com sirolimus eram, à data do transplante, significativamente mais novos que os restantes, quando calculámos o *hazard ratio* ajustado a esta variável, o efeito benéfico deste fármaco na sobrevivência livre de CEC deixou de se observar.

Estes dados estão de acordo com a evidência científica mais recente. Numa metanálise que incluiu dados de 5876 transplantados renais de 21 ensaios clínicos, a utilização de sirolimus reduziu globalmente em 56% o risco de CCNM. Mas tal como no nosso estudo, esta redução não foi evidente no subgrupo tratado *ab initio* com o fármaco. De acordo com a metanálise, apenas foi observado benefício nos transplantados submetidos ao *switch* de inibidores da calcineurina para sirolimus. A par da redução da incidência de CCNM, houve um aumento na mortalidade nos casos tratados com sirolimus,

sobretudo à custa de doença cardiovascular e de infeções.¹⁶

Os nossos resultados têm, ainda assim, de ser interpretados à luz das limitações inerentes a um estudo retrospectivo. Apenas foram incluídos os doentes com referência à Dermatologia e não toda a população transplantada renal. Ainda que o limiar para referência seja baixo, isto pode ter gerado um viés na seleção de doentes: aqueles com lesões de menores dimensões, indolentes (por exemplo, variantes superficiais de CBC, ou com formas *in situ* de CEC) e em áreas não fotoexpostas, podem não ter sido enviados precocemente à nossa consulta. Pelo contrário, os doentes com lesões de crescimento rápido, em áreas como face, pescoço e mãos poderão ter sido mais prontamente referenciados, resultando num “sobrediagnóstico” de formas clinicamente mais agressivas de CCNM.

Não foi possível avaliar regularmente o tempo de exposição aos diferentes esquemas imunossupressores. Apenas conseguimos comparar o esquema de manutenção inicial com aquele prescrito à data da primeira consulta de Dermatologia, tendo sido alterado em 26,6% dos doentes. Isto pode ter levado a erros no cálculo do risco de CCNM. Ainda assim, uma vez que no período pós-transplante precoce são necessárias doses mais elevadas dos fármacos e na maioria dos transplantados os fármacos do esquema de manutenção inicial foram mantidos ao longo do tempo, assumimos que este esquema é o mais importante na determinação de risco de CCNM.

Não conseguimos estudar o papel de outros fatores no cálculo ajustado do risco de CCNM, nomeadamente a influência do fotótipo, hábitos de exposição solar (ocupacional ou recreativa), história de outras neoplasias, presença de verugas virais.

Ainda não há consenso quanto às recomendações de *switch* para sirolimus ou outros inibidores mTOR com o intuito de reduzir a incidência CCNM.

Knoll *et al* estimaram que por cada 1000 transplantados convertidos para sirolimus e tratados por 2 anos, haveria menos 95 casos de CCNM e menos 23 casos de outros cancros, mas 10 mortes adicionais.¹⁶

Num extremo, tendo em conta a metanálise previamente referida, Sharif *et al* consideram pouco útil o *switch* para sirolimus com o objetivo de reduzir CCNM, por dois motivos: i) embora o cancro cutâneo seja aquele que é mais frequentemente diagnosticado em transplantados renais, a mortalidade atribuível a este é de apenas 3,2% e a maioria das mortes deve-se a melanoma (que corresponde a menos de 3% dos cancros cutâneos); ii) as taxas de descontinuação após *switch* para sirolimus (21,6%) são superiores às verificadas com a manutenção dos inibidores da calcineurina (9,6%).¹⁰

Esta é uma perspetiva de um nefrologista e com a qual não podemos concordar plenamente. Se considerarmos que, em última instância, o objetivo da terapêutica de substituição renal é melhorar não só a sobrevivência, mas também a qualidade de vida do doente, esta também deveria ser premissa aquando do tratamento do CCNM pós-transplante. Em transplantados renais os CEC tendem a ser mais frequentes que

Artigo Original

os CBC e pelo seu comportamento agressivo podem levar a doença metastática (nodal) em até 8% dos casos.⁴ Muitas destas lesões surgem em áreas expostas, têm crescimento rápido e a sua abordagem cirúrgica, quando possível, implica frequentemente excisões alargadas, frequentemente com necessidade de encerramento complexo e acarretando algum grau de desfiguração potencial.¹⁷ Muitos doentes necessitam de várias cirurgias, pelo alto risco de neoplasia subsequente, ao longo do período pós-transplante.¹⁸ Nas situações de doença não operável com necessidade de quimioterapia (sobretudo no caso de CEC) é expectável o agravamento da função renal.¹⁹ Ainda que estes fatores possam não reduzir a sobrevivência dos doentes, na maioria dos casos, terão um impacto considerável na qualidade de vida, pelo anteriormente exposto.

Numa posição menos extremada que Sharif, e sob o ponto de vista da oncogénese cutânea, Colegio *et al.* consideram que (a par de outras medidas como a redução da dose total de imunossuppressores, suspensão de inibidores da calcineurina ou da azatioprina, além de eventual quimioterapia com acitretina) o *switch* para sirolimus pode ser benéfico quando instituído precocemente nas seguintes situações: i) diagnóstico de primeiro CEC com pelo menos duas características de alto risco da *American Joint Committee Cancer*; ii) desenvolvimento de 5-10 CEC bem diferenciados por ano; iii) CEC recorrente; iv) CEC metastático ou com metástases em trânsito.²⁰

Em última instância, a utilização de sirolimus, não tendo intuito curativo, deve integrar uma abordagem multidisciplinar com intuito de reduzir a carga global de cancro (cutâneo), pesando a iatrogenia que daí possa advir.

CONCLUSÃO

Com este trabalho não foi possível demonstrar diferenças significativas na incidência de CCNM em geral ou de CBC em particular, entre doentes medicados inicialmente com diferentes esquemas imunossuppressores.

A maior sobrevivência livre de CEC no grupo medicado *ab initio* com sirolimus deveu-se sobretudo a menor idade à data de transplante.

Ainda está por definir qual o esquema imunossupressor ideal, isto é, aquele que consiga preservar a função do enxerto, seja seguro para o doente e reduza o risco de CCNM, além de outras neoplasias. Seria interessante, em estudos futuros, responder às seguintes questões: qual a melhor altura, antes do diagnóstico de 1º CCNM, para realizar o *switch* para inibidores mTOR, com menor iatrogenia? Quais os doentes que mais podem beneficiar com esta conversão, na redução do risco de CCNM?

Por outro lado, apesar de genericamente os transplantados renais saberem que incorrem um maior risco de CCNM, raramente adotam medidas de fotoproteção eficazes, como constataram Borges-Costa *et al.*²¹ São, por isso, necessários esforços no sentido de sensibilizar os profissionais que lidam diariamente com estes doentes e os próprios doentes, para estas neoplasias.

Em conclusão, a utilização de sirolimus em detrimento de outros imunossuppressores pode ser mais vantajosa na prevenção secundária de CEC e CCNM do que na prevenção primária, mas a sua utilização deve ser judiciosa, pela iatrogenia a que potencialmente se associa.

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 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.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERÊNCIAS

- Mahmud N, Klipa D, Ahsan N. Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I. *MAbs*. 2010; 2:148-56.
- Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3.
- Kuschal C, Thoms KM, Schubert S, Schäfer A, Boeckmann L, Schön MP, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*. 2012; 21:2-6.
- Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:263-79; quiz 80.
- Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012; 38:1622-30.
- Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, Elmets CA. Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients. *Arch Biochem Biophys*. 2011; 508:159-63.
- Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1317-23.
- Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 367:329-39.
- Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*. 2012; 12:1146-56.

- Sharif A. Sirolimus after kidney transplantation. *BMJ*. 2014; 349.
- Bernat Garcia J, Morales Suarez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardo L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Dermato-Venereol*. 2013; 93:422-7.
- Fernandes S, Carrelha AS, Marques Pinto G, Nolasco F, Barroso E, Cardoso J. Skin disease in liver and kidney transplant recipients referred to the Department of Dermatology and Venereology. *Acta Med Port*. 2013; 26:555-63.
- Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos *Acta Med Port*. 2013; 26:123-6.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med*. 2003; 348:1681-91.
- Otley CC, Cherkh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:783-90.
- Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura

- CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014; 349:g6679.
- Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013; 13:214-21.
- Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, Willemze R, et al. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation*. 2010; 89: 1231-8.
- Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal Failure Associated with Cancer and Its Treatment: An Update. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:151-61.
- Colegio OR, Hanlon A, Olasz EB, Carucci JA. Sirolimus reduces cutaneous squamous cell carcinomas in transplantation recipients. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3297-8.
- Borges-Costa J, Travassos AR, Vasconcelos P, Guerra J, Santana A, Weigert A, Sacramento Marques M. Conhecimento sobre cancro de pele e hábitos de fotoproteção em transplantados: estudo descritivo de 127 doentes com transplante renal. *Rev. Soc Port Dermatol Venereol*. 2012; 70.

Artigo Original

3º FÓRUM IMUNOLOGIA JANSSEN

19 // 20 maio '17

Avaliação Psicológica em Doentes com Rosácea: Um Estudo de Caso-Controlo com *Symptom Checklist* -90 - Revised

Rui Tavares-Bello¹, Nuno Torres²

¹Dermatology Service, Hospital Militar de Belém. Presently, Unidade de Dermatologia do Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Portugal

²Clinical Psychologist, Doctorate in the Centre for Psychoanalytic Studies, University of Essex, UK. Presently, William James Center for Research, Instituto Superior de Psicologia Aplicada (ISPA), Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: A rosácea, uma prevalente dermatose facial crónica, é classicamente considerada uma “psicodermatose” já que factores psicológicos são determinantes no seu desencadeamento ou evolução. Os doentes padecendo de rosácea foram descritos como imaturos, ansiosos, com reduzida auto-estima, com sentimentos de vergonha ou culpa, ou como “psiconeuróticos”, com configurações histéricas ou obsessivo-compulsivas. **Objectivo:** Neste estudo foi investigado o distress psicopatológico de doentes com rosácea, comparados com um grupo de dermatopatias sofrendo de dermatoses agudas, acidentais, não conspícuas. Um objectivo adicional foi o de avaliar a influência determinada pelos dados demográficos e características clínicas sobre os resultados finais. **Material e Métodos:** Os participantes foram 53 doentes com rosácea e 190 outros dermatopatias, com idades compreendidas entre os 18 e os 72 anos foram recrutados numa consulta externa hospitalar de Dermatologia. A rosácea foi clinicamente avaliada e classificada bem como registada a duração da doença. Foi aplicado a todos os doentes o questionário de auto-resposta SCL-90-R para avaliar o distress psicológico e registar as queixas emocionais e psico-vegetativas. **Resultados:** As análises estatísticas revelaram uma efectiva influência independente das variáveis rosácea, género, nível escolar/educacional e da Interação rosácea/género nas variáveis psicométricas. Os doentes com Rosácea revelaram valores superiores aos da população do grupo controlo nas dimensões sensibilidade interpessoal ($F[1,241]=3,57, p<0,01$). No que concerne às diferenças entre géneros, as doentes com rosácea registaram valores superiores aos dos da população controlo nas dimensões ansiedade, depressão, sensibilidade interpessoal, obsessões e compulsões, ideação paranóide e somatização, ao contrário dos doentes do género masculino em que tal apenas se verificou na sensibilidade interpessoal. No que se refere aos efeitos da duração da doença, os doentes com rosácea com mais de 1 ano de duração registaram scores significativamente mais elevados de ideação paranóide do que os doentes com durações de doença inferiores a um ano ($F[2,52]=3,79, p<0,05$). **Conclusões:** Os doentes sofrendo de rosácea – em contraste com outros doentes com outras dermatoses – revelam um distress psicossocial significativo, o qual não se correlaciona no entanto com o sub-tipo clínico da dermatose.

PALAVRAS-CHAVE – Psicometria; Rosácea/psicologia; Stress Psicológico.

Psychological Evaluation in Rosacea Patients: A Case-Control Study using *Symptom Checklist* -90 - Revised

ABSTRACT – Background: Rosacea, a prevalent chronic facial skin condition, is classically referred to as a “psychodermatosis”, in that psychological factors are relevant both in its initiation and course. Rosacea patients have been described as immature, anxious, with diminished self-esteem and with feelings of guilt and shame, or as psychoneurotic, with hysterical or obsessive compulsive configurations. **Objective:** In this study we investigated the psychopathological distress experienced by rosacea patients, as compared to a group of dermatological patients suffering from acute, non-conspicuous, accidental dermatoses. One additional purpose was to assess the influence that demographic features and clinical factors had on final results. **Patients/Methods:** A total of 243 patients with rosacea, aged from 18 to 72 years’ old were enrolled from an outpatient dermatology clinic in a hospital setting. Rosacea was objectively rated and disease duration recorded. The SCL-90 (R) was used to assess participants psychological distress and to record

Correspondência: Rui Carlos Tavares-Bello, MD
Av. António Augusto Aguiar, 24 – 8º Dto
1050-016 Lisboa, Portugal
E-mail: dermoclinica@netcabo.pt

Recebido/Received
29 Janeiro/29 January 2016
Aceite/Accepted
1 Abril/1 April 2016

Artigo Original

Artigo Original

emotional and psycho vegetative complaints. **Results:** Statistical analysis revealed a definite independent influence of the variables rosacea, gender, school level, and also of the interaction rosacea/gender on the psychometrical variables. Rosacea patients scored higher than controls with respect to interpersonal sensitivity ($F[1,241]=3.57, p<0.01$). Concerning gender differences, female patients scored always higher than controls in anxiety, depression, interpersonal sensitivity, obsession-compulsion, paranoid ideation and somatization, whereas male patients did so only for interpersonal sensitivity. As to the effects of disease duration, rosacea patients' for more than one year revealed significantly higher scores of paranoid ideation than patients' with less than one year duration ($F[2,52]=3.79, p<0.05$). **Conclusions:** Patients suffering from rosacea – as opposed to other dermatoses – do experience significant psychosocial distress, which was nevertheless found to be unrelated to disease clinical sub-type.

KEY-WORDS – Psychometrics; Rosacea/psychology; Psychometrics; Stress, Psychological.

INTRODUCTION

Rosacea is a prevalent chronic inflammatory skin disorder that involves primarily the convex areas of the face. Often called “the curse of the Celts”, rosacea in fact is more common, though not exclusive, in fair-skinned people and in women, although men seem to be more severely affected. The onset is usually in the 3rd or 4th decades of life and the peak incidence is around 40/50 years of age.¹⁻⁴

Several clinical signs and symptoms (facial flushing, persistent erythema, telangiectasia, papules, pustules, tissue hypertrophy, ocular complaints and skin sensitivity...) do occur in several combinations and grades of severity although in the majority of patients a particular presentation usually dominates the clinical appearance.⁵ Accordingly, the condition has been classified on clinical grounds, into four major sub-types: 1) erythemato-telangiectatic; 2) papulo-pustular; 3) phymatous and 4) ocular rosacea⁴ (Fig.s 1-5).

Often both patients and non-dermatologist physicians underestimate the condition, taking it as a merely cosmetic concern or, otherwise, view it just as minor psychological ailment. In fact, blushing – the most peculiar and the most human of all expressions⁶ – has been usually regarded as a hallmark of



Figure 1 - Erythemato-telangiectatic rosacea.



Figure 2 - Erythemato-telangiectatic rosacea.



Figure 3 - Papulo-pustular rosacea.

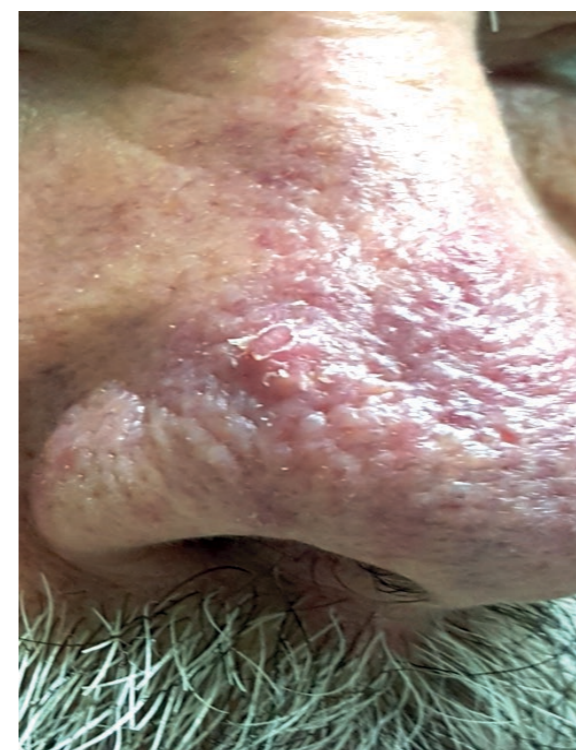


Figure 4 - Phymatous rosacea.

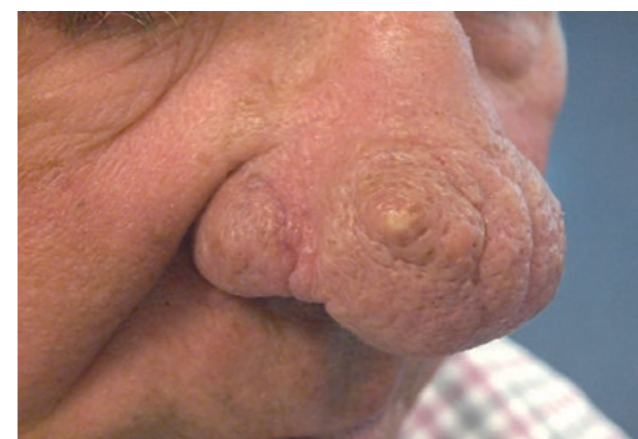


Figure 5 - Phymatous rosacea.

embarrassment,⁷ but the red face with hypertrophied nose is also viewed as a sign of excessive alcohol consumption.⁵ Moreover, the disorder conveys patients a disgraceful appearance, which, along with the resulting sense of shame and social inadequacy portend important repercussion in their daily lives.⁸

Psychological factors are relevant both in the initiation and course of rosacea. In fact, for the last century, both social and emotional impact, diminished self-esteem and psychiatric comorbidities have been reported to occur in these patients.⁹⁻¹² They have been described as immature, anxious, with diminished self-esteem and feelings of guilt and shame,^{13,14} or as

psychoneurotic, with hysterical or obsessive-compulsive configurations.¹⁵

In the present study we intended to explore and draw conclusions on the psychopathologic distress experienced by Portuguese rosacea patients as compared to a group of dermatological patients suffering from acute, non-conspicuous, accidental dermatoses.

METHODS

Sample/Population: Were enrolled 53 rosacea (ROS) patients from an outpatient dermatology clinic in a public hospital setting, in Lisbon. Their ages ranged from 18 to 72 years old (mean age was 35.8 years and standard deviation of 16.1 years). A control group with 190 patients were also included, that suffered from acute, accidental, non-conspicuous dermatoses (as opposed to long lasting, constitutional dermatoses or those that affect normally exposed parts of the skin like the face, hands or the neck area or otherwise areas with important psychological impact such as the hands or genitalia). Examples of those that were included in the control group: tinea versicolor, tinea pedis, superficial bacterial, fungal and viral infections, contact dermatitis, toenail dystrophies, pityriasis rosea, mild scalp seborrheic dermatitis...).

Procedure: Participants were randomly picked from our Clinic nosological database and asked to participate in the study. Demographic features (gender, age, marital status and educational level) and clinical data (disease duration and clinical classification) were controlled. Of the 53 ROS patients, the sub-types erythemato-telangiectatic and papulopustular variants clearly predominated, with 20 and 25 patients, respectively. The phymatous variant was present only in 8 cases. Ocular rosacea was diagnosed in 10 patients, but never an isolated finding and, therefore, it was not considered as a distinct subgroup for analysis.

Instrument: The measuring tool was the Symptom Checklist - 90 (R) (SCL-90 (R)),¹⁶ namely the Portuguese version.¹⁷ SCL-90 (R) is a multidimensional self-report symptom inventory designed to evaluate psychological distress and to record emotional and psychovegetative complaints. Its relevance has been proven in psychiatric and nonpsychiatric patients as well as in normal, non-emotionally disturbed individuals. It is a 90-item questionnaire that includes the following 9 subscales: somatization (12 items); obsessive-compulsive (10 items); interpersonal sensitivity (9 items); depression (13 items); anxiety (10 items); anger/hostility (6 items); phobic anxiety (7 items); paranoid ideation (6 items) and psychoticism (10 items). Subjects respond to each of the 90 statements on a five-point Likert scale, ranging from “not at all” (scored as 0) to “extremely” (scored 4). The final score of each subscale is the mean of the corresponding subscale items.

Statistical analyses were performed by the program SPSS version 11.0. Demographic differences were analysed by One-Way Analysis of variance (ANOVA); all the other analyses with categorical independent variables were performed using Multivariate Analysis of Covariance (Mancova); the analyses with ordinal independent variables were performed using Spearman's non-parametric correlation methods.

RESULTS

Age differences were not significant ($F [1, 241]= 3.18, p=0.08$) between the rosacea group ($M=35.6, SD=16.1$) and the control group ($M=30.8, SD=18.5$). The same does not apply however to the other demographic variables, with women overrepresented ($F [1, 241]= 9.16, p=0.003$) in the study group (64%) and underrepresented in the control group (41%), and also with a significant difference found between the 2 groups in the variable educational level ($F [1, 241]=14.48, p<0.001$), with ROS patients having higher school level ($M=12.5, SD=3.9$) than controls ($M=10.3, SD=3.6$). Multivariate analyses of covariance (ROS and gender as independent and SCL-90[®] subscales as dependent variables) were performed. Pillai's and Wilks' Lambda tests allowed to see that there were significant effects of the independent variables in the psychometric variables (Table 1).

Univariate effects tests failed to demonstrate significant differences in the psychometric variables between the rosacea and control patients, except for *interpersonal sensitivity*. In fact, ROS patients scored significantly higher than controls in this sub scale (Table 2). As far as gender is concerned, no significant difference could be found between males and females in the SCL-90[®] scores, except for a marginally significant ($F [1,238] = 3.29, P=0.07$), higher depression score in males ($M=0.87, SD=0.67$), as compared to females ($F=0.84, SD=0.61$).

Significant two-way interaction effects between gender and rosacea were however found in the sub scales *anxiety* ($F [1,238] = 4.77, p=0.03$), *depression* ($F [1,238]=8.97, p=0.003$), *interpersonal sensitivity* ($F [1,238]=5.25, p=0.02$), *obsessive-compulsive* ($F [1,238]=13.64, p<0.001$), *paranoid*

Table 1 - Effects of Rosacea, gender, Educational level and of Interaction between Rosacea and Gender on SCL-90 scale scores, using "Mancova Multivariate Test".

Effect	Pillai's Trace F	Sig.	Observed Power
Rosacea	4.002	0.000	0.995
Gender	2.077	0.033	0.863
Rosacea* Gender	1.984	0.042	0.844
School level	4.312	0.000	0.997

ideation ($F [1,238]=5.19, p=0.02$) and, lastly, *somatization* ($F[1,238]= 9.89, p=0.002$).

These interaction effects showed that female ROS patients scored higher than males, as opposed to the control group, where males clearly outscored females. It was also clear that while female ROS patients scored always higher than female controls, the very opposite was seen in the male population who, except for *interpersonal sensitivity*, scored always lower than their male counterpart controls.

