



Trabalhos da
Sociedade Portuguesa
de Dermatologia
e Venereologia

Volume 65 - Número 3 - Julho / Setembro de 2007



TRABALHOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

EDITOR

Gabriela Marques Pinto

EDITORES ANTERIORES

Juvenal Esteves (†)
Menéres Sampaio (†)
F. Cruz Sobral (†)
Artur Leitão (†)

António Poiares Baptista
António Cabral Ascensão (†)
Manuel Marques Gomes
Augusto Mayer-da-Silva

CONSULTORES CIENTÍFICOS

Américo Figueiredo
António Massa
António Picoto
António Pinto Soares
António Poiares Baptista
Armando Roseira
Artur Sousa Basto

Carlos Resende
Clárisse Rebelo
Fernando Guerra Rodrigo
Filomena Azevedo
Francisco Brandão
João Amaro
Jorge Cardoso

José Mesquita Guimarães
Helena Lacerda e Costa
Luis Camacho de Freitas
Manuela Capitão-Mor
Margarida Gonçalo
Oscar Tellechea
Osvaldo Correia

SECRETARIADO E CORRESPONDÊNCIA

Gabriela Marques Pinto
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência
1069-166 Lisboa

Telef.: 21 792 42 74 / 21 792 43 42

FAX: 21 792 42 74

Propriedade

Sociedade Portuguesa de
Dermatologia e Venereologia

ISSN: 0304-4777

Registo imprensa nº 111449

Depósito legal 24892/88



Editora

Sublinhado

PUBLICAÇÕES E PUBLICIDADE

Publicações e Publicidade
Rua Virgínia Vitorino nº9 B - 1600-782 LISBOA
Telef.: 21 757 81 35/6 - FAX: 21 757 81 37

Periodicidade

Trimestral

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2007-2008

DIRECÇÃO

Presidente

Manuel António de Azevedo Marques Gomes

Vice-Presidente

Carlos Manuel Soares de Rezende e Sousa

Secretária Geral

Maria Margarida Martins Gonçalo

Tesoureira

Maria Raquel Mendes Pereira Vieira Macedo

Vogal

Sofia Beatriz Loureiro Marques Vasconcelos Magina

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

António Leopoldo de Albergaria Pinto Soares

Secretária

Esmeralda Maria Seco do Vale

Secretário

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas

CONSELHO FISCAL

Presidente

João Abel Amaro

Vogal

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho

Vogal

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes

Capa: "Doença de Rosai-Dorfman cutânea"

Proveniência: Drs. Carolina Gouveia, R. Oliveira Soares, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes;
Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Informações aos Autores

A revista "Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia" é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV) e aceita para publicação trabalhos elaborados no âmbito da Dermatologia e da Venereologia.

Publicará também notícias, informações, actas e/ ou relatórios, bem como os resumos dos trabalhos apresentados em reuniões, cursos ou congressos.

INFORMAÇÕES AOS AUTORES

1. **Três conjuntos completos** de cada manuscrito, incluindo gráficos e figuras, deverão ser manuscritos, **para apreciação** por um ou mais consultores ("referees"), para o editor:

Gabriela Marques Pinto
Serviço de Dermatologia
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência
1069-166 Lisboa

2. Os autores, ao submeterem o material para publicação, aceitam que o artigo é original e não está proposto para publicação em qualquer outra revista ou livro, excepto sob a forma de resumo. O consentimento escrito de cada um dos autores é obrigatório.

3. **Preparação do manuscrito:**

Os trabalhos podem ser submetidos em Português ou Inglês. O manuscrito deverá ser dactilografado a 2 espaços, letra tipo arial ou outra sem "serif, tamanho 12, em folhas A4 de um só lado, com amplas margens. Todas as páginas, são numeradas. Cada secção (ver "organização do manuscrito") inicia-se em nova página.

4. **Organização do Manuscrito**

a - Na primeira página indicar:

Título em Português

Título completo em Inglês

Nome(s) do(s) autor(es)

Serviço, Departamento instituição de filiação de cada um dos autores

(indicar a filiação dos autores por símbolos (p.ex.*

ou **) colocados a pós os nomes e antes das instituições).

Nome, morada, telefone e fax do autor responsável pela publicação.