Clinical classification, gender and psychometric variables, using both a One-Way Analysis of variance between gender and clinical sub-types ($F[1,52]=0.66, p=0.42$) and Spearman's non-parametric correlations between clinical sub-types and the psychometric variables, both failed to show

Table 2 - SCL-90 scores of rosacea and control patients

		Mean	St error	Significance
ANXIETY	0-Control	0.86	0.05	
	1-Rosacea	0.83	0.09	
DEPRESSION	0-Control	0.88	0.05	
	1-Rosacea	0.77	0.09	
PHOBIC ANXIETY	0-Control	0.49	0.04	
	1-Rosacea	0.49	0.08	
HOSTILITY	0-Control	0.88	0.05	
	1-Rosacea	0.91	0.10	
INTERPERSONAL SENSITIVITY	0-Control	0.82	0.05	**
	1-Rosacea	1.10	0.09	
OBSESSIVE-COMPULSIVE	0-Control	1.07	0.05	
	1-Rosacea	1.02	0.09	
PARANOID IDEATION	0-Control	0.88	0.05	
	1-Rosacea	0.99	0.09	
PSYCHOTICISM	0-Control	0.56	0.04	
	1-Rosacea	0.57	0.08	
SOMATIZATION	0-Control	0.82	0.04	
	1-Rosacea	0.79	0.08	

** $P<=0.01$

Table 3 - Effects of age, rosacea's duration, gender and of interaction between rosacea's duration and gender on SCL-90 scale scores using "Mancova Multivariate Test".

Effect	Pillai's Trace F	Sig.	Observed Power
Age	4.26	0.00	0.99
Duration	1.13	0.34	0.71
Gender	1.87	0.09	0.73
Duration X Gender	0.53	0.94	0.33

significant differences (Table 3). Concerning disease duration, a multivariate analysis of covariance was performed with the SCL-90[®] subscales as dependent variables, disease duration

(3 levels: <1Y; 1-5Y and >5Y) and gender as independent ones and age as co-variable. No effects reached the level of significance. However, univariate tests revealed significance ($F[2,52]=3.79, p=0.03$) of disease duration in *paranoid ideation* (Table 4), where scores were shown to be much higher in patients suffering from the condition for more than one year and slightly decreasing in the longer lasting disease (>5Y), particularly among males (Fig. 6).

DISCUSSION

The precise elucidation on the exact aetiology of rosacea (ROS) is yet to be made. Although successively attributed to genetic, behavioural, psychogenic, climatic, nutritional, infectious and immunological factors,¹⁸⁻²¹ evidence has accumulated that underneath the diverse clinical settings, there are always vascular abnormalities, as such strengthening Unna's original view point of rosacea being basically a vascular disorder.^{22,23} In fact, a basic microcirculatory disturbance of the facial angular veins (involved in a direct brain cooling mechanism)^{23,24} has been said to play a pivotal role. Additionally,

Table 4 - SCL-90 scores according to disease's duration¹

Dependent Variable	Duration	Mean	Std. Deviation	Significance
ANXIETY	1.00	0.60	0.45	
	2.00	0.97	0.51	
	3.00	0.75	0.46	
DEPRESS	1.00	0.42	0.46	
	2.00	0.90	0.70	
	3.00	0.74	0.56	
FOBANXI	1.00	0.26	0.28	
	2.00	0.53	0.54	
	3.00	0.52	0.58	
HOSTILIT	1.00	0.58	0.49	
	2.00	1.16	0.83	
	3.00	0.75	0.56	
INTSENSE	1.00	0.76	0.24	
	2.00	1.23	0.64	
	3.00	1.06	0.63	
OBCOMP	1.00	0.60	0.46	
	2.00	1.07	0.67	
	3.00	1.08	0.60	
PARANIDE	1.00	0.64	0.32	*
	2.00	1.16	0.48	
	3.00	0.91	0.48	
PSYCHOTI	1.00	0.47	0.44	
	2.00	0.65	0.43	
	3.00	0.51	0.48	
SOMATIZA	1.00	0.57	0.53	
	2.00	0.92	0.58	
	3.00	0.73	0.47	

* $P<=0.05$

¹ three levels scored as: 1-less than one year; 2-one to five years and 3-more than five years

Artigo Original

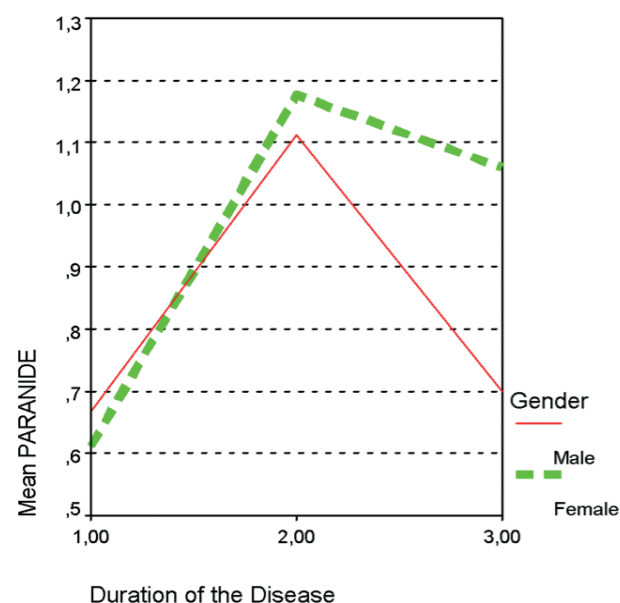


Figure 6 - Means of paranoid ideation in three stages of rosacea's duration and by gender; Three levels scored as: 1 - less than one year; 2 - one to five years and; 3 - more than five years.

association with migraine and with vasodilator substances (alcohol, foods...)²⁵-²⁸ and life circumstances (menopause...) are frequently observed in clinical practice. On investigative grounds, it has been shown that the potent vasodilator substance P is increased in the serum and it is over expressed in the perivascular neural network of the affected skin.²⁹,³⁰ Other neural peptides - VIP and CRH - are probably involved as well in the neural vasodilatory and pro inflammatory background of rosacea.³¹-³³ In short, it is believed that whatever the nature of the stimulus - emotional, environmental, microbiological, immunological...- frequent and repeated blushing may lead, on the long term, to a permanent loss of the skin vascular tone, as such resulting in erythema and oedema of the tissues,³⁴ further aggravated by actinic damage of the dermal connective tissue and the ensuing loss of supportive strength to the vasculature walls.³⁵

The way these classic and new pathogenic data (namely on the role of the disturbed innate immunity and systemic cardiovascular comorbidities)³⁶-³⁹ relate with the clinical evidence on rosacea patients' personality and psychism is a matter still under debate and investigation. The fact remains that ROS patients are usually said to be anxious or phobic, with obsessive traits or disorder and, accordingly, their lives are compromised by self-consciousness, social anxiety and avoidance.¹⁷, ⁴⁰

The present study is a hospital-based comparative one, encompassing 53 adult rosacea patients and 190 control subjects with other skin diseases. The operational tool was the SCL-90®, a widely used multidimensional self-report inventory, designed to detect and quantify different aspects of psychopathology. Statistical analysis allowed detecting definite effects of the variables rosacea, gender, educational level and the

interaction rosacea/gender in the psychometric dependent variables (SCL-90® subscales). Overall, the ROS group of patients scored significantly higher than controls with respect to *interpersonal sensitivity*, a dimension that normally denotes feelings of personal inadequacy and inferiority, mixed with feelings of being criticized by others. However, when isolated and discriminated for gender and for the presence/absence of rosacea, data clearly demonstrated much higher scoring among ROS female patients as far as *anxiety*, *depression*, *interpersonal sensitivity*, *obsessive-compulsive*, *paranoid ideation* and *somatization*. The influence of gender was also evident in the fact that female ROS patients scored always higher than their control counterparts, in contrast with the ROS male patients that, somewhat surprisingly, - except for personal sensitivity - scored lower than the male controls. Also of note, the different clinical subtypes of ROS showed no significant difference in what concerns the effect on psychometric values.

Although still a small population and merely correlational data, these results do confirm those previously reported in that ROS, as well as chronic dermatologic disorders, portend serious psychological and social repercussions to the individual.⁴¹,⁴² The psychometric sub scale *interpersonal sensitivity* clearly underlines that fact. Also noteworthy we found gender differences that underline - in a mostly urban, middle class population - the strong impact skin and looks have in females' self-image and esteem and social interactions. Bearing in mind the chronicity and visibility of rosacea, it is thus hypothetically conceivable that most patients gradually become self-conscious of their ailment, in an extent that may both interfere with social interactions and, as such, possibly reinforcing disease pathomechanisms via generated autonomic responses that may further increase facial erythema,⁴³ skin inflammation and, possibly, systemic comorbidities. These complex chains of events would ultimately result on positive self-perpetuating feedback mechanisms that ultimately would result in an endless, vicious circle.

CONCLUSIONS

Definite effects were detected of the variables rosacea, gender, educational level and the interaction rosacea/gender in the psychometric variables. As a whole, the rosacea group scored significantly higher than controls with respect to *interpersonal sensitivity*, which denotes feelings of inferiority, personal inadequacy and of being criticized by others. This is particularly so in the female gender, with male patients seemingly somewhat more protected concerning these psychometric scale variables. Finally, it clearly deserves to be mentioned the lack of significance between ROS clinical subtype and *psychopathology*, as such underlining the subjective and individually based character of psychological suffering in this setting.

Surely deserving further investigation, it is our goal to extend this sample in order to both further investigate these trends and explore these demographic correlations. One interesting approach would be to compare these data with those collected from other chronic facial dermatoses such as acne.

Notwithstanding, a complementary approach that may be interesting to explore would be to correlate these data with QoL measurements including both a specific rosacea (ROSAQoL)⁴⁴ and a specialist Quality of Life instrument (DLQI).

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. Plewig G, Kligman AM. Rosacea. In: Plewig G, Kligman AM, editors. Acne and Rosacea. Berlin: Springer Verlag; 2000. p.456-67.
2. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta Dermatol Venereol.1989; 69: 419-23.
3. Drake L. Survey maps typical progression from rosacea's first appearance. Rosacea Revi.1995:2.
4. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the national Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002; 46:584-7.
5. Powell C: Rosacea. N Engl J Med, 2005; 352:793-803.
6. Darwin C. The expression of the emotions in man and animals (1872). In: Porter DM, Graham PW, editors New York: Penguin Books: 1993.p. 364-93.
7. Buss AH. Self-consciousness and Social Anxiety. San Francisco: Freeman; 1980.
8. Drott C, Claes G, Olsson-Rex L, Dalman P, Fahlén T, Göthberg G. Successful treatment of facial blushing by endoscopic transthoracic sympathectomy. Br J Dermatol. 1998; 138:639-43.
9. Sowinska-Gługiewicz I, Ratajczak-Stefanska V, Maleszka R. Role of psychological factors in course of the rosacea. Roczn Akad Med Białymst. 2005; 50Suppl 1:49-53.
10. Klaber R, Wittkover E. The pathogenesis of rosacea. Br J Dermatol Syphil. 1939; 2: 501-19.
11. Sobyte P. Aetiology and pathogenesis of rosacea. Acta Dermatol Venereol, 1950; 30:137-58.
12. Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY, Camacho FT, Shew KR, Bouloc A, et al. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. Int J Dermatol. 2006; 45:111-5.
13. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National

Artigo Original

Hospital Ambulatory Care Survey-Outpatient Department data collected by the US National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. Br J Dermatol, 2005; 153:1176-81.

14. Cormia FE. Basic concepts in the production and management of the psychosomatic dermatoses-II. Br J Dermatol. 1951; 63:129-51.
15. Panconesi E. Psychosomatic Dermatology. In: Panconesi E, editors. Clinics in Dermatology Stress and Skin Diseases: Psychosomatic Dermatology. Philadelphia: JB Lippincott; 1984.p.131-3.
16. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: An Outpatient Psychiatric Rating Scale - Preliminary Report. Psychopharmacol Bull. 1973; 9:13-28.
17. Baptista A. A génese da perturbação de pânico: A importância dos factores familiares e ambientais durante a infância e a adolescência. [Dissertação de doutoramento,]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 1993.
18. Koblenzer CS. Flushing reactions and rosacea. In: Koblenzer CS, editor. Psychocutaneous Disease. Orlando: Grune and Stratton; 1987.p. 230-7.
19. Grosshans E. Bilan des notions étiologiques actuelles de la rosacée. J Agregés. 1977; 10:427-33.
20. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea. Br J Dermatol. 1968; 80:170-7.
21. Rebora A. Rosacea. J Invest Dermatol. 1987; 88(Suppl 3):569-605.
22. Wilkin JK. Rosacea: a review. Int J Dermatol. 1983; 22:393-400.
23. Wilkin JK. Rosacea: pathophysiology and treatment. Arch Dermatol. 1984; 130:359-62.
24. Brinnet H, Friedel J, Caputa M, Cabanac M, Grosshans E. Rosacea: disturbed defense against brain overheating. Arch Dermatol Res. 1989; 281:66-72.
25. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea. A population-based study within the United Kingdom. J Am Acad Dermatol, 2013; 69:399-406.
26. Caputa M, Perrin G, Cabanac M. Ecoulement sanguine réversible dans la veine ophtalmique: mécanisme de refroidissement sélectif du cerveau humain. CR Acad Sci. 1978; 287:1011-4.
27. Wilkin JK. Heat, not caffeine, induces flushing in erythematotelangiectatic rosacea. J Invest Dermatol 1979; 73:310-2.
28. Wilkin JK. Quantitative assessment of alcohol-provoked flushing. Arch Dermatol. 1986; 122:63-5.
29. Kurkmoglu N, Alaybeyi F. Substance P immunoreactivity in rosacea. J Am Acad Dermatol. 1991; 25:725-6.
30. Powell FC, Corbally N, Powell D. Substance P and rosacea. J Am Acad Dermatol. 1993; 28:132-3.
31. Wollina U. Rhinophyma-unusual expression of simple-type keratins and S 100 A in sebocytes and abundance of VIP-receptor-positive dermal cells. Histol Histopathol. 1996; 11:111-5.

32. Fimmel S, Schnitger A, Glass E, Zouboulis CC. Keratinocyte- and sebocyte-derived factors modify UVB activity on endothelial cells: a possible mechanism for the development of vascular changes in rosacea. *J Invest Dermatol Res.* 2004; 122:A3.
33. Zouboulis CC. Acne vulgaris and rosacea. In: Grans-tein RD, Luger T, editor. *Neuroimmunology of the Skin. Basic Science to Clinical Practice.* Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 225-32.
34. Wilkin JK, Josephs JA. Infrared photographic studies of rosacea. *Arch Dermatol.* 1980; 116:676-8.
35. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol.* 1969; 100:683-91.
36. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007; 13:975-80.
37. Bevins CL, Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med.* 2007; 13:904-6.
38. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1165-9.
39. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen YD, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:249-53.
40. Cotterill JA. Rosácea y enrojecimiento facial, hiperhidrosis. In: Grimalt F, Cotterill JA, editors. *Dermatologia y Psiquiatria – Historias Clínicas Comentadas.* Madrid: Biblioteca Aula Medica; 2002. p. 239-44.
41. Finlay AY, Ryan TJ. Disability and handicap in dermatology. *Int J Dermatol.* 1996; 35:305-11.
42. Jowett S, Ryan T. Skin disease and handicap: An analysis of the impact of skin conditions. *Soc Sci Med.* 1985; 20:425-9.
43. Bar LH, Kuypers BR. Behaviour therapy in dermatologic practice. *Br J Dermatol.* 1973; 88:591-8.
44. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:213-21.

Análise da Estatística Nosológica Nacional 2009-2013. Grupo Português de Dermatologia Pediátrica

Eduarda Osório Ferreira

Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal
Grupo Português de Dermatologia Pediátrica/Pediatric Dermatology Portuguese Group

RESUMO – O Grupo Português de Dermatologia Pediátrica elaborou uma análise da estatística nosológica nacional no período de 2009 a 2013, baseada nos dados compilados de 12 centros a nível nacional. Foram estudados dados referentes a 22.354 primeiras consultas. Os eczemas foram o grupo de doenças mais frequentemente observado - 5.104 pacientes (22,3%), seguido dos nevos - 4.678 (20,4%), infecções - 4.651 (20,3%), doenças das faneras - 2.770 (12,1%), doenças vasculares - 1.066 (4,7%), e doenças da pigmentação - 1.033 (4,5%). Foi ainda feita uma análise comparativa entre a estatística actual e aquela realizada pelo Grupo há 10 anos. Este tipo de estudos parece-nos importante porque permite conhecer a realidade nacional relativamente à prevalência das doenças cutâneas da infância, eventuais variações ao longo dos anos e estabelecer comparações com estudos realizados noutros países. Finalmente, poderão ajudar a melhorar a medicina preventiva.

PALAVRAS-CHAVE – Criança; Doenças da Pele/estatística e dados numéricos; Portugal.

National Pediatric Dermatology Nosologic Statistics Analysis 2009-2013. Pediatric Dermatology Portuguese Group

ABSTRACT – The Pediatric Dermatology Portuguese Group performed a survey of the national nosologic statistic of the years 2009-2013, collecting data from 12 national hospitals with a consultation of pediatric dermatology. A total of 22,354 patients were studied. Eczemas were the most common diseases, with 5,104 patients (22.3%), followed by nevi - 4,678 (20.4%), infections - 4,651 (20.3%), adnexal diseases - 2,770 (12.1%), vascular diseases - 1,066 (4.7%) and pigmentary disorders - 1,033 (4.5%). Furthermore, a comparative analysis was performed with nosologic statistics from ten years ago. In our opinion these studies are important since they allow us to know the national prevalence of pediatric cutaneous diseases, their evolution and aid us in establishing comparison with studies from other countries. Finally, they may help to improve preventive medicine.

KEY-WORDS – Child; Portugal; Skin Diseases/statistics and numerical data.

INTRODUÇÃO

O Grupo Português de Dermatologia Pediátrica (GPDP) propôs-se elaborar uma análise retrospectiva da estatística nosológica nacional no período de 2009 a 2013, baseada nos dados compilados de 12 centros a nível nacional onde existia, à data, uma consulta organizada da subespecialidade de Dermatologia Pediátrica: Hospital de Braga, Hospital Curry Cabral (Centro Hospitalar Lisboa Central), Hospital

Santa Maria (Centro Hospitalar Lisboa Norte), Centro Médico-Cirúrgico de Lisboa, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Geral de Santo António (Centro Hospitalar do Porto), Centro Hospitalar de S. João, Hospital Egas Moniz, (Centro Hospitalar Lisboa Ocidental), Hospital de Faro (Centro Hospitalar do Algarve), Hospital Distrital da Figueira da Foz, Hospital Distrital de Santarém, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia /Espinho.

Correspondência: Eduarda Osório Ferreira
Grupo Português de Dermatologia Pediátrica
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes - 4434 -502 Vila Nova de Gaia, Portugal
E-mail: eduardaosorioferreira@gmail.com

Recebido/Received
28 Fevereiro/28 February 2016
Aceite/Accepted
1 Maio/1 May 2016

Dermatologia Pediátrica

Foi ainda feita uma análise comparativa entre a estatística actual e aquela realizada pelo Grupo há 10 anos, relativa ao período de 1998-2003, apresentada pela Dra. Maria João Rodrigo em nome do GPDP, no Congresso Nacional da SPDV, em Novembro de 2003.

MATERIAL E MÉTODOS

O grupo dispõe de uma base de dados em formato Excel onde é feito o registo de todas as patologias que motivam uma primeira consulta, divididas por grandes grupos nosológicos.

Na análise foram incluídos todos os pacientes com idade inferior a 16 anos referenciados à consulta de Dermatologia Pediátrica desde 1 de Janeiro de 2009 a 31 de Dezembro de 2013.

O diagnóstico foi estabelecido com base em critérios standardizados de diagnóstico clínico e, quando necessário, apoiado por estudos laboratoriais, testes cutâneos e/ou exames histopatológicos.

Os grandes grupos nosológicos analisados neste estudo foram: eczemas, nevos, infecções cutâneas, doenças das faneras e vasculares, alterações da pigmentação, genodermatoses, prurigos e doenças eritemato-papulo-descamativas.

RESULTADOS

Neste período de cinco anos foi possível reunir os dados referentes a 22.354 primeiras consultas, correspondendo a 22.878 patologias.

Os eczemas foram o grupo de doenças mais frequentemente observado - 5.104 pacientes (22,3%), seguido dos nevos - 4.678 (20,4%), infecções - 4.651 (20,3%), doenças das faneras - 2.770 (12,1%), doenças vasculares - 1.066 (4,7%) e doenças da pigmentação - 1.033 (4,5%). Comparativamente, as genodermatoses - 591 pacientes (2,6%), os prurigos - 524 (2,3%) e as doenças eritematodermáticas - 496 (2,2%) tiveram uma incidência reduzida. Outros grupos nosológicos (correspondentes a 1.212 pacientes) - mastocitoses, urticárias, eritemas, reacções adversas a fármacos, doenças da hipoderme, doenças causadas por agentes físicos, doenças bolhosas, doenças das mucosas, doenças das células de Langerhans/macrófagos, anomalias do desenvolvimento, doenças metabólicas/endócrinas e reumatológicas/multissistémicas -, quando considerados individualmente, tiveram uma frequência igual ou inferior a 0,5%.

À data da consulta, 753 pacientes (3,3%) não apresentavam qualquer doença cutânea. (Fig.1)

Analisando os grupos nosológicos individualmente, verificamos que no dos eczemas o subgrupo mais frequente foi o do eczema atópico, com 3.214 pacientes (63%), seguido do eczema seborreico com 658 (12,9%). Outras formas de doença neste grupo incluíram a pitiríase alba - 336 doentes (6,6%), o eczema de contacto - 306 (6%), o eczema desidrótico - 116 (2,3%), o eczema numular - 95 (1,9%), a dermatose plantar juvenil - 94 (1,8%) e a dermite perioral

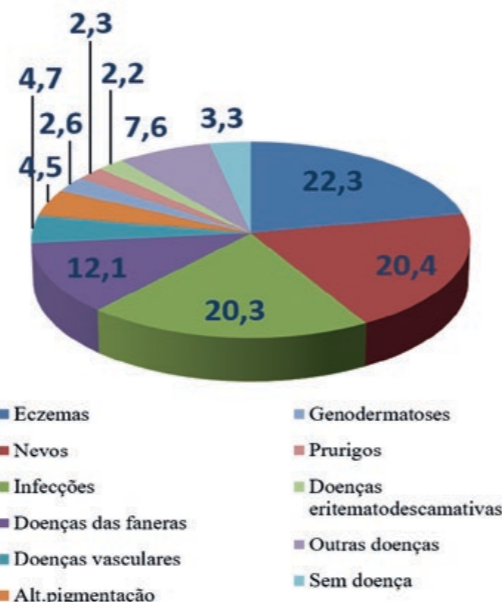


Figura 1 - Distribuição percentual dos grandes grupos nosológicos.

- 47 (0,9%). Em 238 pacientes (4,6%) observaram-se outras manifestações de eczema/dermite.

Quanto aos nevos predominaram os melanocíticos - 4.324 (92,4%), quando comparados com os epidérmicos - 354 (7,6%). Os nevos melanocíticos adquiridos - 2158 (49,9%), foram observados num nº superior ao dos nevos congénitos - 1.884 (43,6%), o mesmo se passando com os nevos epidérmicos verrucosos - 186 (52,5%), quando comparados com os nevos sebáceos - 154 (43,5%). Outros tipos de nevos melanocíticos foram observados em 282 pacientes (6,5%) e outros tipos de nevos epidérmicos em 14 (4%).

No grupo das doenças infecciosas predominaram largamente aquelas provocadas por vírus - 3.067 (65,9%), seguidas, por ordem decrescente, as infecções por fungos - 1.154 (24,8%), parasitas - 250 (5,4%) e bactérias - 179 (3,8%). Outros agentes foram diagnosticados em 0,1%.

Das viroses observadas, 1.600 doentes (52,2%) tinham moluscos contagiosos, 1.394 (45,5%) verrugas e 37 (1,2%) infecções do grupo herpes. Outras viroses foram diagnosticadas em 36 pacientes (1,1%).

Das infecções fúngicas, em 901 pacientes (78,1%) foram diagnosticadas tinhas. Destas, 595 (66%) eram tinhas do couro cabeludo, 84 (9,3%) da pele glabra, 82 (9,1%) dos pés, 77 (8,5%) das unhas, 29 (3,2%) da face, 14 (1,6%) eram tinhas incógnitas e, em 10 doentes cada (2,2%), tinha crural e das mãos.

Outras formas de infecção por fungos - 253 doentes (21,9%) incluíram a pitiríase versicolor em 165 pacientes (14,3% das infecções fúngicas totais), as candidíases em 77 (6,7%), a onicomicose não-dermatofítica em 8 (0,7%), outras em 3 (0,3%).

A parasitose dominante foi a escabiose - em 212 pacientes (84,8%), seguida da pediculose em 29 (11,6%);

Dermatologia Pediátrica

outras parasitoses foram diagnosticadas em 9 (3,6%).

Finalmente, as piодermite foram identificadas em 165 doentes (92,2%) das infecções provocadas por bactérias e as corinebacterioses em 10 (5,6%); outras infecções bacterianas foram diagnosticadas em 4 (2,2%).

As doenças da glândula sebácea foram aquelas mais frequentemente observadas no grupo da patologia das faneras - 1755 pacientes (63,4%), seguidas das doenças das unhas - 466 (16,8%), do cabelo/pêlo - 430 (15,5%) e da glândula sudorípara - 119 (4,3%).

A acne foi diagnosticada em 1730 doentes (98,6% das doenças da glândula sebácea); 25 (1,4%) manifestaram outras doenças.

A hiperidrose foi o diagnóstico em 81 doentes (68,1% das doenças da glândula sudorípara), a hidradenite supurativa em 21 (17,6%) e a miliária em 12 (10,1%); 5 doentes (4,2%) tiveram outras formas de doença.

No subgrupo nosológico das doenças do cabelo/pêlo, as alopecias diagnosticadas em 321 pacientes (74,7%) foram as mais frequentemente observadas, nomeadamente alopecia areata 278 - 86,6%, alopecia androgenética 16 - 0,5%, alopecia de tracção 14 - 0,4%, alopecia cicatricial 13 - 0,4%. Seguiram-se os deflúvios - 41 (9,5%), a hipertrichose/hirsutismo - 40 (9,3%), as alterações da haste capilar - 11 (2,6%) e outras manifestações ocorreram em 17 (3,9%).

As patologias das unhas incluíram, por ordem decrescente de frequência, as doenças congénitas (mau-alinhamento, paquioniquia) - em 206 pacientes (44,2%), a onicocriptose - em 100 (21,5%), a traquioniquia - em 16 (3,4%) e a onicolise - em 9 (1,9%); onicotilomania, leucóniquia, melanóniquia, pontuado ungueal, paraqueratose pustulosa, entre outras, constituíram 29% (135 doentes) das doenças deste subgrupo.

A lesão mais frequentemente observada no grupo das doenças vasculares foi o hemangioma comum da infância - 544 pacientes (52%), seguido das malformações (mancha vinho-do-porto, mancha salmão, aranha vascular, telangiectasia, *cutis marmorata*, outras) - 437 pacientes (41%); outras doenças vasculares (granuloma piogénico, nevo anémico, angioqueratoma, malformação linfática) foram observadas em 85 (7%).

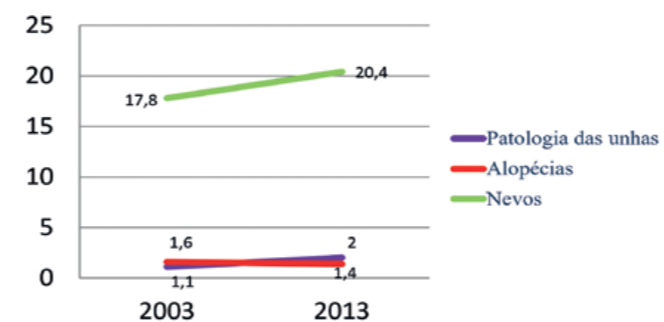


Figura 2 - Análise comparativa das estatísticas de 2003 e 2013 (valores percentuais): patologia das unhas, alopecias e nevos.

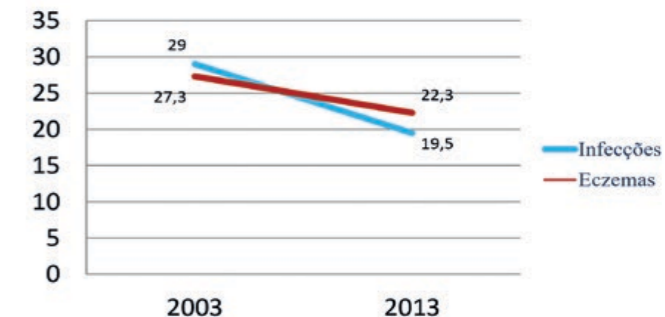


Figura 3 - Análise comparativa das estatísticas de 2003 e 2013 (valores percentuais): infecções e eczemas.

Nas alterações da pigmentação predominou o subgrupo das hipopigmentações - 636 pacientes (61,6%). As hiperpigmentações representaram 38,4% (397 pacientes).

O vitiligo foi a doença mais prevalente no primeiro subgrupo - 337 doentes (53%), seguido da hipopigmentação pós-inflamatória - 101 (15,8%), do nevo acrómico - 99 (15,6%) e da hipomelanose de Ito - 10 (1,6%); outras doenças foram diagnosticadas em 89 pacientes (14%).

No segundo subgrupo das alterações da pigmentação prevaleceram, por ordem decrescente de frequência, a mancha café-com-leite - 153 doentes (38,5%), as hiperpigmentações pós-inflamatórias - 95 (23,9%), o nevo de Becker - 45 (11,3%); outras doenças (fitofotodermatite, efélides, lentigos, lentiginose, incontinência pigmentar, entre outras) foram diagnosticadas em 104 (26,3%).

As genodermatoses mais observadas foram a queratose pilar - 314 doentes (53,1%), as facomatoses - 101 (17,1%) (neurofibromatoses 82-81%, esclerose tuberosa 19-19%), as ictioses - 86 (14,6%) e a epidermólise bolhosa - 57 (9,6%); outras genodermatoses foram observadas em 33 (5,6%).

De 524 pacientes (2,3%) com formas de prurigo, 512 doentes (97,7%) tinham prurigo estrófulo, 10 (1,9%) prurigo nodular e 2 (0,4%) outras formas da doença.

No grupo das doenças eritemato-papulo-descamativas a psoríase foi a patologia mais observada - 334 pacientes (67,3%), seguida do líquen estriado - 48 (9,7%), pitiríase rósea - 43 (8,7%), líquen nítido - 28 (5,6%), pitiríase liquenóide - 20 (4,1%), líquen plano - 17 (3,4%), pitiríase rubra pilar - 6 (1,2%).

Comparando a estatística actual com aquela realizada pelo Grupo há 10 anos, verificamos que a patologia das unhas e as alopecias se mantiveram em percentagens relativamente estáveis e os nevos sofreram um aumento moderado (Fig. 2), enquanto que nos eczemas e nas infecções se verificou uma descida ligeira a moderada (Fig. 3). De salientar que no grupo das infecções a redução se deveu, sobretudo, às infecções por fungos. Por outro lado, as doenças vasculares, a acne e as alterações da pigmentação sofreram um aumento significativo, duplicando os seus números percentuais (Fig. 4).

Dermatologia Pediátrica

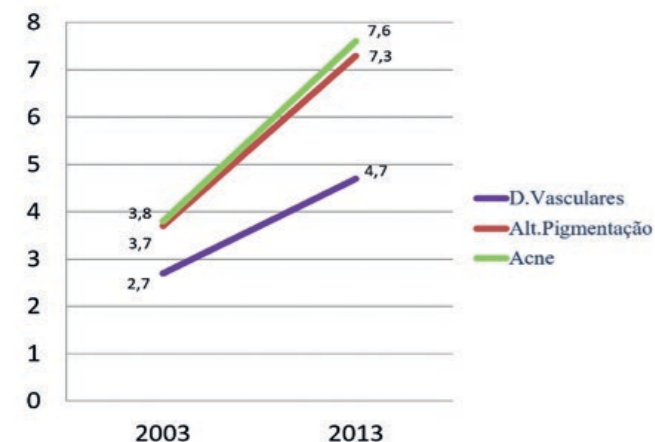


Figura 4 - Análise comparativa das estatísticas de 2003 e 2013 (valores percentuais): doenças vasculares, alterações da pigmentação, acne.

DISCUSSÃO

Na nossa análise, e à semelhança de outros estudos publicados, encontramos uma elevada prevalência de eczemas/dermatites,¹⁻⁵ nevos^{6,7} e infecções.⁷⁻¹⁵ Noutros estudos, contudo, a dermatose mais prevalente foi a acne^{16,17} ou, ainda, as dermatoses alérgicas.¹⁸

Por outro lado, dermatoses frequentes como a dermite das fraldas, os exantemas víricos e as parasitoses como a escabiose e a pediculose, entre outras, foram observadas numa frequência significativamente reduzida, provavelmente por estas crianças serem tratadas na sua maioria pela pediatria e medicina geral e familiar.

Comparativamente à estatística realizada pelo Grupo há 10 anos, a actual revela-nos que os nevos sofreram um aumento moderado como motivo de referenciação a uma consulta de Dermatologia Pediátrica. Este facto poderá ser explicado, por um lado, por um receio crescente de cancro cutâneo que advém de um maior alerta da comunidade médica e civil e, por outro - e paradoxalmente -, pela excessiva exposição solar, fruto de uma banalização de férias balneares e da valorização social atribuída a um "aspecto bronzeado". A acne, as doenças vasculares e as alterações da pigmentação sofreram um aumento significativo, duplicando os seus números percentuais. Outros estudos corroboram os nossos achados.¹⁹⁻²¹

De salientar que na literatura estão disponíveis muito poucos estudos epidemiológicos das doenças dermatológicas na faixa pediátrica, particularmente realizados na Europa.

Este tipo de estudos parece-nos importante porque permite conhecer e compreender a realidade nacional relativamente à prevalência das doenças cutâneas da infância, eventuais variações na sua incidência ao longo dos anos e estabelecer comparações com estudos realizados noutros países. Finalmente, e em particular no que diz respeito a doenças potencialmente controláveis, poderão desempenhar um papel importante no estabelecimento de estratégias e

políticas de medicina preventiva e saúde pública, representando por isso um papel-chave para o desenvolvimento de um programa de cuidados de saúde infantil eficaz.

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 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. **Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERÊNCIAS

- Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of Pediatric Dermatology clinic patients in Kuwait: analysis of 10.000 cases. *Pediatr Dermatol.* 1999; 16:6-11.
- Shibeshi D. Pattern of skin diseases at the Ethio- Swedish pediatric hospital, Addis Abeba, Ethiopia. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17:357-9.
- Wenk C, Itin PH. Epidemiology of pediatric dermatology and allergology in the region of Argau, Switzerland. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20:482-7.
- Shrestha R, Shrestha D, Dhakal AK, Shakya A, Shah SC, Shakya H. Spectrum of pediatric dermatoses in tertiary care center in Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2012; 14:146-8.
- Wisuthsarewong W, Viravan S. Analysis of skin diseases in a referral pediatric dermatology clinic in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2000 ;83:999-1004.
- Casanova JM, Sanmartin V, Soria X, Baradad M, Martí RM, Font A. Childhood dermatosis in a dermatology clinic of e general university hospital in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:111-8.
- El-Khateeb EA, Lotfi RA, Abd Elaziz KM, El-Shiekh SE. Prevalence of skin diseases among primary schoolchildren in Damietta, Egypt. *Int J Dermatol* 2014; 53:609-16.
- Gül Ü, Çakmak SK, Gonül M, Kiliç A, Bilgili S. Pediatric skin disorders encountered in a Dermatology outpatient clinic in Turkey. *Pediatr. Dermatol.* 2008;25:277-8.
- Leite I, Moreira A, Guedes R, Baptista A, Osório Ferreira E. Pediatric skin disorders in a Portuguese hospital. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2010; 20:191-4.
- Kacar SD, Ozuguz P, Polat S, Manav V, Bukulmez A, Karaca S. Epidemiology of pediatric skin diseases in the mid-western Anatolian region of Turkey. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112:421-7.
- Jawade SA, Chugh VS, Gohil SK, Mistry AS, Umrigar DD. A clinico-etiological study of dermatoses in pediatric age group in tertiary health care center in South Gujarat Region. *Indian J Dermatol.* 2015; 60:635.
- Kiprono SK, Muchunu JW, Masenga JE. Skin diseases in

pediatric patients attending a tertiary dermatology hospital in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Dermatol.* 2015 10; 15:16.

- Sacchidanand S, Sahana MS, Asha GS, Shilpa K. Pattern of pediatric dermatoses at a referral centre. *Indian J Pediatr.* 2014; 81:375-80.
- El-Khateeb EA. The spectrum of paediatric dermatoses in a university hospital in Cairo, Egypt. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:666-72.
- Al-Mendalawi MD, Ibrahim JG. Pattern of dermatoses in Iraqi children. *East Mediterr Health J.* 2012; 18:365-71.
- Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol.* 2008 ;35:413-8.

- Sanfilippo AM, Barrio V, Kulp-Shorten C, Callen JP. Common pediatric and adolescent skin conditions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003; 16:269-83.
- Ferreira FR, Nascimento LF, Cirvidiu DC. Prevalence of pediatric dermatoses in a university hospital in southeastern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011;86:477-82.
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168:474-85.
- Sidoroff A. Epidemiologie kutaner vaskulärer neu- und fehlbildungen im kindesalter. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2009; 41:65-9.
- Jablonski NG, Chaplin G. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367:785-92.

minox 5

MINOXIDIL



SOLUÇÃO CUTÂNEA EFICAZ!

Alopécia Areata e Androgenética



Há mais de 6 décadas com a Dermatologia

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 COMPATÍVEIS 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 FARMACÊUTICA:** Solução cutânea. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, com odor característico a álcool. | **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento de 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 6 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 escalpo, 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 INTERACÇÃO | Interações farmacodinâmicas:** A aplicação concomitante de minoxidil e corticoides tópicos pode aumentar o efeito do minoxidil. A vaselina, pelo seu efeito oclusivo, pode aumentar a absorção do minoxidil. Retinoides 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 retinoides 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 betanidina. - 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, ouvido, braços); **Pouco frequentes** (≥ 1/1.000, < 1/100): Pele - Couro cabeludo: Eczema, foliculite, 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: Infeções urinárias, cálculo renal; Disfunção sexual; Olhos: Perturbações visuais (diminuição acuidade visual); Conjuntivites; Ovidos: Sensação de zumbidos, otite 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

DMK MIN 05/16 Ma.16

Retalho de Karapandzic, uma Possível Solução para um Caso de Carcinoma Espinhocelular Avançado do Lábio

João Mendes-Abreu MD, MSc¹; Miguel Pinto-Gouveia MD, MSc²; Ana Brinca MD, MSc²; Ricardo Vieira MD, PhD^{2,3}

¹Serviço de Estomatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – O carcinoma espinhocelular cutâneo é uma neoplasia cutânea não melanocítica, potencialmente fatal, que resulta da proliferação descontrolada dos queratinócitos. Predominante na cabeça e pescoço, esta surge preferencialmente em zonas expostas ao sol. O diagnóstico tem por base a apresentação clínica da lesão, corroborado com o auxílio da dermatoscopia, necessitando, porém, da confirmação histológica.

Este trabalho reporta o caso de um homem de 71 anos referenciado por lesão do lábio inferior, hiperqueratósica e infiltrativa, sugestiva de carcinoma espinhocelular cutâneo. Confirmado a suspeita procedeu-se à excisão radical da lesão, cujo defeito resultante ocupava 70% do comprimento do lábio inferior na sua porção mediana, em espessura total, tendo-se recorrido à reconstrução com recurso aos retalhos de deslizamento e rotação descritos por Karapandzic. O resultado final caracterizou-se por cicatrizes que preencheram os sulcos fisiológicos e pela manutenção da continência oral, bem como da sensibilidade e mobilidade labiais.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias do Lábio; Carcinoma Espinhocelular; Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos; Retalhos Cirúrgicos.

Karapandzic Flap, a Possible Solution to a Case of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lip

ABSTRACT – Cutaneous squamous cell carcinoma is a potentially fatal non-melanocytic skin cancer, which results from the uncontrolled proliferation of keratinocytes. Predominant in the head and neck, it's intimately connected to sun exposed areas. The diagnosis is based on the clinical presentation of the lesion, supported with the assistance of dermoscopy, needing, however, histological confirmation.

This paper reports the case of a 71 year old male evaluated for a hyperkeratotic and infiltrative lower lip injury, suggestive of squamous cell carcinoma. After confirming the suspicion we proceeded with the radical excision of the lesion, whose resulting defect occupied 70% of the lower lip length in its middle portion, reaching its total thickness, and immediate reconstruction using Karapandzic's sliding and rotating flap technique. The end result was characterized by scarring concealed in the physiological grooves and the maintenance of oral continence as well as the sensitivity and lip mobility.

KEY-WORDS – Lip Neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell; Reconstructive Surgical Procedures; Surgical Flaps.

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinhocelular cutâneo (CEC) é uma neoplasia maligna potencialmente fatal, predominante na cabeça e pescoço, sendo o lábio inferior uma localização comum.^{1,2} O CEC do lábio afeta principalmente adultos de raça caucasiana sujeitos a dose cumulativa elevada de radiação solar,

registando-se um aumento da sua incidência ao longo das últimas décadas.^{1,3,4} Além da exposição solar, a infeção por vírus do papiloma humano, o consumo de álcool, o tabagismo, a inflamação crónica, a imunossupressão, e síndromes genéticas como albinismo e xeroderma pigmentoso constituem igualmente fatores de risco.^{1,4,5}

Correspondência: João Rui Abade Mendes de Abreu
Rua Francisco Sá Carneiro N.º140 3.º Frente - 3000-194 Coimbra, Portugal
Tel.: +351 91 555 68 21
E-mail: jruiabreu@gmail.com

Recebido/Received
4 Abril/4 April 2016
Aceite/Accepted
16 Maio/16 May 2016

Dermatologia Cirúrgica

A excisão cirúrgica constitui a opção terapêutica de primeira linha. Podem, no entanto, ser equacionados outros métodos, eventualmente úteis quando aplicados a casos devidamente selecionados: criocirurgia, aplicação tópica de imiquimod, laser ablativo, radioterapia e/ou quimioterapia. A reconstrução labial que a excisão do tumor exige representa, porém, um desafio técnico de elevada complexidade, em particular quando se encaram defeitos de grande dimensão (englobando mais de 25% da extensão do lábio). Neste contexto, a técnica de Karapandzic, é uma das opções mais versáteis, permitindo resultados cosméticos aceitáveis e preservação funcional.⁶⁻¹⁰

CASO CLÍNICO

Este trabalho reporta o caso de um homem de 71 anos referenciado por lesão do lábio inferior, ao nível da porção central e esquerda do vermelhão, hiperqueratósica, infiltrativa, com 3,5 cm de maior eixo e 1 ano de evolução, sugestiva de CEC (Fig. 1). Não eram palpáveis adenopatias regionais. Como antecedentes e fatores de risco, apresentava uma carga tabágica de 20 cigarros/dia, presente durante um período de 25 anos, acompanhada de hábitos etílicos superiores a 0,096 kg álcool/dia, desde a adolescência, altura durante a qual iniciou a sua atividade profissional como operário da construção civil.



Figura 1 - Lesão do Lábio Inferior sugestiva de carcinoma espinhocelular cutâneo.

A análise histológica de biópsia incisional confirmou CEC pelo que, dadas as dimensões, se procedeu à excisão radical da lesão sob anestesia geral. O defeito resultante envolvia 70% do comprimento do lábio inferior na sua porção mediana, em espessura total, (Fig. 2) tendo-se recorrido à reconstrução com recurso aos retalhos de deslizamento e rotação descritos por Karapandzic. Realizaram-se, assim, incisões periorais bilaterais, desde o bordo inferior do defeito cirúrgico até à proximidade da asa do nariz, seguindo



Figura 2 - Defeito resultante após excisão radical da lesão.



Figura 3 - Mobilização do retalho miocutâneo com exposição do pedículo.

os sulcos mentolabiais e nasolabiais, possibilitando a libertação e do músculo orbicular e disseção das estruturas vasculonervosas adjacentes (Fig. 3), de modo a permitir o encerramento da deformidade, preservando as funções motoras e sensitivas labiais. O resultado final caracterizou-se por cicatrizes a preencherem os sulcos fisiológicos e pela manutenção da continência oral, bem como da sensibilidade e mobilidade labiais, embora com uma ligeira assimetria e microstomia sem impacto funcional (Fig. 4).

A análise da peça operatória atestou o diagnóstico inicial de CEC moderadamente diferenciado, confirmando ainda margens livres de tumor (pT2NxMx), mantendo-se o doente sem sinais de recidiva ou metastização locorregional após o primeiro ano de seguimento.

CONCLUSÃO

Concluímos assim que o CEC é uma neoplasia cutânea não melanocítica que resulta da proliferação descontrolada

Dermatologia Cirúrgica

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 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. **Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERÊNCIAS

1. English DR, Armstrong BK, Kricger A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer*. 1998; 76:628-34.
2. Abreu LPS, Kruger E, Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982-2006: A 25-year retrospective epidemiological study. *Aust Dent J*. 2009; 54:130-5.
3. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001; 344:975-83.
4. Lingen M, Pinto A, Mendes R, Franchini R, Czerninski R, Tilakaratne W, et al. Genetics/epigenetics of oral premalignancy: Current status and future research. *Oral Dis*. 2011; 17(suppl. 1):7-22.
5. Brash DE, Rudolph J, Simon J, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88:10124-8.
6. Papadopoulos O, Konofaos P, Tsantoulas Z, Chrisostomidis C, Frangoulis M, Karakitsos P. Lip defects due to tumor excision: Apropos of 899 cases. *Oral Oncol*. 2007; 43:204-12.
7. Galyon SW, Frodel JL. Lip and perioral defects. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001; 34:647.
8. Vukadinovic M, Jezdic Z, Petrovic M, Medenica LM, Lens M. Surgical Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lip: Analysis of a 10-Year Experience in 223 Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65:675-9.
9. Moretti A, Vitullo F, Augurio A, Pacella A, Croce A. Surgical management of lip cancer. 2011; 31:5-10.
10. Morton C, Birnie J, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014; 170:245-60.
11. Warner CL, Cockerell CJ. The new seventh edition American joint committee on cancer staging of cutaneous non-melanoma skin cancer: A critical review. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12:147-54.
12. Brinca A, Andrade P, Vieira R, Figueiredo A. Karapandzic flap and Bernard-Burrow-Webster flap for reconstruction of the lower lip. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4 Suppl 1):S156-9.



Figura 4 - Avaliação morfológica e funcional pós operatória.

dos queratinócitos, surgindo preferencialmente em zonas expostas ao sol, como os lábios, e numa população com elevados índices de tabagismo e alcoolismo.¹⁻⁵

O diagnóstico tem por base a apresentação clínica da lesão, idealmente através da dermatoscopia, necessitando, porém, da avaliação histológica para a definição do mesmo. O recurso a exames imagiológicos para despiste de invasão local ou à distância está, também, indicado em casos avançados, de modo a permitir o seu estadiamento e orientação.^{10,11}

Quanto ao tratamento, embora o elevado número de hipóteses terapêuticas ao dispor, a excisão cirúrgica continua a ser a primeira escolha, apresentando-se o retalho de Karapandzic como uma opção válida para a reconstrução de grandes defeitos labiais, nomeadamente aqueles que ocupam 1/3 a 2/3 do comprimento do lábio inferior. As principais vantagens inerentes a esta técnica são, assim, a preservação da mobilidade e sensibilidade do lábio inferior, a preservação da continência oral, bem como a possibilidade de realização sob anestesia locorregional. Já técnicas como a excisão em cunha ou o retalho de Bernard-Burrow-Webster poderão ser utilizadas, respetivamente, para deformidades menores ou maiores.^{6-10,12,13} Todavia, pontualmente, sequelas como microstomia ou deformação das comissuras serão expectáveis, as quais poderão obrigar à realização de uma comissuroplastia de correção, sempre que as mesmas tenham um impacto funcional importante na vida do doente.