Referência a bolsas, suportes financeiros ou outros (quando aplicável).

b - Resumo (2ª e 3ª páginas)

É obrigatório o envio de resumos em Português e em Inglês, dactilografados em folhas separadas, com um máximo de 250 palavras.

Os resumos deverão ser concisos e indicar os objectivos / âmbito, resultados e conclusões, ou descrição sumária dos casos clínicos.

c - Palavras Chave (4ª página)

Cada artigo far-se-á acompanhar de 1 página 5 palavras chave ("Key-words") dactilografadas em português e em inglês.

d - Texto

O texto deverá ser estruturado da forma tradicional:

i) artigo original: introdução; doentes/material e métodos; resultados; comentários ou discussão.

ii) caso clínico: introdução; descrição do(s) caso(s); comentário ou discussão.

e - Referências / Bibliografia

Todas as referências as referências (e só estas) são numeradas e listadas por ordem de aparecimento no texto.

Identificar as referências no texto, quadros e gráficos por numeração árabe (entre parênteses).

Informações aos Autores

Modelos:

(1) Artigo:

23. Autor NN, Autor NN: Título do artigo. Nome da revista abreviada vol n°: página inicial - página final (ano).

23. Breathnach SM: The skin immune system and psoriasis. Clin Exp Immunol 91:343-345(1993).

(2) Capítulo do livro:

24. Autor NN, Autor NN: Título do Capítulo. In Editor NN, Editor NN (eds), n° edição, Cidade, Editora, ano, pág. inicial - página final.

24. Norris PG, Gange RW Hawk LM: Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds), Dermatology in General Medicine, 4a ed, New York, McGraw-Hill, 1993, pp 1651-1658.

NOTA: Os títulos das revistas deverão ser abreviados de acordo com o estilo usado no index Medicus. Dados não publicados e "comunicações pessoais" não podem ser citadas na bibliografia mas podem ser referidas no texto (entre parênteses).

f - Quadros

Apresentados individualmente em páginas separadas com numeração romana pela ordem de localização no texto.

Cada quadro deve ser acompanhado de pequeno título e pode conter notas de rodapé, desde que referidas a elementos apresentados nos quadros.

Não se aceitam legendas nos quadros.

g - Figuras e legendas

As figuras deverão ser enviadas sob a forma de:

(i) desenhos ou gráficos nítidos, com qualidade para publicação, sem legenda incorporada;

(ii) fotografias a preto e branco ou a cores, em papel brilhante. A fim de evitar reduções, as fotografias deverão ter de largura 6,5 cm (1 coluna) ou 14 cm (2 colunas);

(iii) diapositivos de 35mm. Recomenda-se o envio de 1 conjunto de diapositivos para melhor qualidade de reprodução na impressão;

(iv) cd-r com fotografias digitalizadas, correctamente e com a máxima defenição possível; sem legenda incorporada e acompanhado por reprodução a cores, em papel, indicando n° das figuras.

Recomenda-se o envio de 1 conjunto de diapositivos para melhor qualidade de reprodução na impressão.

No dorso de cada fotografia, ou no caixilho de cada diapositivo, indicar (1) o numero da figura conforme referenciado no texto, (2) o nome do 1° autor e (3) uma seta referindo o topo da fotografia.

As legendas deverão ser enviadas em toalha separada, dactilografada a 2 espaços, indicando sempre o n° da figura.

5. EDIÇÃO ELECTRÓNICA

A fim de facilitar e melhorar o trabalho de impressão, recomenda-se que, acompanhando os conjuntos impressos, seja enviada uma "diskette 3,5", formatada para MS-DOS, contendo o manuscrito em forma final de publicação e utilizando como processador de texto o microsoft word (IBM-compatível). Não incluir gráficos ou figuras.

O texto deverá ser dactilografado em contínuo, sem introdução de separadores de página e sem justificação à direita.

Aceitam-se também ficheiros ASCII.

A "diskette" deverá indicar no rótulo o título do trabalho e o nome de 1° autor.