Relativamente ao prognóstico, apesar de correlacionado com determinantes como a eliminação dos fatores de risco, tamanho, estadio ao diagnóstico ou margens de ressecção livres, poucos são os estudos que abordam a temática do CEC do lábio de uma maneira individual, comumente incluindo esta patologia no grupo das neoplasias da cavidade oral.¹⁴ Contudo, aqueles que o fazem apresentam resultados bastante satisfatórios, sempre que o diagnóstico e tratamento ocorra numa fase inicial, com relatos de uma sobrevida média de 95 a 98% aos 5 anos.^{2,15}

13. Pirgousis P, Fernandes R. Reconstruction of subtotal defects of the lower lip: A review of current techniques and a proposed modification. *J Oral Maxillofac Surg.* ; 2011; 69:295-9.
14. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102:67-76.
15. Veness MJ, Colin O, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience, 1980-1997. *Australas Radiol.* 2001; 45:195-9.

Cancro Anal em Doentes com Infecção por VIH - Experiência do Hospital de Curry Cabral

Diana Póvoas¹, Cândida Fernandes², Vasco Macias³, Bárbara Flor de Lima¹, Ana Rodrigues², Fernando Maltez⁴, Jorge Cardoso⁵
¹Interno de Doenças Infecciosas/Resident, Infectious Diseases, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal
²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal
³Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal
⁴Chefe de Serviço, Director do Serviço de Doenças Infecciosas/Consultant Chief, Head of the Department of Infectious Diseases, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal
⁵Chefe 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: Os homens que têm sexo com homens, particularmente os infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) têm risco aumentado de cancro anal. Ao contrário da maior parte das doenças oportunistas e/ou definidoras de SIDA, os dados são contraditórios no que diz respeito ao efeito da terapêutica antirretrovírica, não sendo claro o impacto da supressão virológica e reconstituição imunitária na evolução da infecção por vírus do papiloma humano (HPV) e prevenção das neoplasias associadas. Actualmente é já recomendada a vacinação de doentes com infecção por VIH contra o HPV; os programas de rastreio do cancro anal, recomendados por algumas organizações, carecem ainda de validação definitiva da sua eficácia. **Material e Métodos:** Os autores fizeram um estudo retrospectivo dos casos de cancro anal diagnosticados entre 2000-2015 em doentes com infecção por VIH em seguimento no serviço de Infeciologia do Hospital de Curry Cabral, em Lisboa. São avaliadas as características clínicas e epidemiológicas dos doentes com cancro do canal anal ao longo de um período de quinze anos. **Resultados:** O cancro anal foi diagnosticado em dez doentes, maioritariamente homens HSH, com infecção por VIH com uma duração média de 15,1 anos, com contagem média de linfócitos TCD4+ de 441 células/uL. O diagnóstico foi mais frequentemente realizado no estágio III e o tratamento mais frequente foi cirúrgico, ocasionalmente conjugado com radioterapia. Faleceram 4 doentes. **Conclusões:** São necessários programas de rastreio consensuais do cancro anal, a par da necessidade de reforço da vacinação contra o HPV nos homens, nomeadamente nos homens que têm sexo com homens, com ou sem infecção por VIH.

PALAVRAS-CHAVE – Homossexualidade Masculina; Infecções por VIH; Infecções por Papilomavirus; Neoplasias do Ânus.

Anal Cancer in HIV Patients - Experience at Hospital de Curry Cabral

ABSTRACT – Introduction: Men who have sex with men, particularly those infected by human immunodeficiency virus (HIV), have an increased risk of anal cancer. Unlike most opportunistic or AIDS-defining events, data have been contradictory regarding impact of antiretroviral therapy, viral suppression and immunologic reconstitution on HPV infection prevention and related cancers. Vaccination against human papillomavirus (HPV) is presently recommended in all HIV-infected patients, whereas there is still an on-going debate about the need for anal cancer screening programmes. **Material and methods:** The authors performed a retrospective study of anal cancer cases diagnosed between 2000-2015 in HIV patients on follow up at the Infectious Diseases Unit at Hospital de Curry Cabral, in Lisbon. We present the clinical and epidemiological characteristics of anal cancer cases throughout a fifteen-year period. **Results:** Anal cancer was diagnosed in ten patients, most of them MSM, HIV-infected for an average time of 15.1 years, with an average TCD4+ cell count of de 441 cells/uL. Anal cancer diagnosis was more frequently performed at stage III and treatment most

Correspondência: Diana Póvoas
Serviço de Doenças Infecciosas - Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, 8 - 1069-166 Lisboa, Portugal - Tel: 217924280 - Fax: 217924281
E-mail: d.povoas@gmail.com

Recebido/Received
9 Novembro/9 November 2015
Aceite/Accepted
18 Janeiro/18 January 2016



frequently involved surgery, occasionally with radiotherapy. Four patients died. **Conclusion:** There is a need for consensual anal cancer screening programs, along with a need to reinforce HPV vaccination in men, particularly men who have sex with men, regardless of HIV infection.

KEY-WORDS – Anus Neoplasms; HIV Infections; Homosexuality, Male; Papillomavirus Infections.

INTRODUÇÃO

As neoplasias relacionadas com a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) assumem particular importância nos doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tendo-se vindo a registar um aumento na frequência de cancro anal nesta população, mais frequentemente em homens que têm sexo com homens (HSH).^{1,2}

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo retrospectivo dos casos de cancro anal diagnosticados entre 2000-2015 em doentes com infecção por VIH em seguimento no serviço de Infeciologia do Hospital de Curry Cabral. Os doentes foram identificados a partir dos registos dos diagnósticos de neoplasias não definidoras de SIDA dos doentes com infecção por VIH em seguimento. Os processos clínicos foram revistos, tendo sido recolhidos dados relativos a características demográficas, tempo de diagnóstico de infecção por VIH, estágio imunológico e virológico na altura dos diagnósticos de infecção por VIH e cancro do canal anal, terapêutica antirretrovírica, história passada de processos oportunistas, características clínicas, procedimentos de diagnóstico e terapêutica, estadiamento da doença neoplásica, evolução clínica e mortalidade.

O diagnóstico de cancro anal foi feito por histologia; a detecção de HPV foi realizada por amplificação por reacção em cadeia da polimerase (PCR) em tecidos embebidos em parafina utilizando o dispositivo CLART® Papilomavírus

Humano, que detecta 35 tipos de HPV (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82,83, 84, 85 e 89). O estadiamento foi feito de acordo com o sistema internacional TNM. A mortalidade global foi definida como o total de óbitos ocorridos durante o período em análise.

RESULTADOS

Num universo de 2497 doentes com infecção por VIH em seguimento no serviço de Infeciologia do Hospital de Curry Cabral, entre 2000-2015 foram diagnosticados 10 casos de neoplasia do canal anal (Tabela 1), correspondendo na totalidade a homens, idade média de 49,5 anos (32-81 anos), a maioria HSH (n=8). No momento do diagnóstico de cancro anal, o tempo de infecção por VIH era em média de 15,1 anos (mediana 16, 5-20 anos), com contagem de linfócitos TCD4+ média de 441 células/uL (mediana 403, 6-930 células/uL). Dois doentes tinham carga viral (CV) detectável, um em interrupção de terapêutica antirretrovírica (TARV). Os restantes nove casos encontravam-se sob TARV, todos com CV indetectável, excepto um doente, com CV inferior a 1000 cópias/mL. Três doentes tinham história de doença oportunista, tuberculose (n=2) e sarcoma de Kaposi cutâneo (n=1). Nenhum tinha recebido vacinação contra o HPV.

O quadro clínico mais frequentemente detectado incluiu queixas locais, como a presença de placas ou lesões vegetantes (n=6), rectorragia (n=4), proctalgia (n=3), tenesmo

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e estadiamento de acordo com o sistema TNM dos casos de cancro do canal anal.

Doente nº	Idade	TARV	Tempo de diagnóstico de infecção por VIH	Doenças oportunistas prévias	TCD4+ (células/uL)	CV VIH (cópias/mL)	Estadiamento	Evolução (tempo de sobrevida)
1	38	Sim	8	-	240	n.d.	0: Tis	Cura (4a)
2	60	Não	19	-	6	>500000	Não disponível	Óbito (12m)
3	40	Sim	17	Sarcoma de Kaposi cutâneo	930	n.d.	II: T3NxMx	Cura (2a)
4	42	Sim	20	Tuberculose pulmonar	221	<1000	IIIA: T4NxMx	Óbito (24m)
5	49	Sim	16	-	597	n.d.	IIIA: T4NxMx	Óbito (12m)
6	32	Sim	18	Tuberculose pulmonar	200	n.d.	II: T2NxMx	Cura (6a)
7	53	Sim	16	-	155	n.d.	IIIA: T4NxMx	Óbito (2m)
8	81	Sim	16	-	566	n.d.	IIIB: T4N3M0	Cura (5a)
9	51	Sim	5	-	884	n.d.	IIIB: T2N2M0	Cura (1a)
10	49	Sim	16	-	607	n.d.	IIIA: T1N1M0	Cura (1a)

CV: carga viral; d: dias; m: meses; n.d.: não detectável; TARV: terapêutica antirretrovírica



e falsas vontades (n=2). Um doente apresentava história de abcesso anal recidivante, e um doente tinha história prévia de carcinoma espinocelular *in situ*. Um doente encontrava-se assintomático. Seis doentes tiveram condilomas perianais síncronos com/ou previamente ao diagnóstico de neoplasia do canal anal.

Todos os diagnósticos foram realizados por anoscopia com biópsia. O diagnóstico histológico foi de carcinoma pavimentocelular em 9 doentes, um deles variante basalóide, a par de um caso de lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau (ASIN-3). Foi realizada genotipagem de HPV a partir de material da peça de biópsia por amplificação por PCR e detecção por *microassays* em 8 casos, (Tabela 2), verificando-se presença de HPV em 5 casos, com estirpes de alto risco em 4 doentes. Em um doente foram detectados HPV 6 e 45 simultaneamente.

Tabela 2 - Genotipagem de HPV (n = 8).

GENOTIPO HPV	n
HPV 16	3
Inconclusivo	2
HPV 6, HPV 45	1
HPV 11	1
Negativo	1

O estadiamento de acordo com o sistema TNM revelou frequentemente doença avançada (Tabela 1). Não foi possível obter informação relativa a estadiamento do doente nº 3, realizado noutra instituição de saúde.

O tratamento envolveu cirurgia (n=4), radioterapia (n=4) e quimioterapia (n=2). Registaram-se 4 óbitos relacionados com a neoplasia, encontrando-se em seguimento os restantes 6 doentes, com tempo livre de doença em média de 1,4 anos (0-6 anos). A sobrevida aos 5 anos foi de 40%.

DISCUSSÃO

A incidência anual global de cancro anal é aproximadamente de 1-2/100.000 habitantes, estando substancialmente aumentada nos doentes HSH com infecção por VIH. Nos EUA, a incidência de cancro anal nesta população é de 131/100.000, de 46/100.000 nos outros homens VIH e de 30/100.000 nas mulheres seropositivas para o VIH.

Algumas séries recentes revelam que o número em excesso de casos de cancro do canal anal ultrapassa já o excesso de casos de cancro do pulmão em doentes VIH,² uma das neoplasias não definidoras de SIDA mais frequentemente reportada.³⁻⁶ No nosso centro verificamos igualmente a presença desta tendência de evolução dos tipos de neoplasias nos doentes com infecção por VIH, verificando-se actualmente um número de casos de cancro do canal anal muito próximo dos casos de neoplasia do pulmão (10 e 11 casos,

respectivamente). O envelhecimento e aumento da sobrevida dos doentes com infecção por VIH poderão estar relacionados com o aumento de neoplasias de SIDA que se tem verificado.⁴ Admite-se que também as recentes mudanças na prática clínica, com mais realização de exames de rastreio em doentes com infecção por VIH, possam contribuir para esta tendência.

O cancro anal é primariamente causado pela infecção por estirpes de alto risco do vírus do papiloma humano. VIH e HPV influenciam-se reciprocamente não só pelo papel promotor que a infecção HPV tem na aquisição da infecção VIH, mas sobretudo pela maior prevalência e incidência de infecção por HPV em indivíduos com infecção VIH, especialmente HSH, que têm mais infecções e mais frequentemente por múltiplos serótipos, incluindo os de alto risco oncogénico.⁷⁻⁹ Assim, estima-se que mais de 80% dos HSH infectados pelo VIH têm infecção por HPV,⁴ com uma prevalência de 22-34% de infecção por HPV de alto risco.¹⁰ Estes achados relacionam-se com uma probabilidade cerca de 44 vezes maior de cancro do canal anal nesta população.¹⁰

Na nossa amostra, todos os indivíduos eram do sexo masculino, tendo-se conseguido confirmar epidemiologia sexual de risco na maioria dos casos, nomeadamente homens com múltiplos parceiros do mesmo sexo. Além desta, e da infecção por VIH, não foram apurados outros factores de risco.

Os sintomas clínicos mais frequentemente descritos são a rectorragia, a proctalgia, a presença de uma massa, história de alteração dos hábitos intestinais e tenesmo.¹⁰ Na nossa amostra, a presença de condilomatose, rectorragia, dor anal/perianal foram frequentes, sendo de salientar um diagnóstico de cancro anal estabelecido após citologia do canal anal com detecção de HPV 16 em doente assintomático.

Naqueles em que foi possível a genotipagem de HPV, metade apresentaram estirpes de alto risco, nomeadamente HPV 16 e 45. Nesta série, a sobrevida aos 5 anos é de 40%, o que está de acordo com a sobrevida de 39-65% reportada na bibliografia.

Os dados são contraditórios no que diz respeito ao impacto da TARV na prevenção e evolução da infecção por HPV e neoplasias, não sendo claro o benefício da sua utilização precoce e/ou controlo virológico e imunológico. É possível que a reconstituição imunitária associada à TARV não influencie a história natural de infecções com HPV e cancro anal, uma vez que o aumento da sobrevida decorrente da utilização de TARV pode estar associada a um aumento da incidência de neoplasias que não se relacionam fortemente com a imunodepressão.⁶

Os estudos mais recentes em mulheres com infecção por VIH mostraram um efeito protector da TARV na presença de HPV no cérvix¹¹ e progressão para CIN, particularmente nas mulheres com supressão virológica,¹¹ apoiando as recomendações internacionais de início de TARV em doentes com neoplasias relacionadas com HPV, independentemente dos estádios virológico e imunológico. Contudo, a heterogeneidade dos dados é grande relativamente a HSH e neoplasia anal. Um *nadir* baixo de linfócitos TCD4+ parece estar



associado a maior risco de cancro anal invasivo em homens com infecção por VIH.^{3,6,13} Em alguns trabalhos a TARV não pareceu ter um impacto significativo na persistência da infecção por HPV ou história natural de lesões pré-malignas,⁶ contudo outros autores verificaram um efeito significativo da utilização da TARV, principalmente quando era tido em conta o *nadir* de linfócitos TCD4+.¹⁴ Assim é possível que o risco aumentado de neoplasias relacionadas com infecção por HPV se possa dever a um estado prolongado de imunodepressão relativamente estável e não a imunossupressão de agravamento progressivo.⁶ Dado o intervalo de tempo que pode ocorrer entre a determinação do *nadir* de linfócitos TCD4+ correspondente ao diagnóstico de SIDA e o diagnóstico do cancro anal, não é claro qual o período do processo de oncogénese das neoplasias relacionadas com HPV em que a imunossupressão seja etiologicamente relevante, sendo possível que o impacto mais significativo seja por pobre controlo imunológico de lesões pré-malignas e não propriamente durante a progressão de doença invasiva.⁶ Desse modo, poder-se-ia justificar o aumento de incidência observado à medida que foi também aumentando a sobrevida destes doentes, fruto de uma cada vez maior disponibilidade da TARV.¹⁵ De facto, seria expectável, caso a TARV tivesse um papel realmente protector, uma vez que a sua utilização e disponibilidade têm vindo a aumentar globalmente, que a tendência observada fosse no sentido de observar uma diminuição da incidência de cancro anal, e não o contrário. Por outro lado, enquanto que em doentes com infecção por VIH a incidência de cancro anal tem vindo a aumentar, o mesmo não se verifica relativamente às incidências de cancro cervical, da orofaringe, pénis, vagina ou vulva.⁶

No conjunto de casos aqui apresentado, os óbitos verificaram-se em doentes com carga vírica detectável e indetectável (n=2, respectivamente), três sob TARV, dois dos quais com CD4+ inferior a 250 células/uL (Tabela 1). O reduzido tamanho da nossa amostra e a ocorrência de óbitos em doentes com características tão díspares não permite retirar conclusões.

O nosso estudo possui algumas limitações. O reduzido número de casos e a impossibilidade de determinar com rigor a o tipo de epidemiologia sexual do universo global de doentes HSH em seguimento não permite a comparação entre o grupo de HSH com cancro do canal anal e os restantes HSH com infecção por VIH sem doença neoplásica. Não foi possível apurar pormenorizadamente a presença de factores de risco adicionais, como por exemplo o tabagismo, classicamente descrito como um factor de risco para neoplasias relacionadas com infecção por HPV. As determinações da contagem de linfócitos TCD4+ na altura do diagnóstico da infecção por VIH e no diagnóstico do cancro anal poderão não reflectir de modo adequado as flutuações no estado de imunossupressão, uma vez que não foi feita uma análise sistemática da evolução da contagem de linfócitos TCD4+ entre o diagnóstico de infecção por VIH e o diagnóstico de cancro do canal anal. Não foi feita uma análise detalhada da abordagem terapêutica, por se considerar fora do âmbito

deste trabalho. Finalmente, o tamanho da nossa amostra e a incapacidade de quantificar precisamente o número de HSH com infecção por VIH em seguimento não nos permite calcular a incidência.

Algumas instituições recomendam o rastreio de lesões anais pré-malignas nestes doentes, de forma a prevenir o cancro invasivo, com recurso a técnicas de citologia do canal anal com ou sem métodos de detecção e tipificação de HPV, complementadas ou não por anoscopia de alta resolução. Infelizmente, estes métodos têm limitações importantes: dependendo do método, e se utilizada isoladamente como método de triagem de doentes com AIN, a tipificação anal do HPV tem uma boa sensibilidade mas baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo, particularmente em HSH e VIH¹⁶; a citologia anal tem especificidades e sensibilidades muito variáveis (69-93% para a sensibilidade e 32-59% para a especificidade)¹¹ e a disponibilidade da anoscopia de alta resolução é limitada.¹⁷ A principal limitação da implementação de tais programas será o acesso a anoscopias, uma vez que é previsível que mais de metade dos HSH e 20-30% de mulheres com infecção VIH apresentem resultados anormais na citologia do canal anal, requerendo referenciação para realização de anoscopia de alta resolução.¹⁷ Outra limitação importante desta estratégia é a necessidade de multidisciplinaridade a nível hospitalar, obrigando a que fossem cumpridos prazos razoáveis na realização de exames, entrega de resultados, decisão e intervenção terapêuticas. A implementação de programas de rastreio teria sempre que ser acompanhada de informação e divulgação sobre a infecção por HPV nas populações alvo, sendo essencial a compreensão por parte dos doentes sobre a metodologia, áreas de incerteza e eventual necessidade de realização de procedimentos invasivos. Uma revisão recente da literatura¹⁶ sugere que a população alvo de programas de rastreio deverão ser indivíduos em elevado risco para o desenvolvimento de neoplasia do canal anal, particularmente HSH com infecção por VIH. De acordo com esta evidência, concordamos que o rastreio do cancro anal apenas fará sentido se estiver garantido o adequado seguimento de doentes com alterações na citologia do canal anal e que tais programas só devem ser implementados uma vez garantidos a participação de um laboratório de Anatomia Patológica com experiência na avaliação de citologias e biópsias do canal anal, assim como acesso fácil a anoscopias e tratamento nos casos em que este esteja indicado. O tratamento das lesões anais pré-cancerosas é muito invasivo, não existindo ainda consenso sobre como e quando tratar estas lesões, nem estudos randomizados que demonstrem que o tratamento diminui a incidência de cancro invasivo, aumente a sobrevida ou o tempo livre de doença. Por outro lado, existem análises de custo-efectividade que suportam o rastreio por rotina em determinados indivíduos em elevado risco para o desenvolvimento de cancro anal, particularmente HSH com infecção por VIH.¹⁸

As vacinas contra o HPV têm eficácia demonstrada na prevenção da aquisição da infecção pelos tipos de HPV incluídos, redução da infecção genital e anal persistentes e

doença neoplásica em mulheres e homens e, eventualmente, protecção na prevenção do cancro anal equiparável à observada na prevenção da infecção cervical por HPV.²¹⁻²⁴ Apesar da informação sobre a eficácia destas vacinas na população VIH ser ainda escassa, existem já várias recomendações internacionais de vacinação contra o HPV em doentes com infecção por VIH que vêm enfatizar o potencial da vacinação na prevenção do cancro associado à infecção por HPV em doentes seropositivos.²⁵⁻²⁷ De acordo com as últimas recomendações americanas sobre prevenção e tratamento de doenças oportunistas em doentes com infecção por VIH, a vacinação contra o HPV está recomendada em todos os doentes com infecção por VIH com idades entre os 13-26 anos, na ausência de vacinação prévia na infância. A recente aprovação da vacina nonavalente contra o HPV (que inclui os tipos 31, 33, 45, 52 e 58, além dos já presentes na vacina quadrivalente) poderá vir a aumentar a cobertura vacinal.

CONCLUSÕES

Concluindo, na nossa população de doentes seropositivos para o VIH observámos um número importante de doentes com cancro anal. Estes eram todos homens, de idade moderadamente avançada, na sua quase totalidade HSH, com infecção por VIH de longa data com controlo imunológico e TARV variáveis, conseguindo-se identificar infecção por HPV na biópsia de 5 doentes num total de 8 biópsias realizadas. O estádio III foi o mais frequentemente detectado, com necessidade de tratamento cirúrgico e radioterapia, e a sobrevida aos cinco anos foi de 40%. Os nossos dados, à semelhança do que tem vindo a ser publicado, apontam para a necessidade de programas de rastreio consensuais e eficazes do cancro anal e, sobretudo, para uma necessidade de reforço da vacinação contra o HPV nos homens, nomeadamente nos HSH, com ou sem infecção por VIH.

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 seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes. **Protecção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data. **Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

- Riedel DJ, Tang LS, Rositch AF. The Role of Viral Co-Infection in HIV-Associated Non-AIDS-Related Cancers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 p12:362-72.
- Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2015 6; 107. pii: dju503.
- Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study-time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:471.
- Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:1127-34.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148:728-36.
- Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:1120-30.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13:487-500.
- Lissouba P, Van de Perre P, Auvert B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013; 89:350-6.
- Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012; 26:2211-22.
- Brown B, Davtyan M, Galea J, Chow E, Leon S, Klausner JD. The role of human papillomavirus in human immunodeficiency virus acquisition in men who have sex with men: a review of the literature. *Viruses.* 2012; 4:3851-8.
- Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51:274-82.
- Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS.* 2001; 15:2157-64.
- Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of



- HIV-associated anal cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 63:631-8.
14. Conley L, Bush T, Darragh TM, Palefsky JM, Unger ER, Patel P, et al. Study to Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy (SUN Study) Investigators. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis.* 2010; 202:1567-76.
 15. vanVan der Snoek EM, van der Ende ME, den Hollander JC, Schutten M, Neumann HA, van Doornum GJ. Use of highly active antiretroviral therapy is associated with lower prevalence of anal intraepithelial neoplastic lesions and lower prevalence of human papillomavirus in HIV-infected men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2012; 39:495-500.
 16. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézi-na S, Coté P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:1174-81.
 17. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination anti-retroviral therapy. *AIDS.* 2008; 22:1203-11.
 18. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS.* 2013; 24:843-51.
 19. Wilkin TJ. Screening for anal cancer: Who, when, and how. *Medscape.* Apr 22, 2010. [consultado em 16 Fevereiro 2014] Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/720388>
 20. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of Screening for Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Homosexual and Bisexual HIV-Positive Men. *JAMA.* 1999; 281:1822-9.
 21. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al; CVT Vaccine Group. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:862-70.
 22. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356:1928-43.
 23. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365:1576-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010971.
 24. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3; 364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
 25. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011 Jan 28; 60(2):1-64. Disponível a 16 de Fevereiro de 2014 em <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>
 26. European Aids Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Disponível a 6 de Outubro de 2015 em http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf.
 27. Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV [consultado 10 Maio de 2015] Disponível em http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

Cystiphane Biorga



Para um cabelo e unhas saudáveis

A experiência dos Laboratórios Bailleul com cistina desde 1949.

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



Eficácia antiqueda*

*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

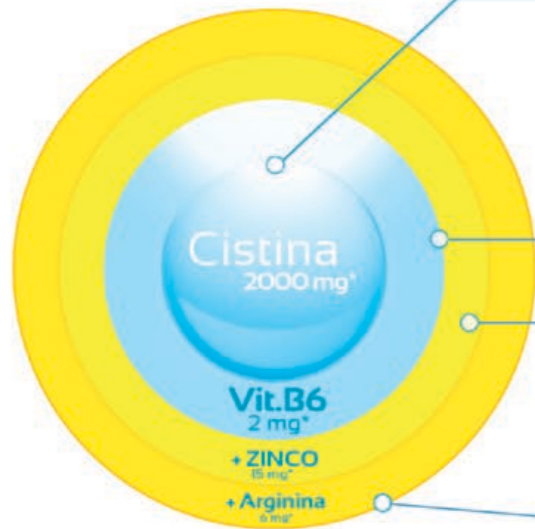
- contribui para a manutenção das unhas e cabelos normais
- contribui para a proteção das células do stress oxidativo

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



Dermatoscopia

Alopecia Fibrosante Frontal associada a Líquen Plano Pigmentoso – Relato de 2 Casos

Paniagua DC¹, Santos TS², Jeunon TSV³, Marques-Da-Costa JC⁴, Melo DF

¹Médica do Departamento de Dermatologia/Medical Doctor, Hospital Naval Marcílio Dias, Brasil

²Médica do Departamento de Dermatologia/Medical Doctor, Hospital Naval Marcílio Dias, Brasil

³Dermatologista e Dermatopatologista da Investigação em Dermatologia (ID)/Dermatologist, Patho-logist and Investigator in Dermatology, Brasil

⁴Médica Preceptora do Departamento de Dermatologia/Tutor in Dermatology, Hospital Naval Mar-cílio Dias, Brasil

⁵Médico Preceptor do Departamento de Dermatologia/Tutor in Dermatology, Hospital Naval Mar-cílio Dias, Brasil

RESUMO – A alopecia fibrosante frontal, variante do líquen plano pilar, foi descrita por Kossard em 1994. Trata-se de uma alopecia cicatricial caracterizada por rarefação progressiva da linha de implantação fronto-temporal. A dermatoscopia tem grande importância no aumento da acurácia diagnóstica, sendo uma relevante ferramenta para distingui-la dos demais diagnósticos diferenciais. O líquen plano pigmentoso, é outra variante do líquen plano, de ocorrência incomum, que ocorre principalmente em mulheres de fototipo III e IV entre a terceira e quarta décadas de vida. Neste artigo serão relatados dois casos da rara associação entre líquen plano pigmentoso e alopecia fibrosante frontal em duas pacientes femininas, de 59 e 76 anos, melanodérmicas, apresentando rarefação capilar marginal fronto-temporal e hiperpigmentação acastanhada da face, região cervical e tronco.

PALAVRAS-CHAVE – Alopecia; Líquen Plano.

Frontal Fibrosing Alopecia with Lichen Planus Pigmentosus – Two Case Reports

ABSTRACT – Frontal fibrosing alopecia, a variant of lichen planopilaris, was first described by Kossard in 1994. It consists of a cicatricial alopecia characterized by progressive rarefaction of frontotemporal implantation line. Dermoscopy has a great importance to improve diagnosis accuracy and is a relevant tool to distinguish it from other differential diagnosis. Lichen planus pigmentosus is another variant of lichen planus, of uncommon occurrence, that specially affects women with phototypes III and IV, between third and fourth decades of life. In this article, two cases of the rare association of Lichen planus pigmentosus and frontal fibrosing alopecia are reported in two female patients, aged 59 and 76 years melanodermic women, presenting frontotemporal margin hair loss and brown hyperpigmentation on the face, neck and trunk.

KEY-WORDS – Alopecia; Lichen Planus.

INTRODUÇÃO

Este artigo se propõe a relatar dois casos raros e exuberantes da associação entre a alopecia fibrosante frontal (AFF) e o líquen plano pigmentoso (LPP) na face. Ambas as condições clínicas são variantes do líquen plano, têm etiologia desconhecida e predominam em mulheres. A dermatoscopia e a histopatologia auxiliam no diagnóstico, porém o manejo é difícil e as opções terapêuticas limitadas.

RELATO DOS CASOS

Paciente 1

Paciente do sexo feminino, 59 anos, fototipo V, saudável, menopausada há 10 anos. Queixa-se de perda dos cabelos da região frontal do couro cabeludo e queda progressiva dos supraclílios há aproximadamente cinco anos, tendo feito maquiagem definitiva no local.

Ao exame, presença de rarefação capilar marginal

Correspondência: Thuany Silva Santos
E-mail: santosthuany@yahoo.com.br

Recebido/Received
5 Março /5 March 2016
Aceite/Accepted
8 Abril/8 April 2016

Dermatoscopia



Figura 1 - Rarefação capilar marginal fronto-temporal com eritema e ceratose nos óstios foliculares da linha de implantação capilar.

fronto-temporal com eritema e ceratose nos óstios foliculares da linha de implantação capilar dessa região (Fig. 1). Apresenta ainda, hiperpigmentação acastanhada da face, região cervical e tronco, não responsiva ao tratamento tóxico prévio com despigmentantes. Nega sintomas associados.

À dermatoscopia, notam-se pápulas foliculares com eritema perifollicular, escamas abraçando a haste capilar na altura da emergência dos óstios foliculares (padrão em estalagmite) no couro cabeludo (Fig.s. 2A-2B) e na face, presença de pseudorede acinzentada (Fig. 2C).

A investigação incluiu hemograma, TSH, anticorpos anti-tireoideus, anticorpos antinucleares e VDRL, todos normais e biópsia da face na região temporal. O estudo histopatológico evidenciou discreta infiltração inflamatória perivasculatura superficial constituída por linfócitos e numerosos melanófagos, associada à retificação dos cones epidérmicos, degeneração vacuolar da camada basal, esparsos queratinócitos em necrose individual e raros linfócitos em alinhamento com a junção dermoepidérmica. A camada granulosa e a camada córnea tinham aspecto habitual (Fig. 3). Esses achados são compatíveis com o diagnóstico de líquen plano pigmentoso.

Foi iniciada terapia intralesional com solução injetável de dipropionato de betametasona 5 mg/mL+fosfato dissódico de betametasona 2mg/mL (sem diluição) nas áreas de líquen plano pilar com intervalos de 4 semanas, solução de sulfato de minoxidil a 5% 2x/dia nas sobrancelhas e aplicação tópica de creme de clobetasol 1x/dia na face por 30 dias seguida de pomada



Figura 2 - A e B - Tricoscopia, C - Dermatoscopia.

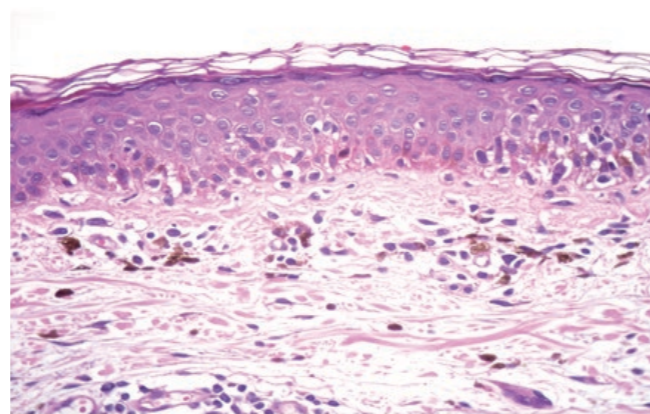


Figura 3 - Epiderme exibindo retificação dos cones, degeneração vacuolar da camada basal e esparsos queratinócitos em necrose individual, associada a numerosos melanófagos e escassa infiltração inflamatória da derme superficial (H&E, 400 x).

de tacrolimus 0,1% por mais 30 dias. Após algumas semanas a paciente respondeu com discreta melhora do quadro.

Paciente 2

Paciente do sexo feminino, 76 anos, fototipo VI, menopausada há vinte anos, portadora de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal crônica. Veio ao ambulatório queixando-se de queda de cabelo associada a prurido e manchas escuras no rosto há mais de 10 anos.

Ao exame, apresenta rarefação capilar difusa com retração da margem de implantação capilar, pápulas ceratósicas e eritema nos óstios foliculares da região frontotemporal (Fig. 4), rarefação bilateral dos supracílios e hiperpigmentação acastanhada difusa na face, pescoço e colo, não responsiva ao uso de diversos despigmentantes. À dermatoscopia, observamos pápulas foliculares com eritema perifollicular, escamas abraçando os folículos na altura da emergência dos óstios no couro cabeludo (Fig. 5A-5B) e pseudorede marrom homogênea com focos de hiperpigmentação castanho-acinzentadas na face (Fig. 5C).

A pesquisa laboratorial com análise do hemograma, dosagens de TSH, anticorpos antitireoideus, anticorpos antinucleares e VDRL não demonstrou alterações. A biópsia da região frontal, próxima do supracílio, evidenciou preservação das camadas córnea e granulosa, retificação dos cones

Dermatoscopia



Figura 4 - Rarefação capilar difusa com retração da margem de implantação capilar e presença de pápulas ceratósicas e eritema nos óstios foliculares da região frontotemporal.

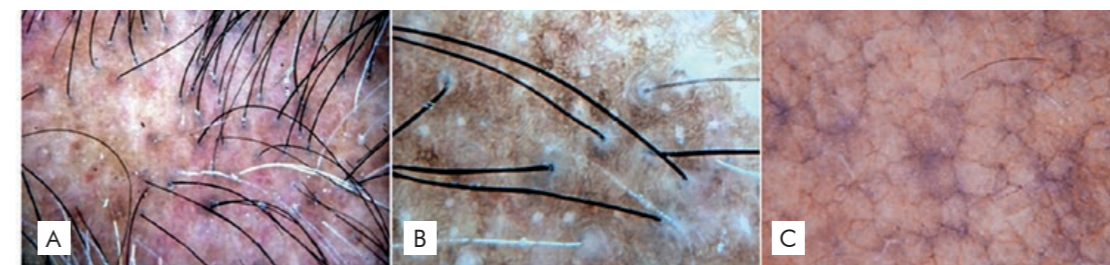


Figura 5 - A e B - Tricoscopia, C - Dermatoscopia.

epidérmicos, focos isolados de degeneração da camada basal, numerosos corpúsculos de Civatte e melanófagos na derme superficial, acompanhados de escassa infiltração inflamatória linfocitária perivasculatura (Fig. 6), achados compatíveis com o diagnóstico de líquen plano pigmentoso.

Foi iniciada terapia tópica com solução capilar de propionato de clobetasol 0,5 mg/mL no couro cabeludo e solução

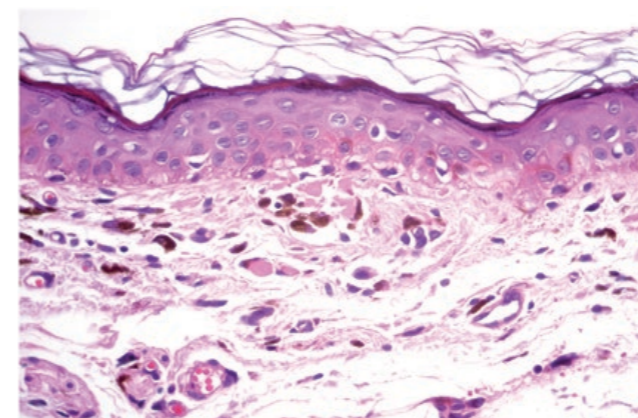


Figura 6 - Epiderme retificada, com degeneração vacuolar da camada basal. A derme apresenta numerosos corpúsculos de Civatte, melanófagos e escassa infiltração inflamatória linfocitária perivasculatura (H&E, 400 x).

de sulfato de minoxidil a 5% 2x/dia nas sobrancelhas. Os despigmentantes foram suspensos e aplicação tópica de mometasona em creme 1 mg/g foi iniciada 1x/dia na face e no colo. Após 30 dias, a paciente referia melhora parcial do quadro, tanto do prurido, quanto da queda capilar e das manchas na face.

DISCUSSÃO

Alopecia fibrosante frontal (AFF) é uma alopecia cicatricial envolvendo couro cabeludo, sobrancelhas e outras áreas de pilosas, descrita pela primeira vez por Kossard como uma rarefação progressiva da linha frontotemporal.¹ Em sua maioria, os pacientes são mulheres na pós-menopausa e está muitas vezes associada com alopecia de tração.^{2,3} Na última década, observou-se uma frequência crescente de casos de AFF. Geralmente tem ocorrência esporádica, mas tem sido relatada história familiar.^{4,5}

Trata-se de uma alopecia cicatricial que destrói os folículos pilosos da região fronto-temporal com frequente redução da pilificação das sobrancelhas e envolvimento esporádico dos cílios, axilas, regiões inguinais e membros, podendo preceder ou suceder do LPP⁶

A AFF é classificada atualmente como variante do líquen plano pilar, que é a forma mais comum de alopecia cicatricial primária em mulheres, com três variantes clínicas: o LPP clássico, alopecia frontal fibrosante e síndrome de Graham-Little. Contudo, é distinto do LPP clássico e da síndrome de Picardi-Lasseur-Graham-Little (LPP associado a pápulas hiperkeratóticas foliculares em membros, tronco, axila, púbis e sobrancelha). Na AFF não se observam lesões de líquen plano em outros locais.⁷

As características histológicas da AFF e do LPP são semelhantes: infiltrado inflamatório linfocítico envolvendo o istmo e infundíbulo, queratinócitos apoptóticos na raiz da bainha externa, fibrose perifollicular e trato fibroso.³ O infiltrado inflamatório na AFF predomina na parte superior do folículo piloso, ao passo que, no líquen plano, o infiltrado inflamatório não está limitado ao istmo e a fibrose perifollicular não é uma característica marcante como na AFF.^{8,9}

A histopatologia a AFF caracteriza-se predominantemente pela presença de: proeminente fibrose perifollicular; infiltrado linfocítico com padrão liquenóide ao redor dos folículos; e redução do número de folículos e substituição dos mesmos por tratos fibrosos.

A destruição do *bulge* (sítio das células germinativas) é a responsável pela alopecia permanente, característica da doença. Nota-se também degeneração hidrópica da bainha radicular externa (BRE) e preservação da epiderme interfolicular.

Sugere-se que a biopsia seja feita com dois *punches* 4 mm e enviada para cortes transversais e longitudinais³. A imunofluorescência da AFF é negativa e os achados histopatológicos são menos exuberantes que os do líquen plano pilar clássico.

A dermatoscopia pode ser uma ferramenta útil para o aumento da acurácia diagnóstica. Na AFF os pelos velos são tipicamente ausentes na linha de implantação do cabelo.^{5,10} Os principais achados dermatoscópicos no couro cabeludo são: perda das aberturas dos óstios foliculares; eritema perifolicular; escamas perifoliculares aderidas a base das hastas capilares.

Aproximadamente 30% dos pacientes com AFF podem apresentar doença autoimune.³ A investigação laboratorial inclui hemograma completo, hormonas sexuais, função tireoideia, anticorpos antinucleares, sorologia para hepatites e VDRL.⁹

Os principais diagnósticos diferenciais são: alopecias por tração, areata ofiásica inversa, androgenética, marginal cicatricial, senescente e lúpus eritematoso cutâneo crónico.

A AFF em geral é uma doença crónica progressiva, com tendência à estabilização do quadro e, embora existam muitas opções de tratamento (retinóides tópicos e sistémicos, esteróides tópicos ou intralesionais, hidroxilcloroquina, minoxidil e finasterida)^{3,11} a resposta terapêutica é desanimadora. Vano-Galván *et al.* afirmam que, no seu estudo, as terapias mais eficazes foram finasterida e dutasterida orais seguidas por corticosteróides intralesionais.¹²

O líquen plano pigmentoso (LPP), por outro lado, é uma variante macular incomum do líquen plano.² Apresenta-se clinicamente como máculas castanho-acinzentadas, ovais, nas áreas fotoexpostas da face, pescoço e áreas intertriginosas. Menos de 1/3 dos casos tem associação com alterações na mucosa ou com lesões típicas de líquen plano. Pode estar associado a prurido leve ou ardor.

A etiologia do LPP é desconhecida, porém acredita-se na participação de mecanismos imunológicos e sua histopatologia demonstra degeneração vacuolar da camada basal, infiltrado liquenóide variável e atrofia epidérmica, como no presente caso (Fig. 5A-5B).

São diagnósticos diferenciais possíveis melasma, dermatose cinzenta, hiperpigmentação induzida por drogas, hiperpigmentação pós-inflamatória, líquen plano actínico, dermatite de contato pigmentada (melanose de Riehl), ocronose exógena e eritema discrómico *perstans*.

A terapêutica do LPP é feita com fotoproteção, clareadores, corticóides tópicos ou orais com melhora variável. O uso de ciclosporina sistémica tem sido reservado para casos graves; luz intensa pulsada (LIP) é muito utilizada para o tratamento de algumas lesões pigmentadas com resultados promissores.^{2,3}

A associação da AFF com LPP é pouco comum, estando descrita sobretudo em mulheres (95%) e afrodescendentes (91%),² o que é corroborado no nosso trabalho. Acredita-se que as duas condições sejam espectro da mesma doença.

Sabe-se que essas duas condições clínicas estabilizam com o tempo mas não está claro quando e como isso ocorre, havendo necessidade de estudos complementares para maiores esclarecimentos.

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

- Rao R, Sarda A, Khanna R, Balachandran C. Coexistence of frontal fibrosing alopecia with lichen planus pigmentosus. *Int J Dermatol.* 2014; 53:622-4.
- Dlova NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol.* 2013; 168:439-42.
- MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:955-61.
- Donati A, Molina L, Doche I, Valente NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *American academy of pediatrics. Arch Dermatol.* 2011; 147:1424-7.
- Rubegni P, Mandato F, Fimiani M. Frontal fibrosing alopecia: Role of dermoscopy in differential diagnosis. *Case Rep Dermatol.* 2010; 2:404-5.
- Mirmirani P, Karnik P. Lichen plano pilari treated with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. *Arch Dermatol.* 2009; 145:1363-6.
- Mulinari Brenner F, Rosas FM, Sato MS, Werner B. Frontal fibrosing alopecia: report of six cases. *An. Bras.Dermatol.* 2007; 82:439-44.
- Moreno Ramírez D, Camacho Martínez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19:700-5.
- Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:55-60.
- Yin NC, Tosti A. A systematic approach to Afro-textured hair disorders: dermoscopy and when to biopsy. *Dermatol Clin.* 2014; 32:145-51.
- Berliner JG, McCalmont TH, Price VH, Berger TG. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:e26-7.
- Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:670-8.

Grupo Português para o Estudo das Dermite de Contacto

Ana Isabel Gouveia¹, L. Lopes¹, T. Correia²

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria (CHLN), Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria (CHLN), Lisboa, Portugal

RESUMO – Os aditivos alimentares, em que se incluem os sulfitos e os galatos, modificam intencionalmente as propriedades dos alimentos. A utilização dos sulfitos na indústria alimentar deve-se à sua acção antibacteriana, prevenção da oxidação e inibição do escurecimento enzimático e não-enzimático durante os processos de preparação, distribuição e armazenamento dos alimentos. Os galatos são utilizados tanto na indústria alimentar como em cosméticos.

Descrevemos o caso de uma doente de 36 anos com um quadro de queilite de contacto alérgica atribuída ao metabissulfito de sódio (E223) de uma salada de fruta comercializada possivelmente perpetuada por alergia de contacto a galatos presentes nos batons utilizados.

PALAVRAS-CHAVE – Aditivos Alimentares; Antioxidantes; Conservantes de Alimentos; Cosmética; Dermatite Alérgica de Contacto; Galato de Propila; Queilite; Sulfitos.

Allergic Contact Cheilitis to Food Additives

ABSTRACT – Food additives are used intentionally to modify food properties. Sulfites are used in food industry due to its antibacterial action, prevention of oxidation and inhibition of enzymatic and nonenzymatic browning discoloration of food during the process of preparation, distribution and storage. Gallates are used as antioxidants both in food and cosmetics.

We report the case of a 36 years-old patient with allergic contact cheilitis to sodium metabisulfite (E223) found in a fruit salad, possibly perpetuated by the antioxidants in her lipsticks.

KEY-WORDS – Antioxidants; Cheilitis; Cosmetics; Dermatitis, Allergic Contact; Food Additives; Food Preservatives; Propyl Gallate; Sulfites.

INTRODUÇÃO

Os alimentos e bebidas que consumimos diariamente contêm aditivos, como antioxidantes, conservantes, aromas e intensificadores de sabor, entre outros, capazes de causar sensibilização e conseqüentemente serem responsáveis por quadros de dermite de contacto alérgica (DCA). Entre eles, destacamos os sulfitos utilizados na indústria alimentar, quer pela sua acção antibacteriana, quer pela prevenção da oxidação e inibição do escurecimento enzimático e não-enzimático durante os processos de preparação, distribuição e armazenamento dos alimentos.^{1,2}

Os galatos são também antioxidantes usados não só em produtos cosméticos e farmacêuticos, como também na indústria alimentar.³

CASO CLÍNICO

Doente de 36 anos, sexo feminino, enfermeira, encaminhada para a consulta de Dermatologia por edema e eritema súbito dos lábios após a ingestão de salada de fruta comercializada (maçã, pêra, laranja, kiwi, pêsego e ananás - os dois últimos em conserva) no refeitório hospitalar, que evoluiu com ardor e descamação labial que ultrapassava os limites da semi-mucosa dos lábios (Fig. 1). Desde o início do quadro que aplicava diariamente batons e bálsamos labiais (que não sabia especificar) com manutenção das queixas. Houve melhoria após aplicação de corticosteróides tópicos, mas com novo episódio de edema súbito dos lábios após ingestão da mesma salada. A doente negava queixas quando ingeria os frutos frescos separadamente. Não existiam antecedentes

Correspondência: Ana Isabel Gouveia
Hospital de Santa Maria, Serviço de Dermatologia
Av. Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: anaisabelgouveia@hotmail.com

Recebido/Received
8 Fevereiro/8 February 2016
Aceite/Accepted
22 Maio/22 May 2016

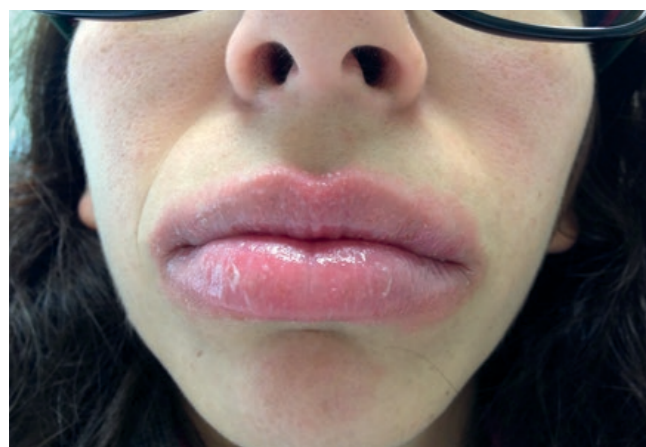


Figura 1 - Queilite de contacto alérgica.

personais relevantes e não tinha medicação habitual. Previamente, na consulta de Imunoalergologia tinha realizado testes de sensibilidade cutânea (*prick* testes) com os extractos dos frutos suspeitos (laranja, kiwi, maçã pele e polpa, ananás e pêsego pele e polpa) sem reacções imediatas ou retardadas. Na consulta de Dermatologia de contacto foram realizados testes epicutâneos com a série básica do GPEDC (Grupo Português de Estudo das Dermatites de Contacto) e as séries de pastelaria e cosméticos (*Chemotechnique diagnostics*)[®] aplicando os alérgenos em IQ Chambers[®] no dorso com oclusão durante 48h. Nas leituras realizadas de acordo com as orientações da ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*)⁴, verificou-se positividade ao metabissulfito de sódio a 2% em vaselina, (+) em D2 e (++) em D4, ao octilgalato a 0,25% em vaselina (++) e ao propilgalato 1% vaselina (++) em D4 (Figura 2), estes dois galatos sem reactividade em D2. Houve ainda positividade ao sulfato de níquel (+) em D2 e (++) em D4 e ao cloreto de cobalto (+) em D4. A reacção aos metais não foi considerada relevante para a dermatite actual, mas as reacções aos galatos e sulfitos foram considerados como provavelmente relacionadas com a queilite actual pois, após evicção de ambos os alérgenos, houve resolução completa do quadro, sem aparecimento de novas queixas.