ADENDA

- “A Dermatologia Portuguesa na Literatura Internacional”, Vol. 65, nº2, 2007**
Gabriela Marques Pinto 309

CARTA AO EDITOR

- M. A. Marques Gomes* 311

GUIDELINES DA ASSOCIAÇÃO BRITÂNICA DE DERMATOLOGIA PARA A UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS “BIOLÓGICOS” NA PSORÍASE, 2005

- C.H. Smith, A.V. Anstey, J.N.W.N. Barker, A.D. Burden, R.J.G. Chalmers, D. Chandler, A.Y. Finlay, C.E.M. Gri.ths, K. Jackson, N.J. McHugh, K.E. McKenna, N.J. Reynolds, A.D. Ormerod (Presidente do Grupo de Guidelines)* 313

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

- Avaliação pré-Operatória em Cirurgia Dermatológica**
Cristina Amaro, Paulo Lamarão 335

ARTIGOS DE REVISÃO

- Doença de Behçet numa Consulta de Dermatologia**
Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo, Luís Torrão, Manuel Falcão, Jorge Palmares357

- Experiência inicial com Efalizumab na Psoríase**
Pedro Ponte, Vasco Serrão, Ana Ferreira, Margarida Apetato 365

- Confronto Clinicopatológico das Lesões Cutâneas excisadas num Serviço de Cirurgia Geral**
Mariana Cravo, Sónia Coelho, Ricardo Vieira, António Milheiro, Eduardo Xavier da Cunha, Américo Figueiredo, Francisco Castro e Sousa 377

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

- A Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde da Lapa. Caracterização da População Utente e Padrão Epidemiológico das IST**
Irene Santo, Jacinta Azevedo, Jorge Cardoso 383

CASOS CLÍNICOS

- Eritema Discrómico Perstans**
Margarida Dias, Francisco de Miranda, Manuela Faria Maya 397

- Expressão Atípica da Doença de Behçet**
J. Goulão, M. Capitão-Mor, F. Menezes Brandão 403

Índice

Doença de Rosai-Dorfman Cutânea <i>Carolina Gouveia, R. Oliveira Soares, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes</i>	409
Doença de Paget da Mama <i>Felicidade Trindade, Nuno Borges, Conceição Cardoso, Ana Ferreira</i>	417
Escleredema associado a Mieloma Múltiplo <i>João Goulão, M. Monteiro, C. Lohmann, F. Delerue, J. Barata, C. Furtado, E. Bártolo, F. Menezes Brandão</i>	425
Mucinose Eritematosa Reticulada - Tratamento com PUVA Tópico <i>Cristina Amaro, Raquel Santos, Ana Afonso, Gabriela M. Pinto</i>	431
BOLSAS E PRÉMIOS	
Bolsas e Prémios atribuídos (2007)	437
ARQUIVO DA SPDV	
Notícias	439

ADENDA

- “Portuguese Dermatology in the International Literature”, Vol. 65, nº2, 2007**
Gabriela Marques Pinto 309

LETTER TO THE EDITOR

- M. A. Marques Gomes* 311

BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS GUIDELINES FOR USE OF “BIOLOGICAL” INTERVENTIONS IN PSORIASIS, 2005

- C.H. Smith, A.V. Anstey, J.N.W.N. Barker, A.D. Burden, R.J.G. Chalmers, D. Chandler, A.Y. Finlay, C.E.M. Griffiths,
 K. Jackson, N.J. McHugh, K.E. McKenna, N.J. Reynolds, A.D. Ormerod (Presidente do Grupo de Guidelines)* 313

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

- Preoperative Evaluation in Dermatologic Surgery**
Cristina Amaro, Paulo Lamarão 335

REVIEW ARTICLES

- Behçet's Disease in a Clinic of Dermatology**
Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo, Luís Torrão, Manuel Falcão, Jorge Palmares 357

- Initial Experience with Efalizumab in Psoriasis**
Pedro Ponte, Vasco Serrão, Ana Ferreira, Margarida Apetato 365

- Clinicopathological Confrontation of the Skin Lesions excised in a General Surgery
 Department**
*Mariana Cravo, Sónia Coelho, Ricardo Vieira, António Milheiro, Eduardo Xavier da Cunha,
 Américo Figueiredo, Francisco Castro e Sousa* 377

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

- Epidemiological Aspects of Sexually Transmitted Infections at the STD Clinic of
 Centro de Saúde da Lapa, Lisbon**
Irene Santo, Jacinta Azevedo, Jorge Cardoso 383

CASE REPORTS

- Erytema Dyschromicum Perstans**
Margarida Dias, Francisco de Miranda, Manuela Faria Maya 397

- Behçet's Disease with Atypical Onset**
J. Goulão, M. Capitão-Mor, F. Menezes Brandão 403

Contents

Cutaneous Rosai-Dorfman Disease	
<i>Carolina Gouveia, R. Oliveira Soares, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes</i>	409
Paget's Disease of the Breast	
<i>Felicidade Trindade, Nuno Borges, Conceição Cardoso, Ana Ferreira</i>	417
Scleredema associated with Multiple Myeloma	
<i>João Goulão, M. Monteiro, C. Lohmann, F. Delerue, J. Barata, C. Furtado, E. Bártolo, F. Menezes Brandão</i>	425
Reticular Erythematous Mucinosi s - Treatment with Topical - PUVA	
<i>Cristina Amaro, Raquel Santos, Ana Afonso, Gabriela M. Pinto</i>	431
SCHOLARSHIPS AND PRIZES	
Scholarships and Prizes Granted (2007)	437
ARCHIVE OF SPDV	
Announcements	439

ADENDA

Volume 65, Nº2, Abril/Junho 2007, pp179-197
“A Dermatologia Portuguesa na Literatura Internacional (2001-2006)”
Gabriela Marques Pinto

Recebemos do colega Alberto Mota o pedido de rectificação em relação ao trabalho publicado no último número dos *Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia*, sobre a produção científica da Dermatologia Portuguesa na Literatura Internacional, em que, por lapso e total desconhecimento da autora, foram omitidos alguns artigos científicos da autoria ou co-autoria do referido colega.

Deste modo, publicamos aqui uma Adenda ao artigo supracitado, em que deverão ser adicionalmente considerados como incluídos os seguintes artigos científicos:

- **Cutaneous infection by *Alternaria tenuissima* in an immunosuppressed patient - Caso Clínico**
A. Vieira Mota, T. Martine Correia, C. Vasconcelos, J. M. Lopes, P. Santos, . Mesquita Guimarães
J Mycol Med 2001; 11: 102-105
- **Corticosteroid contact allergy from a nasal spray in a child - Caso Clínico**
Cunha AP, Mota AV, Barros MA, Bonito-Victor A, Resende C
Contact Dermatitis 2003; 48: 277
- **Interaction between α_2 -autoreceptors and receptors mediating the effects of angiotensin II and bradykinin in the heart of newborn rats - Artigo de Investigação**
Alberto Mota, Serafim Guimarães
Eur J Pharmacol 2002; 453: 265-270
- **Influence of α_2 -autoreceptor stimulation on the facilitation by angiotensin II and bradykinin of noradrenaline release - Artigo de Investigação**
Mota A, Guimarães S
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2003; 368: 443-447

Admito que tenha havido omissão de alguns outros artigos, apesar de todos os esforços desenvolvidos com o objectivo de que esta análise bibliográfica fosse tão acurada e exaustiva quanto possível.

Na qualidade de autora do artigo em questão e editora dos “Trabalhos da SPDV”, lamento o sucedido e apresento aos visados as devidas desculpas.

A PROPÓSITO DOS GUIDELINES DA ASSOCIAÇÃO BRITÂNICA DE DERMATOLOGIA PARA A UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS “BIOLÓGICOS” NA PSORÍASE, 2005

Manuel Marques Gomes

A psoríase é doença crónica comum, de carácter inflamatório com relevância importante na qualidade de vida do doente. Cerca de 20% dos doentes com psoríase têm forma moderada ou grave, que frequentemente implica tratamento sistémico

Novos agentes biológicos foram desenvolvidos nos últimos anos, com a finalidade de bloquearem vias moleculares específicas implicadas na patogénese da psoríase, e de constituírem alternativas terapêuticas válidas aos tratamentos sistémicos convencionais.

Atendendo a que a utilização de terapêuticas biológicas em Dermatologia é ainda limitada, e o seu papel, comparativamente às terapêuticas convencionais, é incerto, em particular no que diz respeito aos efeitos a longo prazo, é de todo o interesse o estabelecimento de protocolos de utilização rigorosa, que permitam a introdução destas novas terapêuticas de forma planificada e gradual, que possibilitem a colheita de dados relativos à eficácia e segurança a longo prazo, de forma a garantir o maior benefício para o doente.