DISCUSSÃO

Os sulfitos ocorrem naturalmente em alguns alimentos e bebidas como resultado da fermentação, mas podem também ter origem sintética. Estes últimos representam um grupo de compostos amplamente usados na indústria cosmética, farmacêutica e alimentar, sendo os sais de sulfito, nomeadamente o sulfito de sódio, o bissulfito de sódio e o metabissulfito de sódio as moléculas mais usadas.⁵

A exposição aos sulfitos está associada a diversas reacções adversas, incluindo asma, rinoconjuntivite, anafilaxia com eventual risco de vida, além de tonturas, dor abdominal e diarreia.⁵ As reacções cutâneas podem englobar rubor, urticária e reacções anafiláticas após ingestão e/ou administração por via parentérica de fármacos contendo sulfitos, bem como dermatites de contacto alérgicas após contacto cutâneo

Tabela 1 - Alimentos e bebidas fontes de exposição a sulfitos.

Bebidas e líquidos
<ul style="list-style-type: none"> Vinho, cerveja, refrigerantes engarrafadas, sumos de fruta, tónicos, cidra, vinagre, sopas enlatadas
Frutas e vegetais
<ul style="list-style-type: none"> Passas, damascos secos, barras de frutas, abacates, batatas, molhos, frutas cristalizadas, cerejas marrasquino, cebolas em conserva, chucrute, pickles, xarope de açúcar, doces, geleias, cogumelos, legumes embalados, saladas
Crustáceos
<ul style="list-style-type: none"> Camarão (não cozidos), marisco em conserva
Carnes
<ul style="list-style-type: none"> Carne picada, salsichas
Outros
<ul style="list-style-type: none"> Gelatina, amidos alimentares, açúcar de beterraba, adoçantes de milho

Adaptado de García-Gavín J, et al⁵

com o alérgeno.⁵ Pelo menos um caso dermatite de contacto sistémica foi também documentada na literatura.⁶

Na maioria dos indivíduos, a exposição aos sulfitos ocorre durante o consumo de alimentos e bebidas que contêm estes aditivos.⁷ Estes são usados como conservantes e antioxidantes podendo encontrar-se no vinho e cerveja, produtos enlatados, mariscos, saladas e frutos de conserva, entre outros (Tabela 1).⁵ Na indústria cosmética os sulfitos podem estar presentes em tintas para o cabelo, cremes e perfumes, e na indústria farmacêutica em medicamentos tópicos (ex. colírios, cremes e pomadas de antifúngicos, corticosteróides) e parentéricos (ex. adrenalina, anestésicos locais).⁸ Outros usos incluem a indústria têxtil e fotográfica, podendo deste modo também ser responsáveis por exposições profissionais.⁸

No caso descrito, de acordo com a história clínica, com os testes de sensibilidade cutânea *prick* (que permitiram excluir urticária de contacto aos frutos) e com os testes epicutâneos, considerou-se o metabissulfito de sódio (E223) presente na salada de fruta comercializada como o principal alérgeno deste quadro. O reaparecimento do quadro após a reintrodução da salada preparada de igual modo, assim como o controlo da dermatite com a evicção da mesma, permitiu estabelecer uma relação de causalidade. O metabissulfito de sódio terá sido responsável quer pela reacção imediata caracterizada pelo edema súbito dos lábios, quer pela reacção retardada do tipo IV caracterizada pelo quadro de queilite de contacto alérgica e evidenciada pela positividade com aumento de resposta de D2(+) para D4 (++) nos testes epicutâneos.

Os sulfitos podem também ser responsáveis por quadros de hipersensibilidade imediata tipo I,⁶ mecanismo



Figura 2 - Positividade dos testes epicutâneos ao metabissulfito de sódio, ao octilgalato e ao propilgalato.

eventualmente responsável pela reacção imediata após contacto com a salada. No entanto, não foi possível comprová-lo, uma vez que os testes de hipersensibilidade imediata (*prick* ou intradérmicos) para este alérgeno não se encontram disponíveis no nosso centro hospitalar.

Por outro lado, os galatos, frequentemente presentes em batons e bálsamos labiais (os cosméticos são a principal fonte de sensibilização destes alérgenos)³ podem ter tido um papel relevante na dermatite, uma vez que a aplicação mantida dos mesmos poderá ter levado à perpetuação das

queixas com manutenção da queilite. Embora solicitado, não foi possível ter acesso aos produtos utilizados pela doente de modo a confirmar a presença destes alérgenos nos cosméticos utilizados.

Apesar do uso disseminado dos sulfitos, a doente negava sintomatologia semelhante com outros alimentos ou bebidas. A identificação da exposição responsável pelo quadro pode levar à melhoria clínica apenas com modificações ligeiras na dieta,⁹ como foi possível verificar na nossa doente.

Apresentações e Prémios: Apresentação sob a forma de poster, Reunião da Primavera da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV), Lisboa, 22 e 23 de Maio de 2015. Poster vencedor Prémio de Melhor Poster.

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

- Madan V, Walker SL, Beck MH. Sodium metabisulfite allergy is common but is it relevant? *Contact Dermatitis*. 2007; 57:173-6.
- Viegas L. Food additives in cosmetics – clinical relevance. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2014; 72:63-72.
- García-Melgares ML, de la Cuadra J, Martín B, Laguna C, Martínez L, Alegre V. Sensibilización por galatos. Revisión de 46 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2007; 98:688-93.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015; 73:195-221.
- García-Gavín J, Parente J, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: A challenging allergen. A case series and literature review. *Contact Dermatitis*. 2012; 67:260-9.
- Cussans A, McFadden J OL. Systemic sodium metabisulfite allergy. *Contact Dermatitis*. 2015; 73:313-24.
- Vally H, Misso NL, Madan V. Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:1643-51.
- Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012; 5:16-23.
- Vally H, Misso NL, Madan V. Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:1643-51.

Pioderma Gangrenoso em Lactente

Michelle Soares Martins¹, Paloma Corrêa Mattos¹, Marina Valente Maia Abinader¹, Luciana Alves Ribeiro¹, Patrícia Chicre Bandeira de Melo²

¹Médica Residente de Dermatologia/Resident of Dermatology, Hospital Universitário Getúlio Vargas HUGV/Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Brasil

²Médica Dermatologista/Dermatologist; Mestre em Doenças Tropicais/Specialist in Tropical Diseases; Preceptora da Residência em Dermatologia (HUGV/UFAM)/Tutor of Residence in Dermatology; Professora da disciplina de Dermatologia/Professor of Dermatology, Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Brasil
Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM, Brasil

RESUMO – Pioderma gangrenoso é uma dermatose cutânea incomum, de patogênese desconhecida, incluída no grupo das dermatoses neutrofilicas. Caracteriza-se como ulceração não infecciosa, necrotizante e dolorosa da pele. Acomete preferencialmente adultos, sendo raro em crianças (menos de 4%) e com poucos casos relatados na literatura de acometimento na faixa etária < 1 ano. O diagnóstico geralmente é baseado em evidências clínicas e confirmado com a exclusão das outras etiologias de lesões ulceradas cutâneas. Relatamos um caso de pioderma gangrenoso em uma lactente de 4 meses de idade, com lesões ulceradas múltiplas na região de nádegas, sem comprometimento sistêmico e com resposta satisfatória e efetiva ao tratamento com corticoterapia oral.

PALAVRAS-CHAVE – Pioderma Gangrenoso; Lactente.

Pyoderma Gangrenosum in an Infant

ABSTRACT – Pyoderma gangrenosum is an uncommon cutaneous dermatosis of unknown pathogenesis, included in the group of neutrophilic dermatosis. It is characterized as noninfectious, necrotizing and painful cutaneous ulcers. It affects primarily adults and is rare in children (less than 4%) and with few cases reported in literature of involvement in the age group < 1 year. The diagnosis is usually based on clinical evidence and confirmed with the exclusion of others causes of skin ulcerated lesions. This report describes a case of pyoderma gangrenosum in a 4 months old infant presented with multiple cutaneous ulcers on her buttocks, without any systemic involvement and with rapid and effective response to oral corticosteroid.

KEY-WORDS – Infant; Pyoderma Gangrenosum.

INTRODUÇÃO

O pioderma gangrenoso (PG) foi primeiramente descrito em 1916 por Brocq e melhor caracterizado posteriormente por Brusting *et al* em 1930.¹ Fagedenismo crônico, dermatite gangrenosa e pioderma fagedênico são termos sinônimos com valor histórico para o pioderma gangrenoso, que é definido como uma doença inflamatória e neutrofilica, não infecciosa, que geralmente evolui para ulcerações cutâneas e comprometimento sistêmico, estando associada ao fenômeno patérgico em até 30% dos casos e

a doenças sistêmicas em 30-70% dos casos, sendo principalmente associada à doença de Crohn, retocolite ulcerativa, artrite reumatóide e doenças hematológicas.^{1,2,6} O PG é considerado idiopático em 25-50% dos casos.³ Estima-se que sua incidência ocorra entre 3 a 10 casos por milhão de pessoas/ano,¹ sendo mais frequente em adultos e considerada muito rara na infância, principalmente quando considerada a faixa etária < 1 ano.⁴

A etiologia e patogênese do PG permanecem desconhecidas, apesar dos avanços científicos na compreensão da

Manuscrito apresentado parcialmente como pôster eletrônico no 69º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia em Recife, Brasil, de 27 a 30 de Setembro de 2014.
Presented as an electronic poster at the 69th Congress of the Brazilian Society of Dermatology.

Correspondência: Michelle Soares Martins
Hospital Universitário Getúlio Vargas - HUGV/ Universidade Federal do Amazonas
UFAM Rua Apuriná, 04 – Praça 14 de Janeiro - Manaus/AM, Brasil CEP: 69020-170
Tel.: +55 (92) 99152-0717
E-mail: E-mail: mi_smartins@yahoo.com.br

Recebido/Received
22 Dezembro/22 December 2015
Aceite/Accepted
22 Fevereiro/22 February 2016

A prova clínica de eficácia ao nível celular*

Núcleos celulares (coloração DAPI)⁽¹⁾

Lesões do ADN (Anticorpos monoclonais anti CDP)⁽³⁾

4 SED⁽²⁾

Irradiação fraca sem fotoprotector
Equivalente a índice UV2 durante 2h⁽⁴⁾

30 SED⁽²⁾

Irradiação extrema com Avène 50+
Equivalente a índice UV11 durante 3h⁽⁴⁾

Biópsias cutâneas



Protectores Solares

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

EAU THERMALE
Avène
A inovação em Dermatologia



*Estudo monocêntrico, King's College London - 2015
(1) In vivo Molecular & DNA Protection by an Avène sunscreen
(2) Solar simulated Radiation
(3) 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.

Caso Clínico

doença. Muitos autores acreditam numa possível etiologia imune devido a associação do PG com doenças sistêmicas as quais possuem mecanismo auto-imune conhecido, porém estas alterações parecem ser detectáveis apenas em alguns pacientes de forma isolada.^{1,2,4,5}

A apresentação clínica do PG é variável e classicamente dividida em quatro formas: ulcerada (80% dos casos), bolhosa, vegetante e pustulosa. Essencialmente, caracteriza-se por lesões cutâneas que iniciam como pústulas ou vesicopústulas e progridem para lesões ulceradas dolorosas, por vezes necróticas. Os membros inferiores constituem o local mais comumente acometido.^{1,4,5}

Trata-se de diagnóstico de exclusão e o diagnóstico diferencial deve incluir ectima gangrenoso, infecção por micobactéria atípica, micose profunda, vasculite nodular e síndrome de Sweet.^{1,4,6}

O tratamento é feito com base em imunossuppressores, sendo o mais descrito e mais utilizado em crianças, a corticoterapia sistêmica. Terapias alternativas incluem dapsona, sulfapiridina, ciclosporina, metotrexate, clofazimina, minociclina e colchicina, além de relatos atuais de uso de imunobiológicos.^{6,8} Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce devido à rápida progressão das lesões e à ótima resposta à terapêutica na maioria dos casos.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, quatro meses de idade, natural e procedente de Manaus/AM. Trata-se de lactente previamente saudável, sem antecedentes familiares relevantes, que há 20 dias apresentava início do quadro com vesículas e pústulas que evoluíram em uma semana para lesões ulceradas múltiplas, de fundo necrótico, na região coberta pelas fraldas (Fig. 1). Procurou atendimento médico e foi avaliada pela equipe de pediatria que optou por iniciar tratamento com antibioticoterapia oral de amplo espectro com vancomicina e meropenem acreditando na possível etiologia bacteriana das lesões. Após 10 dias de antibioticoterapia sem resposta foi, então, proposto desbridamento cirúrgico das lesões pela equipe da cirurgia geral. Após o procedimento cirúrgico houve agravamento do quadro



Figura 1 - Lesões ulceradas múltiplas, de fundo necrótico, na região glútea coberta pelas fraldas.

com aumento progressivo das lesões ulceradas. Foi solicitado, então, parecer da dermatologia. Ao exame dermatológico, foram encontradas múltiplas úlceras profundas de fundo granuloso recoberto por material sero-purulento e com focos hemorrágicos e bordos bem delimitados, eritemato-violáceos e subminados na região glútea (Fig. 2). Foi realizada biópsia com envio de material para histopatologia e cultura para fungos, micobactérias e bactérias. O exame histopatológico demonstrou hiperplasia pseudoepiteliomatosa na epiderme, denso infiltrado inflamatório ocupando derme superficial e profunda, estendendo-se até subcutâneo, constituído predominantemente por neutrófilos. Ausência de vasculite. Não foi observada a presença de micobactérias pela coloração de Ziehl-Neelsen ou fungos pela coloração de Gomori-Grocott. As culturas tiveram resultado negativo. E os demais exames complementares realizados foram igualmente negativos sem qualquer evidência de acometimento sistêmico.

Face à correlação clínico-histológica e à exclusão das outras hipóteses diagnósticas, foi instituída terapia imunossupressora para PG com corticoterapia sistêmica



Figura 2 - Exacerbação das lesões após o desbridamento cirúrgico. Múltiplas úlceras profundas com fundo granuloso recoberto por material sero-purulento e com focos hemorrágicos e bordos bem delimitados, eritemato-violáceos e subminados na região glútea.

Caso Clínico



Figura 3 - Melhora parcial das lesões após uma semana do início do tratamento (prednisolona 3 mg/kg/dia).

(prednisolona 3 mg/kg/dia) com importante melhora do quadro em uma semana (Fig. 3) e resolução com completa cicatrização das lesões após três semanas do início da terapia (Fig. 4). A paciente obteve alta hospitalar, seguida de redução gradual da dose do corticoide em ambulatório. Atualmente, apresenta apenas cicatrizes atróficas.



Figura 4 - Cicatrização completa das lesões após três semanas do início da corticoterapia oral. Observam-se apenas lesões residuais atróficas e pigmentadas.

DISCUSSÃO

O PG é uma dermatose neutrofílica que se manifesta em geral em adultos.⁹ Estima-se que aproximadamente 4% dos casos de PG ocorram em crianças, sendo considerada doença rara nesta faixa etária. É ainda mais rara quando se considera apenas a população pediátrica < 1 ano com poucos relatos descritos na literatura.^{6,7,9}

A causa do PG é desconhecida, mas alguns estudos sugerem que o processo primário seja a quimiotaxia anormal dos neutrófilos.⁹ O subtipo mais comum de PG na infância é o ulcerado. Neste caso, a lesão começa como uma pústula

inflamatória que rapidamente progride para ulceração e que pode ocorrer em locais de mínimo trauma (fenômeno da patergia). A ulceração tem caracteristicamente os bordos eritemato-violáceos, irregulares, subminados ou solapados circundados por halo eritematoso e é intensamente dolorosa, podendo apresentar fundo necrótico.^{6,7,9} Nas crianças, em geral, a doença manifesta-se com lesões múltiplas, principalmente localizadas na face, nádegas, períneo, genitais e coxas e o fenômeno da patergia é comumente relatado como desencadeador de lesões. Antecedentes de trauma são muito descritos como desencadeantes em crianças, o que pode explicar o acometimento preferencial de áreas cobertas por fraldas, local acometido em nossa paciente.^{3,7,9}

O PG está associado a doenças sistêmicas em cerca de 50% dos casos nos adultos, no entanto é importante ressaltar que as crianças raramente têm acometimento sistêmico, compatível com o nosso caso relatado.^{6,7,9}

O diagnóstico do PG é de exclusão e pode ser dificultado na infância por causa da variedade de doenças cutâneas que podem afetar esta faixa etária. O diagnóstico diferencial inclui infecções por fungos, bactérias e micobactérias atípicas, granuloma glúteo infantil, doença de Crohn, linfoma cutâneo, histiocitose de células de Langerhans, mastocitose, entre outros.⁷ Erros diagnósticos relacionados com esta dermatose são frequentes e podem ser prejudiciais aos pacientes. Comumente é confundido com doenças bacterianas, sendo tratado com antibioticoterapia e submetido à desbridamento cirúrgico, o qual provoca patergia e exacerbação das lesões podendo levar até a amputação.¹⁰ Neste contexto, avaliação dermatológica por profissional especializado é de suma importância para exclusão de outras dermatoses e início do tratamento adequado de forma precoce.

Su *et al*, em 2004, propuseram critérios diagnósticos de PG, incluindo critérios principais e secundários. Dentre os critérios principais encontram-se: 1) Presença de úlcera cutânea dolorosa, com bordos irregulares, apresentando rápida progressão; 2) Exclusão de outras causas de ulceração cutânea; e como critérios secundários: 1) História sugestiva de patergia ou presença de cicatriz cribiforme; 2) Associação com doenças sistêmicas; 3) Neutrofilia estéril da derme e/ou infiltrado inflamatório misto e/ou vasculite linfocítica no exame histopatológico; 4) Rápida resposta à corticoterapia sistêmica. A presença de dois critérios principais e de um secundário estabeleceria o diagnóstico de PG. Portanto, a nossa paciente cumpre critérios para a doença.^{3,6,9}

O tratamento de primeira escolha é descrito com corticoterapia sistêmica em dose imunossupressora, opção com mais evidências e sucesso terapêutico relatados, sendo também a opção preferencial em crianças.^{10,12} Os resultados são rápidos, com melhora das lesões em dias a semanas, o que corrobora com a resposta satisfatória apresentada no nosso caso.

No presente artigo, ressalta-se a importância do médico dermatologista na elucidação diagnóstica e tratamento adequado com sucesso terapêutico do PG em faixa etária não usual.

Caso Clínico

Caso Clínico

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. Konopka CL, Padulla GA, Ortiz MP, Beck AK, Bitencourt MR, Dalcin DC. Pioderma gangrenoso: Um Artigo de Revisão. *J Vasc Bras.* 2013; 12:25-33.
2. Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Dermatoses neutrofilicas – Parte I. *An Bras Dermatol.* 2011; 86:11-27.
3. Santos M, Talhari C, Rabelo RF, Schettini APM, Chirano CA, Talhari S. Pioderma gangrenoso – apresentação clínica de difícil diagnóstico. *An Bras Dermatol.* 2011; 86:153-6.
4. Saigal R, Singh Y, Mittal M, Kansal A, Maharia HR. Pyoderma gangrenosum: Review article. *J Assoc Physicians India.* 2010; 58:378-83.
5. Suárez-Pérez JÁ, Herrera-Acosta E, López-Navarro N, Vilchez-Márquez JD, Bosch RJ, Herrera E. Pyoderma

gangrenosum: A report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifogr.* 2012;103:120-6.

6. Carneiro FR, Santos MA, Sousa BA, Nascimento CS, Amin GA, Moutinho AT. Pioderma gangrenoso em recém-nascido - Relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2013;88:S173-5.
7. Mc Aleer MA, Powell FC, Devaney D, O'Donnell BF. Infantile pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:S23-8.
8. Powell FC, Su D, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34:395-409.
9. Agrawal S, Singhania B. Pyoderma gangrenosum. *BMJ Case Reports.* 2010;10:1-5.
10. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13:191-211.
11. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): An updated review. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:691-8.
12. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *BMJ.* 2011;165:1244-50.
13. Martins G, Bernardes Filho F, Sasso LS, Alves AO, Silva YB, Rezende FC, et al. Pioderma gangrenoso extenso em um paciente não aderente ao tratamento. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2013; 71:393-7.

Triquilemoma Desmoplástico em Nevo Sebáceo do Couro Cabeludo

Rui Tavares-Bello¹, Óscar Tellechea², Sónia Fernandes³

¹Dermatology Service, Hospital Militar de Belém, Lisboa. Presently, Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Portugal

²Dermatology Service, Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

³Dermatology Service, Hospital de Curry Cabral, Lisboa. Presently, Hospital dos Lusíadas and Hospital de Santa Maria-CHLN, Lisboa, Portugal

RESUMO – Descrito originalmente por Jadassohn em 1895, foi apenas em 1932 que a designação “nevo sebáceo” foi introduzida, por Robinson. Trata-se de um hamartoma congénito relativamente prevalente que, classicamente, evolui por fases de crescimento e maturação (classicamente estão descritas 3 fases: infância <12; adolescência 12-18; adultos >18) e que, do 4º ao 7º decénios pode originar, em 10-30% dos casos), várias neoplasias epiteliais. Muito raramente reportados neste contexto, os triquilemomas são tumores anxiais benignos que se originam ou diferenciam no epitélio da bainha radicular externa folicular. Habitualmente solitários, podem apresentar-se clinicamente como pápulas translúcidas ou queratóticas faciais, em particular na proximidade da pirâmide nasal e dos lábios. A rara variante histológica “triquilemoma desmoplástico” pode simular clinicamente basaliomas (CBC), carcinomas espinhocelulares (CEC), nevos intradérmicos, verrugas virais, cornos cutâneos ou hiperplasias sebáceas e, histologicamente, evocar variantes desmoplásticas de CBCs, CECs e de carcinomas triquilemáticos. É apresentado caso de doente eurocaucasiano de 56 anos de idade que apresentava pápulas e nódulos translúcidos assintomáticos, desenvolvidos num nevo sebáceo do couro cabeludo. O estudo histológico revelou uma proliferação lobular com as características clássicas do triquilemoma desmoplástico no seio de um hamartoma sebáceo. O caso é ilustrado iconograficamente e a literatura relevante é sumariamente revista.

PALAVRAS-CHAVE – Nevo; Neoplasias das Glândulas Sebáceas; Neoplasias da Pele.

Desmoplastic Trichilemmoma arising on a Nevus Sebaceous of the Scalp

ABSTRACT – Originally described by Jadassohn in 1895, it was not until 1932 that the term “nevus sebaceous” was introduced by Robinson. It is a prevalent benign congenital hamartoma that classically evolves through discrete phases of growth and that, from the 4th to the 7th decade of life, can give rise in approximately 10 to 30% of cases to several epithelial neoplasms. Very seldom reported in this context, trichilemmomas are benign appendageal tumours that arise from or differentiate toward the outer root sheath epithelium of the normal hair follicle. Usually solitary, they present as verrucous, keratotic or smooth papules on the face, especially in the vicinity of the nose and lips. On clinical grounds, desmoplastic trichilemmomas, a rare benign histological sub-type of trichilemmomas, are easily taken for basal cell carcinomas, intradermal nevi, verrucae, cutaneous horns, sebaceous hyperplasia and squamous cell carcinomas; as far as pathology, differential diagnosis must include the desmoplastic variants of squamous and basal cell carcinomas, as well as trichilemmal carcinoma. A 56 year old Caucasian male presented with several asymptomatic pearly, translucent nodules and papules that had developed over the last 6 months within a congenital alopecic yellowish plaque of his scalp previously diagnosed, on clinical grounds, as a nevus sebaceous. Histopathological examination allowed to disclose a lobular neoplasm with the classic features of desmoplastic trichilemmoma. The case is iconographically depicted and the relevant literature is reviewed.

KEY-WORDS – Nevus; Sebaceous Gland Neoplasms; Skin Neoplasms.

Correspondência: Rui Tavares-Bello
Consulta de Dermatologia - Hospital dos Lusíadas
Rua Abílio Mendes - 1500-458 Lisboa, Portugal

Recebido/Received
10 Fevereiro/10 February 2016
Aceite/Accepted
20 Março/20 March 2016

Caso Clínico

INTRODUCTION

Described by Headington and French in 1962¹ trichilemmomas (Tr) are benign tumours differentiating toward to the hair follicle isthmus. In 1990, Hunt *et al*² described a desmoplastic histological variant characterized by a pseudocarcinomatous silhouette that often led to the misdiagnosis of desmoplastic squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma, which evoked an invasive desmoplastic squamous cell carcinoma. Clinically, trichilemmomas may present either as solitary non-descript verrucous small papules at the central part of the face or, rarely, as multiple lesions at the same location, a circumstance where – together with sclerotic fibromas and acrokeratosis verruciformis – the diagnosis of Cowden's syndrome should be evoked. Trichilemmomas may also, although rarely, occur as a secondary neoplasm within the milieu of a nevus sebaceous (NS)³ the very similar way varied appendageal tumours do, in what is regarded by some as a third stage in the natural history of NS.^{4,5} Pathologically, desmoplastic trichilemmoma (DTr) consists of well-defined lobules extending from the epidermis into the dermis centered by a dense, abundant hyaline stroma. In most cases, the epithelial lobules show at their margins the typical features of Tr lobules, with polygonal, PAS+ clear cells exhibiting peripheral nuclear palisading that lie upon a thickened eosinophilic hyaline membrane. As the center of the lesion is approached, the epithelial sheaths progressively get narrower, cells diminishing in dimension and becoming more and more irregular. When cells merge on the dense stroma, the lobular pattern is disrupted and cells tend to cluster in irregular cords or nests, with occasional dyskeratosis or necrosis, thus simulating an invasive carcinoma.^{2,3,6} The case of a 56 year old Caucasian male who developed a desmoplastic trichilemmoma within a nevus sebaceous of the scalp is presented.

CASE REPORT

A 56 year old Caucasian male presented with several asymptomatic papules that had developed over the last 6 months within an alopecic plaque on the scalp, previously diagnosed, on clinical grounds, as a sebaceous nevus. He denied any previous local major trauma, radiation therapy or topical agents as well as any family or personal history of skin or visceral cancer. He had lived his whole life in Angola but, due to his fair complexion, had always avoided deliberate or any kind of recreational sun exposure.

On physical examination, the patient had several papules – from 3 to 6mm diameter – superimposed, in an apparently multifocal distribution, on a 15X12 mm diameter, alopecic, slightly raised yellowish plaque with a smooth, velvety surface (Fig. 1). The papules were hemispheric or pedunculated, some warty and some translucent. The examination of the rest of the integument was nondescript.

The patient declined to undergo excision of the entire mass. A biopsy was then suggested for diagnostic purposes, which was readily accepted. A large shave biopsy that involved the whole lesion was then performed, with subsequent CO2 laser vaporization of the resulting open wound, for the sake of hemostasis.



Figure 1 - Several papules on a 15x12mm alopecic, yellowish plaque with a smooth surface on the scalp.

Histological examination revealed an endoepithelial proliferation that filled the dermis and was contiguous to the overlying acanthotic epidermis (Fig. 2). The neoplasm was composed of well-demarcated lobules, with two populations of epithelial cells: one, centrally located, with clear and abundant cytoplasm (Fig. 3) and the other, peripherally, with basophilic cells with nuclear palisading lined by a thickened eosinophilic hyaline membrane (Fig. 4). Overall, a dense hypercellular

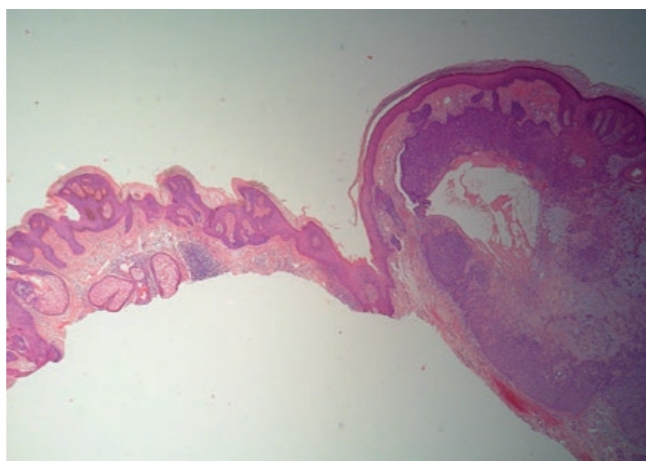


Figure 2 - A well-defined lobular proliferation, connected to epidermis.

and desmoplastic stroma occupied the central portion of the proliferation (Fig. 5). There was neither evidence of cytological atypia nor of mitotic figures. At the extreme periphery of the histological section, one could appreciate some trabecular acanthosis of the epidermis, hyperplastic sebaceous glands – some opening directly to the surface – and a focal lymphomononuclear inflammatory infiltrate (Fig. 6).

The diagnosis of desmoplastic trichilemmoma arising in a sebaceous nevus was made. The tumour appeared to be fully confined within the limits of the tissue specimen, suggesting

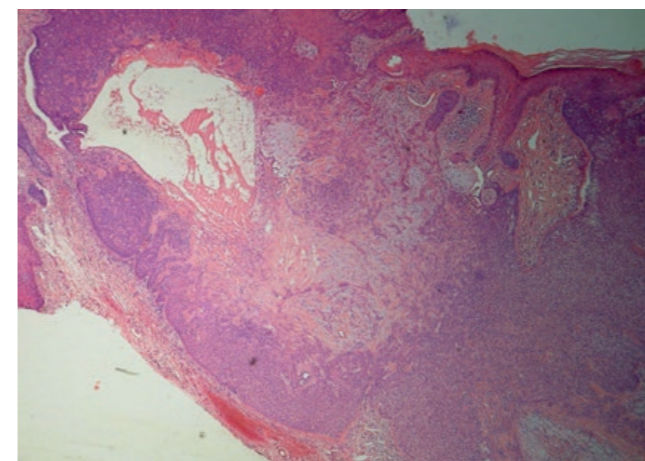


Figure 3 - Overview of the epithelial tumour with 2 distinct cell populations.

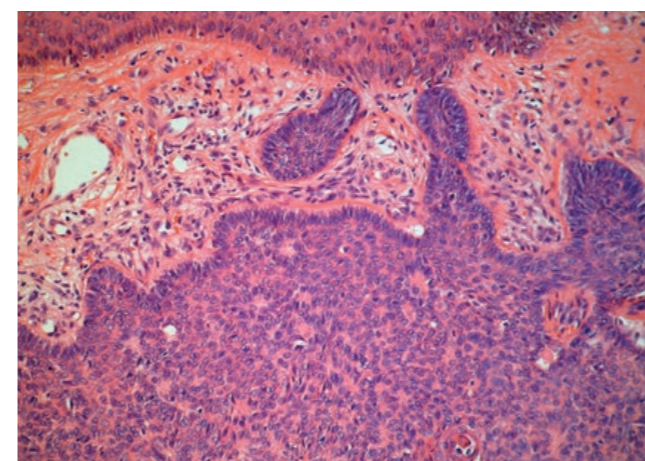


Figure 4 - Peripherally-located cellular aggregates with basophilic cells with nuclear palisading and thickened basement membrane.

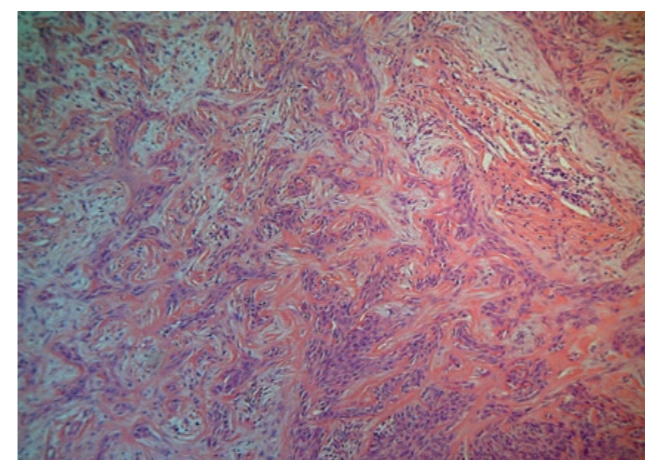


Figure 5 - Detail of the hypercellular desmoplastic stroma.

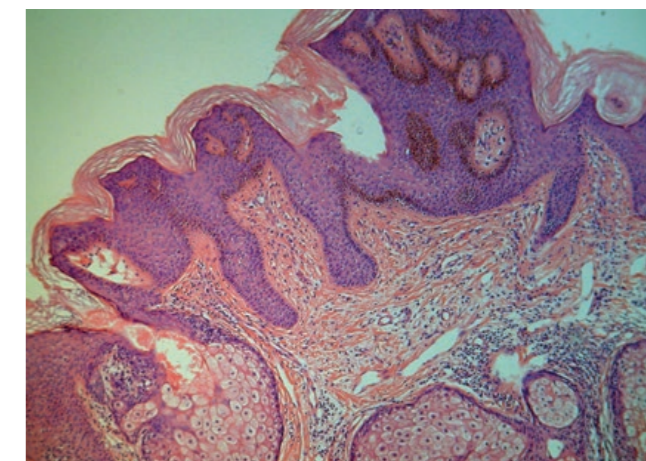


Figure 6 - Periphery of the lesion nevus sebaceous detail.



Figure 7 - At follow-up, there was no recurrence of the neoplasm.

that a complete excision had been performed. Meanwhile, the resulting surgical wound, which measured 10x6mm diameter, fully healed by second intention, in a three-week period without major pain or complications. At follow-up, 12 months afterwards, there was no recurrence of the neoplasm (Fig. 7). Although fully informed about the possible development of other local neoplasms, the patient nevertheless refused to undergo complete excision of the congenital sebaceous nevus.

DISCUSSION

Originally described by Jadassohn in 1895, it was not until 1932 that the term “nevus sebaceous of Jadassohn” (NS) was introduced, by.⁷ It refers to a well-recognized congenital hamartoma of the skin that appears as a slightly raised, yellowish, smooth alopecic plaque on the scalp, face and neck. It evolves through distinct phases of growth, clearly accelerated at puberty, when it may show a hyperplastic, nodular appearance and, at adulthood (4th-7th decades), where can give rise,

Caso Clínico

in approximately 10-30% of cases, to diverse epithelial neoplasms.^{8,9} Several reported activating mutations in HRAS and KRAS have been reported in nevus sebaceous, so as to allow to be envisioned by some authors it as the result of a proliferative whole skin somatic mosaic status.¹⁰⁻¹² Most of these tumours are benign and have a pilar, sebaceous, eccrine or apocrine origin. Malignant neoplasms are extremely rare among children as well as in adults, as it has been shown that most of the lesions formerly classified in this setting as basal cell carcinomas (BCC) were actually trichoblastomas.^{5,13}

Since its original description in 1990,² desmoplastic trichilemmomas (DTr) have very seldom been reported, particularly in the setting of NS.^{2,3,14} DTr's are indeed very infrequent tumours.^{6,15} The total of only 81 cases reported worldwide up to 2012 may in fact represent an underestimation of the actual prevalence of these tumours. It has been reported to occur in several ethnicities, seeming to be more prevalent in males and to favor the 5th-6th decades of life. As far as location, DTr's seem to predominate on the facial area, although extrafacial locations have also been described.¹⁵ Clinically, its presentation is quite non-specific, either as a lobular or diffuse thickening of a previous NS or as newly superimposed translucent or keratotic papules and nodules. In fact, desmoplastic trichilemmomas in this context can be easily taken for viral warts, intradermal nevi, seborrheic keratoses, BCC, SCC or cutaneous horns,^{2,3} as such requiring histological examination in each and every case.

Histologically, desmoplastic trichilemmomas present as well defined lobular lesions in the upper dermis with typical features of trichilemmoma at the periphery, but with a desmoplastic stroma at the very center of the growth. The stroma characteristically "dissectates" the nearby lobules originating irregular cords and nests of basaloid cells admixed in the dense, hyaline connective tissue. The amount of desmoplasia is said to vary, but in most cases represents about 20-60% of the tumour.^{2,6} It is important not to misdiagnose this pseudo-invasive pattern as an invasive carcinoma. Although some cytological pleomorphism, individual dyskeratosis and cellular necrosis may focally be present, overall, the absence of frank cell atypia and mitotic activity do favor a diagnosis of DTr. In difficult cases however, the CD 34 positive and BerEP4 negative immunostaining of the epithelial cells allow to definitely clarify diagnosis and rule out BCC.¹⁶

In our patient's case, as opposed to the non-specific clinical presentation, the pathological examination allowed to clearly diagnose DTr within a nevus sebaceous.

As far as therapeutic intervention in NS, a lot of controversy does exist in the literature. Prophylactic surgery during childhood has classically been advocated at the light of the natural history of NS and the early assumed risk of malignancy, namely basal cell carcinoma, as the lesion ages.^{12-14,17-19} As opposed to that view, others have suggested that prophylactic surgery should not systematically be performed due to the more modern evidence of its low malignancy risk.⁵ In the context of these *pros and cons* however, we do believe that the decision should be the result of a careful individual based, case-by-case

consideration, whereby several facts should be weighed: 1. Secondary neoplasms (mostly benign) are a common occurrence in NS's; 2. On clinical grounds, changes in long lasting NS's of the scalp are hardly if ever noticeable; 3. Secondary neoplasms often lack clinical specific features as to allow to clinically differentiate between benign or malignant; 4. Some molecular evidence does exist in that NSs share with BCCs a defect of the tumour suppressor gene PTCH (9q22.3), which might be in keeping with a definite carcinogenic potential of NS (20). Thus, having these data in mind, we suggest that at least in most of the NS's of the scalp area, surgical excision is indeed advisable. That was not unfortunately our patient's case, in whom due to personal schedule limitations, we were only able to perform a large (excisional) biopsy of the desmoplastic trichilemmoma, without being able to completely remove the nevus sebaceous.

In what concerns DT treatment, although usually benign, its potential coexistence with atypical basaloid cell proliferations including CBC, makes Mohs surgery (for both adequate margin control and tissue sparing benefits)^{15,21} or complete surgical excision with pathological confirmation of clear margins the treatments of choice.²²

In summary, a case of a patient with a desmoplastic trichilemmoma arising in a nevus sebaceous of the scalp is reported. Diagnostic and therapeutic challenges posed by this rare tumour when in the context of a complex, still enigmatic skin hamartoma such as nevus sebaceous are discussed.

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. Headington JT, French AJ. Primary neoplasms of the hair follicle: histogenesis and classification. *Arch Dermatol.* 1962;86:430-41.
2. Hunt SJ, Kilzer B, Santa Cruz DJ. Desmoplastic trichilemmoma: histologic variant resembling invasive carcinoma. *J Cutan Pathol.* 1990;17:45-52.
3. Rosón E, Gomez Centeno P, Sanchez-Aguilar D. Desmoplastic trichilemmoma arising within a nevus sebaceous. *Am J Dermatopathol.* 1998; 20: 495-7.
4. Mehregan AH, Pinkus H. Life history of organoid nevi. *Arch Dermatol.* 1965; 91:574-88.
5. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceous: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:263-8.
6. Tellechea O, Reis JP, Póiares Baptista A. Desmoplastic trichilemmoma. *Am J Dermatopathol.* 1992; 14: 107-14.
7. Robinson SS. Nevus Sebaceous (Jadassohn): report of five cases. *Arch Dermatol Syphilol.* 1932; 26:663-70.
8. Shapiro M, Johnson B Jr, Witmer W, Elenitsas R. Spiradenoma arising in a nevus sebaceous of Jadassohn: case report and literature review. *Am J Dermatopathol.* 1999; 21:462-7.
9. Idriss MH, Elston DM. Secondary neoplasms associated with nevus sebaceous of Jadassohn: a study of 707 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:332-7.
10. Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, et al. Postzygotic HRAS and KRAS mutations can cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet.* 2012; 44:783-7.
11. Aslam A, Salam A, Griffiths CE, McGrath JA. Nevus sebaceous: a mosaic RA Sopathy. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39:1-6.
12. Happle R. Nevus sebaceous is a mosaic RA Sopathy. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:597-600.
13. Jacqueti G, Requena L, Sanchez Yus E. Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceous of Jadassohn: a clinicopathologic study of a series of 155 cases. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22:108-18.
14. Crowson AN, Magro CM. Basal cell carcinoma arising in association with desmoplastic trichilemmoma. *Am J Dermatopathol.* 1996; 18:43-8.
15. Afshar M, Lee RA, Jiang SI. Desmoplastic Trichilemmoma – A Report of Successful Treatment with Mohs Micrographic Surgery and a Review and Update of the Literature. *Dermatol Surg.* 2012; 38: 1867-71.
16. Illueca C, Monteagudo C, Revert A, Llombart-Bosch A. Diagnostic value of CD34 immunostaining in desmoplastic trichilemmoma. *J Cutan Pathol.* 1988; 25:435-9.
17. Fergin PE, Chu AC, MacDonald DM. Basal cell carcinoma complicating nevus sebaceous. *Clin Exp Dermatol.* 1981; 6:111-5.
18. Jones EW, Heyl T. Nevus sebaceous: a report of 140 cases with special regards to the development of secondary malignant tumors. *Br J Dermatol.* 1970; 82:99-117.
19. Domingo J, Helwig EB. Malignant neoplasm associated with nevus sebaceous of Jadassohn. *J Am Acad Dermatol.* 1979; 1:545-56.
20. Xin H, Matt D, Qin JZ, Burg G, Böni R. The Sebaceous Nevus: A Nevus with Deletions of the PTCH Gene. *Cancer Res.* 1999; 59: 1834-6.
21. Schweiger E, Spann CT, Weinberg JM, Ross B. A Case of Desmoplastic Trichilemmoma of the Lip Treated with Mohs Surgery. *Dermatol Surg.* 2004; 30:1062-4.
22. Sano DT, Yang JJ, Tebcherani AJ, Bazzo LA. A rare clinical presentation of Desmoplastic Trichilemmoma mimicking Invasive Carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2014; 89:796-8.

ANTHELIOS [XL]-Protect™:
Nova tecnologia de proteção Anti-UVB. Anti-UVA. Antioxidante.



Sinergia filtrante eficaz

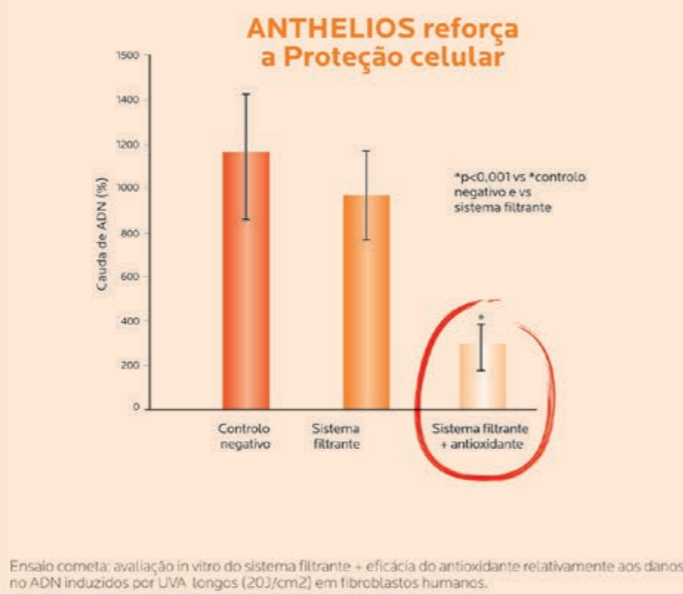
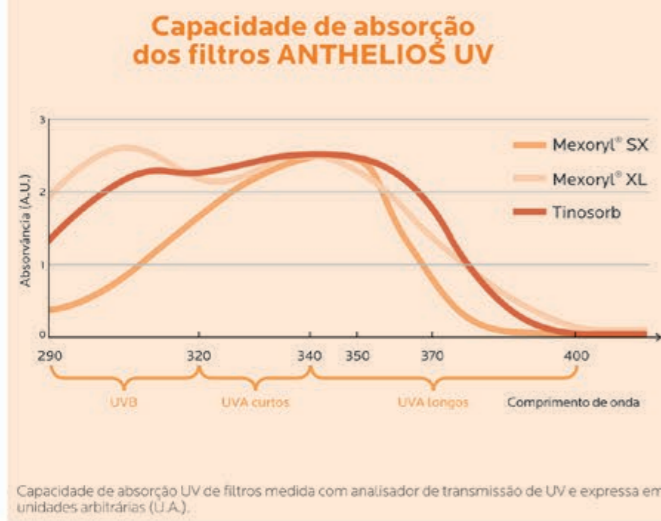
Mexoryl® SX + Mexoryl® XL + Tinosorb S

▶ Proporciona uma proteção ótima e fotoestável contra os UV de largo espectro

Poderoso complexo antioxidante

Vitamina E + Baicalina + Água termal La Roche-Posay

▶ Atua contra danos cutâneos induzidos pelos IV-A



Eritema Acral Bolhoso Induzido pela Gemcitabina

Miguel Pinto-Gouveia¹, Inês Coutinho², Leonor Ramos², Maria Manuel Brites², José Carlos Cardoso², Óscar Tellechea³, Américo Figueiredo⁴

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

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

³Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal e Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal/Senior Graduate Assistant in Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal and Professor of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

⁴Director do Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal e Professor Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal/Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal and Professor of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – O eritema acral da quimioterapia é caracterizado por áreas eritematosas e dolorosas, envolvendo predominantemente as mãos e pés, com formação de bolhas em casos severos. A gemcitabina é responsável frequentemente por reações adversas cutâneas, embora estas sejam habitualmente transitórias e ligeiras. Relatamos o caso de um doente sob quimioterapia paliativa com gemcitabina por adenocarcinoma ductal pancreático, que desenvolveu lesões bolhosas em ambos os pés, de maiores dimensões à esquerda. A histopatologia foi consistente com eritema acral. A variante bolhosa do eritema acral da quimioterapia é uma reação rara e, embora descrita para agentes citotóxicos estruturalmente semelhantes, não tem sido associada à gemcitabina. No doente apresentado, os antecedentes pessoais de doença arterial periférica podem ter desempenhado um papel importante na apresentação clínica final.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatopatias Vesiculobolhosas/induzido quimicamente; Dermatoses do Pé/induzido quimicamente; Eritema/induzido quimicamente; Gemcitabina/efeitos adversos.