Não existindo ainda protocolo nacional orientador da inclusão dos doentes de psoríase neste tipo de terapêuticas, pareceu-nos importante a publicação nos *Trabalhos da SPDV* da tradução (autorizada pelos autores) de artigo que traduz os critérios de inclusão seguidos no Reino Unido.

Manuel Marques Gomes
Presidente da SPDV

GUIDELINES DA ASSOCIAÇÃO BRITÂNICA DE DERMATOLOGIA PARA A UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS "BIOLÓGICOS" NA PSORÍASE, 2005

C.H. Smith, A.V. Anstey,* J.N.W.N. Barker, A.D. Burden, R.J.G. Chalmers, D. Chandler,§ A.Y. Finlay,¶ C.E.M. Griffiths, † K. Jackson, N.J. McHugh,** K.E. McKenna, †† N.J. Reynolds †† e A.D. Ormerod §§ (Presidente do Grupo de Guidelines) St John's Institute of Dermatology, GKT School of Medicine, St Thomas' Hospital, London SE1 7EH, U.K.

*Department of Dermatology, Royal Gwent Hospital, Newport NP20 2UB, U.K.

†Department of Dermatology, Western Infirmary, Glasgow G11 6NT, U.K.

‡The Dermatology Centre, Hope Hospital, Salford, Manchester M6 8HD, U.K.

§Psoriatic Arthropathy Alliance, PO Box 111, St Albans AL2 3JQ, U.K.

¶Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, U.K.

**Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Upper Borough Walls, Bath BA1 1RL, U.K.

††Department of Dermatology, Belfast City Hospital, Belfast BT9 7AB, U.K.

‡‡Department of Dermatology, University of Newcastle Medical School, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, U.K.

§§Department of Dermatology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZN, U.K.

Conflito de interesses:

C.H.S., bolsa/apoio para o ensaio clínico Wyeth, Serono, Schering Plough, consultor da Novartis; A.V.A., consultor da Schering Plough; J.N.W.N.B., consultor da Schering Plough, Wyeth, Biogen, Serono Novartis; bolsa/apoio para o ensaio clínico Schering Plough, Wyeth, Biogen, Serono; A.D.B., consultor da Wyeth, Serono, Schering Plough; bolsa/apoio para o ensaio clínico Wyeth, Serono; R.J.G.C., nenhum; D.C., nenhum; A.Y.F., consultor da Wyeth, Novartis, Serono, Amgen, Abbott; apoio ao ensaio clínico; C.E.M.G., bolsa/apoio à investigação, Serono, Amgen, Centocor; ex-consultor da Serono, Wyeth, Schering Plough; K.J., nenhum; N.J.McH., consultor da Aventis, Abbott; bolsa/apoio à investigação Wyeth; K.E.McK., nenhum; N.J.R., bolsa/apoio à investigação Serono; A.D.O., bolsa/apoio à investigação Wyeth, Serono.

Aceite para publicação (*British Journal of Dermatology*): 20 de Junho de 2005

© 2005 British Association of Dermatologists, *British Journal of Dermatology* 2005 153, pp486497

PALAVRAS-CHAVE - Terapias biológicas; Efalizumab; Etanercept; Guidelines; Infliximab; Psoríase.

BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS GUIDELINES FOR USE OF "BIOLOGICAL" INTERVENTIONS IN PSORIASIS, 2005

KEY-WORDS - Biologics; Efalizumab; Etanercept; Guideline; Infliximab; Psoriasis.

Correspondência:

Catherine H. Smith, MD

E-mail: Catherine.smith@kcl.ac.uk

ou

Anthony Ormerod,

E-mail: a.d.ormerod@arh.grampian.scot.nhs.uk

Artigo de Guidelines

INTRODUÇÃO

Fundamento

A psoríase é uma doença cutânea, inflamatória, comum, persistente e recorrente, que pode estar associada a uma morbidade significativa. Os estudos sobre a qualidade de vida na psoríase revelam um impacto negativo sobre os doentes, comparável ao observado no cancro, na artrite e nas doenças cardíacas¹⁻⁵. Os doentes que apresentam a forma grave da doença constituem aproximadamente 20-30% de todos os doentes com psoríase; necessitam, frequentemente, de tratamento sistémico e representam um encargo financeiro importante para o Sistema de Saúde.