Gemcitabine-Induced Bullous Acral Erythema

ABSTRACT – Chemotherapy-induced acral erythema is characterized by areas of painful erythema affecting predominantly hands and feet, and in severe cases bullous lesions may develop. Gemcitabine is frequently responsible for cutaneous side effects, but these are usually mild and transient. We report a patient under palliative chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma with gemcitabine, who presented large bullous lesions on both feet, but of larger size on the left. Histopathology was consistent with acral erythema. The bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema is a rare reaction, and although described for structurally similar cytotoxic agents, it has not been reported in association with gemcitabine. In our case, the patient's medical history of significant peripheral arterial disease may have also played an important role in the overall clinical presentation.

KEY-WORDS – Erythema/chemically induced; Foot Dermatoses/chemically induced; Gemcitabine/adverse effects; Skin Diseases, Vesiculobullous/chemically induced.

INTRODUCTION

Chemotherapeutic agents are responsible for numerous well described adverse reactions that may affect the skin, hair, mucous membranes and nails. Chemotherapy-induced acral erythema is a dose-dependent response to numerous

cytotoxic agents characterized by painful well-demarcated erythematous plaques, affecting predominantly palms and soles. In severe cases, diffuse or focal blistering with possible ulceration may occur.

Gemcitabine is a nucleoside analogue with demonstrated

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
4 Abril/4 April 2016
Aceite/Accepted
19 Maio/19 May 2016

Caso Clínico

efficacy across a range of solid tumors and has a mild toxicity profile. Cutaneous side effects are frequent, but the bullous variant of acral erythema has not yet been attributed to gemcitabine.

CASE REPORT

We report the case of a 47 year-old male, under palliative chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. His past medical history was remarkable for insulin-dependent diabetes mellitus and for peripheral arterial disease, with an aortobifemoral bypass that had already been complicated with thrombosis of the left branch. At the time of presentation, he was in the second cycle of gemcitabine (1000mg/m²), and had previously undergone four cycles of gemcitabine + capecitabine. Dermatology observation was requested for a 24-hour history of dysesthesia and bullous lesions on both feet, of larger size on the left foot, two days after the last chemotherapy session. These bullous lesions were tense, up to 30-70mm in diameter, had a citrus content and a violaceous base, with whitish and erythematous concentric halos (Fig. 1).

The patient had no other cutaneous lesions, no peripheral oedema, and no other abnormalities were noticed in the physical examination. There was no prior history of trauma or tissue injury.



Figure 1 - Large bullous lesions on the left foot, 2 days after second cycle of gemcitabine (A). Smaller bullous lesions on the right foot (B). Detail of a bullous lesion (C).

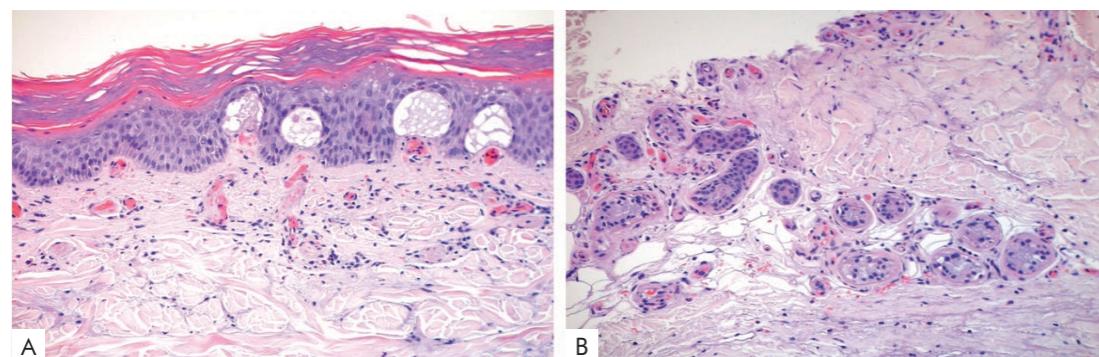


Figure 2 - Dyskeratotic keratinocytes in the upper layers of the epidermis, subepidermal vesiculation and congested capillaries (A). Paleness and hyalinization of the sweat gland coils suggesting early necrosis (B).

Complete blood count showed haemoglobin of 11.5 gr/dL, leucocytes 5.3x10⁹/L (57% of neutrophils) and thrombocytopenia with platelets 82x10⁹/L. Biochemistry panel revealed C-reactive protein 3.5mg/dL, creatinine 0.75 mg/dL, HbA1c 9.8% with no other particular abnormalities. Anti-nuclear antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies were negative.

Cultures of blood, urine and exudate from bulla were negative.

Biopsy of a bullous lesion revealed necrosis of the superficial layers of the epidermis, single apoptotic keratinocytes in the lower layers, and formation of small multifocal intraepidermal or subepidermal vesicles. On the upper dermis, congested and thrombosed capillaries were seen. Eccrine glands were hyalinized and distorted, suggesting necrosis. The inflammatory infiltrate was mild, consisting predominantly of sparse interstitial neutrophils. These features were highly suggestive of a reaction to chemotherapy, conforming to the bullous variant of acral erythema (Fig. 2).

After a slight improvement with high potency topical corticosteroids, there was clear worsening after a new gemcitabine infusion 12 days after the previous administration, with ulceration and necrotic eschars in the previously affected locations (Fig. 3a).

Caso Clínico



Figure 3 - Necrotic eschars after the third cycle of gemcitabine (A). Complete ulcer healing 4 months after initial presentation (B).

The anti-neoplastic treatments were suspended for 49 days, leading to a significant improvement of the ulcerations.

Although there was a possibility of clinical worsening, considering the benefits of continuing with chemotherapy, the patient was started again on gemcitabine maintaining the same dose (1000 mg/m²) and without any kind of pre-medication. He concluded the 4th and 5th cycle of his chemotherapy, and kept a good evolution with proper wound care, which culminated in complete ulcer healing approximately 4 months after the initial presentation (Fig. 3b).

DISCUSSION

We report a case of acral erythema induced by gemcitabine, with a striking presentation consisting of large bullous lesions associated with dysesthesia. The Naranjo probability score¹ showed a probable relationship between gemcitabine and the cutaneous lesions (calculated score = 6), and this hypothesis was strongly supported by the histopathology. Other differential diagnosis like auto-immune diseases or acral vasculitis were considered less probable. Regarding auto-immune diseases there was no background, additional cutaneous or systemic manifestations, as well as no serologic data in favor of this hypothesis. Considering acral vasculitis (paraneoplastic syndrome), there was no Raynaud phenomenon or other signs of ischemia (acrocyanosis, digital gangrene or pain) that are usually associated. Improvement is frequently only seen after control of the primary disease,² which was not the case in our patient. The histopathology was also not in favor of these diagnosis as it showed only thrombosed capillaries, with no signs of vasculitis, namely fibrinoid necrosis, perivascular inflammatory infiltrate or karyorrhexis.

Acral erythema is a common adverse reaction to

chemotherapy, but is still a matter of some confusion for clinicians. The heterogeneous clinical presentations due to the various grades of severity³ and sites involved, in addition to the different histologic findings (some more prominent in eccrine glands, while others more pronounced in the epidermis), may explain its numerous designations in the literature (e.g. hand-foot syndrome, Burgdorf reaction, eccrine squamous syringometaplasia, epidermal dysmaturation, palmo-plantar erythrodysesthesia and neutrophilic eccrine hidradenitis). More recently the designation toxic erythema of chemotherapy was proposed as an encompassing term.^{4,5}

Typically the full blown picture develops after several cycles of chemotherapy but the clinical course is difficult to predict as it may worsen from cycle to cycle, while others may heal during therapy-free intervals, and some may even tolerate further treatments without any recurrence.⁶

The severe bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema is a rare reaction, and although described for structurally similar cytotoxic agents like cytarabine,⁷ it has not been reported in association with gemcitabine. Other agents in relation with this variant include methotrexate, cyclophosphamide and vincristine.⁸

With the introduction of new targeted cancer therapies, several new cutaneous drug reactions have been described. The hand-foot-skin reaction has been described in association with the multikinase inhibitors (sorafenib and sunitinib) and has similarities with acral erythema from conventional chemotherapy, but is distinguished clinically by localized lesions (instead of diffuse involvement), particularly in friction areas, that rapidly become hyperkeratotic.^{9,10}

Gemcitabine's cutaneous toxicity is reported in 24.8% of patients,¹¹ predominantly maculopapular rash, alopecia and mucositis, which are usually mild and transient. However there are also several adverse reactions that have been seldom reported, including entities within the spectrum of acral erythema, such as fixed erythrodysesthesia¹² and recurrent toxic erythema.¹³

Recently some authors^{14,15} reported on gemcitabine-induced bullous lesions, although apparently not in the context of acral erythema. In both cases, the histopathology did not show any aspects suggestive of a toxic reaction.

The pathomechanism of acral erythema is not completely elucidated, but histological investigations suggest a toxic effect on the basal keratinocytes and upper dermal vessels.¹⁶ In our case the underlying vascular disease may have also played an important role in the overall clinical presentation. According to some authors,¹⁷ gemcitabine-induced reactions may be caused by accumulation of the drug in the skin and subcutaneous tissue, and since this type of reaction seems to be dose-dependent, the vasculopathy could have increased local toxicity. In this sense, we speculate that the suspension of the drug may have permitted the elimination of the drug and its metabolites leading to improvement of the lesions, while the later reintroduction did not originate enough local toxicity to cause clinical worsening.

Gemcitabine was also associated with cases of vascular toxicity, namely necrotizing vasculitis and digital ischemia.^{18,19} Therefore it is recommended caution while using gemcitabine in patients with micro or macroangiopathy and with

Caso Clínico

auto-immune diseases, since the risk of digital necrosis is higher in these cases.²⁰ Additionally, according to some authors, it is also possible that vascular aggression plays a part in acral erythema, and in fact we cannot exclude a contribution of the vascular thrombosis observed in our case, but the overall presentation is considered to result most likely from the epidermal insult by the gemcitabine.¹³

In the management of acral erythema, dose modification, systemic or local symptomatic approaches can be used.²¹ Dose reduction or interruption of the therapy is often necessary initially, and if acral erythema repeatedly recurs even more severely, dose adjustment or discontinuation of therapy may be inevitable. Pyridoxine has also been found beneficial and high-potency corticosteroids have been proven effective as topical therapy.¹⁶ The use of pre-medication with dexamethasone, before gemcitabine administration was also described in the literature, although mainly in the context of gemcitabine-induced maculopapular exanthema.²²

As in our case, strict cooperation between dermatologist and oncologist is advisable, in order to wage the benefits and counterparts of suspending the chemotherapy.

We presented an impressive gemcitabine-induced case of acral erythema with bullous lesions, in which the severity and asymmetry were possibly due to the patient's history of significant peripheral arterial disease.

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 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. **Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERENCES

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30:239-45.
- Rodriguez Martin AM, Guirao Arrabal E, Jimenez Puya R, Velez Garcia-Nieto A. Paraneoplastic Acral Vascular Syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106:601-2.
- Lotem M, Hubert A, Lyass O, Goldenhersh MA, Ingber A, Peretz T, et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol.* 2000; 136:1475-80.
- Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:524-9.
- Marques Pinto G. Medicamentos que induzem ou agravam doenças cutâneas crônicas. *Trab Soc Port Dermat Venereol.* 2010; 68:11-44.
- Revenga Arranz F, Fernandez-Duran DA, Grande C,

Rodriguez Peralto JL, Vanaclocha Sebastian F. Acute and painful erythema of the hands and feet. Acral erythema induced by chemotherapy. *Arch Dermatol.* 1997; 133:499-500, 2-3.

- Azurdia RM, Clark RE, Friedmann PS. Chemotherapy-induced acral erythema (CIAE) with bullous reaction. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24:64-6.
- Waltzer JF, Flowers FP. Bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema. *Arch Dermatol.* 1993; 129:43-5.
- Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol.* 2010; 8:149-61.
- Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol.* 2012; 39:227-40.
- Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine--a safety review. *Anticancer Drugs.* 1998; 9:191-201.
- Chu CY, Yang CH, Chiu HC. Fixed erythrodermia plaque due to gemcitabine and epirubicin treatment. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82:147-8.
- Li J, Ko CJ, Saif MW. Recurrent cutaneous toxic erythema induced by gemcitabine in a patient with pancreatic cancer. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009; 28:144-8.
- Imen A, Amal K, Ines Z, Sameh el F, Fethi el M, Habib G. Bullous dermatosis associated with gemcitabine therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Respir Med.* 2006; 100:1463-5.
- Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol.* 2009; 161:660-3.
- Janusch M, Fischer M, Marsch W, Holzhausen HJ, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome--a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2006; 16:494-9.
- Brandes A, Reichmann U, Plasswilm L, Bamberg M. Time- and dose-limiting erysipeloid rash confined to areas of lymphedema following treatment with gemcitabine--a report of three cases. *Anticancer Drugs.* 2000; 11:15-7.
- Voorburg AM, van Beek FT, Snee PH, Seldenrijk CA, Schramel FM. Vasculitis due to gemcitabine. *Lung Cancer.* 2002; 36:203-5.
- Venat-Bouvet L, Ly K, Szelag JC, Martin J, Labourey JL, Genet D, et al. Thrombotic microangiopathy and digital necrosis: two unrecognized toxicities of gemcitabine. *Anticancer Drugs.* 2003; 14:829-32.
- Dasanu CA. Gemcitabine: vascular toxicity and prothrombotic potential. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7:703-16.
- Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology.* 2004; 18:1161-8, 73; discussion 73-6, 81-4.
- Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Matsumura Y, Hatanoto E, Mori A, et al. Premedication with 20 mg dexamethasone effectively prevents relapse of extensive skin rash associated with gemcitabine monotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21:189-90.

Caso Clínico

Carcinoma de Células Escamosas sobre Queratoderma Marginada Palmar

Heliana Freitas de Oliveira Góes¹, Maria Claudia Almeida Issa¹, Flávio Barbosa Luz¹, Caren dos Santos Lima¹, Márcia Kalil Aidé¹, Mayra Carrijo Rochael¹, Roberta Duarte Bezerra Pinto¹
¹Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil

RESUMO – Queratoderma marginada palmar é caracterizada pela queratoderma em faixa, nos limites das partes dorsal e palmar, em disposição nas bordas cubital e radial em pacientes com intensa exposição solar. De acordo com a literatura, por si só, a queratoderma marginada palmar não é considerada uma lesão pré-maligna. Relatamos o primeiro caso de carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular sobre queratoderma marginada palmar em uma mulher de 57 anos.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma de Células Escamosas; Mão; Neoplasias da Pele Queratoderma Palmar e Plantar.

Squamous Cell Carcinoma on Marginal Palmar Keratoderma

ABSTRACT – Marginal palmar keratoderma is characterized by palmar keratoderma affecting the limits of the dorsal and palmar regions of ulnar and radial edges in patients with intense sun exposure. According to the literature it is not considered a pre-malignant lesion. Nevertheless, we report the first case of squamous cell carcinoma on marginal palmar keratoderma in a 57 year-old woman.

KEY-WORDS – Carcinoma, Squamous Cell; Hand; Keratoderma, Palmoplantar; Skin Neoplasms.

INTRODUCTION

Marginal palmar keratoderma (MPK), first described by Ramos e Silva,¹ is characterized by a particular palmar keratoderma localized on the limits of the dorsal and palmar regions of ulnar and radial edges of the hand, that occurs in patients with intense sun exposure. According to the literature it is not considered a pre-malignant lesion.² Therefore, the emergence of a squamous cell carcinoma (SCC) on this disease is unusual and, to our knowledge, this is the first case of SCC on MPK.

CASE REPORT

A 57 year-old woman suffering from MPK localized on the ulnar edge of the hand for 10 years complained of a new lesion on the lateral side of the second left finger (on the area with keratoderma), that had developed in the last two years. She denied trauma or pain at this site. She had a previous basal cell carcinoma from the dorsum of the nose excised in 2006. She worked as a housemaid, denied previous exposure to carcinogens such as arsenic and there was no HPV infection at the site of injury. On the dermatological exam, there was

an ulcer with erythematous border and keratotic areas, measuring 0.5 cm on the lateral side of the second finger, over MPK area (Fig. 1). Histopathology showed a well differentiated



Figure 1 - Ulcer with an erythematous border and keratotic areas on the side of the second finger on the area of palmar marginated keratoderma.

Correspondência: Heliana Freitas de Oliveira Góes
 Rua Itararé, 177, apto 96
 Bela Vista - São Paulo - SP, Brasil
E-mail: heliana_g@yahoo.com.br

Recebido/Received
 20 Abril/20 April 2016
Aceite/Accepted
 22 Maio/22 May 2016

Caso Clínico

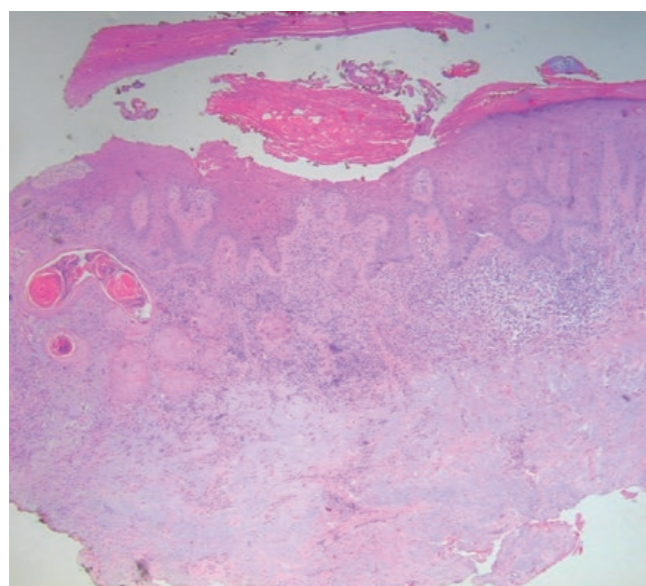


Figure 2 - Well-differentiated squamous cell carcinoma. Epidermal hyperplasia, area with atypical keratinocytes in the dermis and basal layer (H&E, x100).

SCC, represented by epidermal hyperplasia, an area with atypical keratinocytes in the basal layer and, in the dermis, nests of atypical squamous epithelial cells with keratin cornification in the center (Fig.s 2 and 3). Surgical excision was performed without complications and histopathological study showed tumor-free margins.

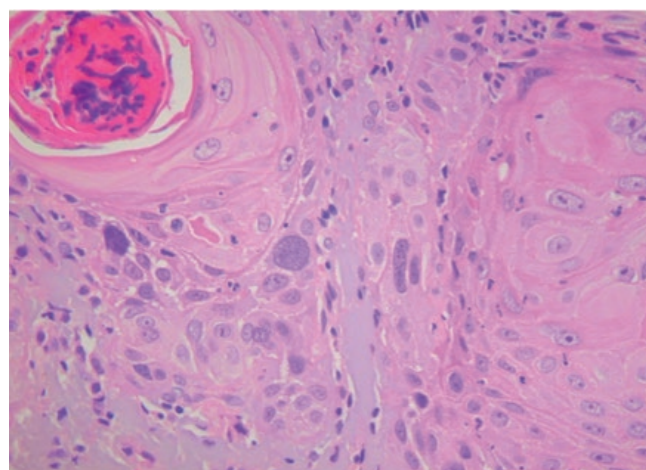


Figure 3 - Nests of atypical squamous cells. Keratin pearls (H&E, x100).

DISCUSSION

SCC is a malignant tumor derived from epidermal keratinocytes of the suprabasal layer, with invasive nature and potential for metastasis and is responsible for about 15% of cutaneous epithelial neoplasms. Most often, it develops from pre-malignant lesions that originate in regions of high solar elastosis, particularly actinic keratosis (97% of cases) and actinic cheilitis, as well as leukoplakia, radiodermatitis, arsenical keratosis, xeroderma pigmentosum, chronic ulcers, burn scars, oral erosive lichen planus, among others.^{3,4} MPK is considered to be a consequence of chronic and recurring trauma, solar elastosis and local circulatory disorder.² Although MPK has not been considered a pre-malignant lesion in the current literature, our case had an intense solar exposure which is involved in the pathogenesis of both SCC and MPK, reinforcing a possible association between these two diseases: a pre-existing UV-induced dermatosis and the development of a SCC. Nevertheless, the association between MPK and SCC could be just fortuitous.

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. Ramos e Silva J. Queratoderma marginal das palmas. An Brasil DermatolSifilogr. 1957; 32:131-2.
2. Zanini M. Hiperkeratose focal acral: relato de caso e discussão sobre as ceratodermias marginais. An Bras Dermatol. 2006; 81:293-6.
3. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. J Skin Cancer. 2011; 2011:1-13.
4. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. J Am Acad. Dermatol. 2011; 64:1051-9.

Travocort®
Isoconazol + Difluocortolona



**QUANDO AS TRÊS ACÇÕES
SE COMBINAM, O ALÍVIO APARECE.**

Tripla acção no tratamento de dermatomicoses superficiais inflamadas.



ACÇÃO ANTI-
INFLAMATÓRIA

ACÇÃO ANTI-
MICÓTICA

ACÇÃO ANTI-
BACTERIANA

Travocort®, 1 mg/g + 10 mg/g, creme
Valerato de difluocortolona + Nitrato de isoconazol

**Travocort®, 1 mg/g + 10 mg/g
creme**
Valerato de difluocortolona + Nitrato de isoconazol

TRIPLA ACÇÃO COMPLETA

Nome do medicamento: Travocort: um gr de creme contém 1mg de valerato de difluocortolona e 10mg de nitrato de isoconazol. Indicações: micoses cutâneas superficiais com manifestações inflamatórias ou eczema, ex: mãos, zonas interdigitais dos pés, regiões inguinal/genital. Posologia e administração: duas vezes por dia nas áreas afetadas. Após a remissão dos sintomas finalizar no prazo de 2 semanas, mantendo a terapêutica com um antifúngico sem corticóide. Contra indicações: Processos tuberculosos ou sífilicos; doenças virais (ex: varicela, herpes zoster), rosácea, dermatite perioral e reações cutâneas após vacinação na área a tratar. Hipersensibilidade. Advertências: doenças de pele infectadas por bactérias usar terapêutica adicional. Não contactar com feridas abertas, mucosas e olhos. Risco de glaucoma. Contém álcool cetosteárilico. Risco de reações cutâneas locais. Efeitos indesejáveis: prurido, ardor, eritema ou vesiculação Efeitos comuns aos corticóides tópicos. Raramente: foliculite, hipertricose, dermatite perioral, descoloração da pele. Possibilidade de efeitos em recém-nascidos em mães com tratamento prolongado ou superfície corporal extensa durante a gravidez ou amamentação. Data da revisão do texto: 05/2012. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Não autoprescrito. Para mais informações deverá contactar o titular de AIM. | LPT.MKT.06.2016.0595.

URIAGE

EAU THERMALE

BARIÉSUN XP

SPF 120, UVA 65

(PPD medido in vivo)

A MÁXIMA FOTOPROTEÇÃO
A MAIS ELEVADA PROTEÇÃO UVA



PELE INTOLERANTE AO SOL

- *Fotodermatoses*
- *Fotossensibilidade*
- *Queratoses actínicas*
- *Pós atos estéticos ou cirúrgicos*
- *Doenças agravadas pelo sol*

EFICÁCIA COMPROVADA CLINICAMENTE*

SEM PERFUME • SEM OCTOGRILENO • SEM ÁLCOOL • SEM PARABENOS

* Estudo clínico realizado durante 12 meses em 34 doentes com Xeroderma Pigmentosum com a proteção de Bariésun XP Crème SPF50+ (SPF120, PPD65) associada a outras medidas de fotoproteção (vestuário, evicção da exposição solar)

L'EAU DE LA PEAU