Todos os tratamentos sistémicos padrão para a forma grave da doença estão associados a um potencial de toxicidade importante a longo prazo, muitos deles são caros e uma parte dos doentes apresenta resistência ao tratamento⁶. As terapêuticas “biológicas” ou medicamentos “biológicos” são agentes criados para bloquear etapas moleculares específicas que são importantes na patogénese da psoríase e que surgiram nos últimos três a cinco anos como possíveis opções alternativas terapêuticas valiosas.

Actualmente, as terapêuticas biológicas para a psoríase compreendem dois grupos principais: (i) agentes direccionados para a citocina factor de necrose tumoral (TNF)- α (por exemplo, etanercept, infliximab, adalimumab) e (ii) agentes direccionados para as células T ou células apresentadoras de antígenos (por exemplo, efalizumab, alefacept). Dois desses agentes, etanercept (Enbrel[®]) e efalizumab (Raptiva[®]) foram aprovados em 2004, no Reino Unido, para doentes com psoríase moderada a grave.

Necessidade de guidelines

Estes novos tratamentos são relativamente dispendiosos e, dada a insatisfação geral dos doentes com as terapêuticas clássicas², é possível que a procura seja elevada. A experiência clínica com as terapêuticas biológicas em dermatologia é relativamente limitada, e o papel dessas substâncias no contexto das terapêuticas sistémicas padrão existentes, em especial no que se refere à eficácia e à toxicidade a longo prazo, é incerto. Estas *guidelines* foram desenvolvidas para assegurar que esta nova classe terapêutica é introduzida dum modo planeado e sistemático para proporcionar o maior benefício possível aos doentes com psoríase, para facilitar a prescrição segura e eficaz e para confirmar a utilização do Registo de Terapias Biológicas da *British*

Association of Dermatologists (BAD) como um mecanismo de recolha de dados de segurança e eficácia a longo prazo. O grupo de trabalho que elaborou as *guidelines* procurou fornecer orientações úteis, baseadas em resultados com base na análise sistemática da literatura disponível, porém reconhece que pode ser preciso maior investimento para implementar completamente estas recomendações terapêuticas.

Âmbito

Estas directrizes, descritas pormenorizadamente em seguida, foram desenvolvidas de acordo com um âmbito pré-determinado e com o consenso do grupo de trabalho das *guidelines*. Por razões práticas, a orientação é dirigida apenas aos tratamentos actualmente aprovados no Reino Unido para utilização na psoríase (etanercept, efalizumab) e infliximab. Embora o infliximab não esteja ainda aprovado para utilização na psoríase, a sua aprovação está prevista para um futuro próximo, encontra-se amplamente disponível e é actualmente a terapêutica biológica mais utilizada na prática clínica dermatológica.

Inclusões

As recomendações específicas, baseadas nos resultados, abrangem as seguintes áreas clínicas:

- Utilização de infliximab, etanercept e efalizumab em doentes adultos com psoríase e, se relevante, na artrite psoriática;
- Que doentes devem ser considerados elegíveis para o tratamento;
- Quem deve prescrever a terapêutica e como fazê-lo;
- Definição de resposta da doença e indicações para suspender a terapêutica.

Exclusões

- Os agentes aprovados para utilização fora do Reino Unido (por exemplo, alefacept) ou que ainda estão em desenvolvimento clínico para a psoríase (por exemplo, adalimumab);
- Utilização de terapêuticas biológicas em crianças;
- Utilização de terapêuticas biológicas para outras indicações que não a psoríase.

Métodos

Estas *guidelines* foram desenvolvidas utilizando a metodologia recomendada pela BAD e o instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* - Verificação de *Guidelines* para Investigação

Artigo de Guidelines

e Avaliação). O grupo de trabalho para a criação das directrizes é constituído por todos os representantes pertinentes, incluindo enfermeiros, reumatologistas e doentes. Foi disponibilizada um projecto do manual de orientação, para consulta e revisão pelos doentes e pelos membros da BAD antes da sua publicação.

Foi efectuada uma revisão da literatura pesquisando nas bases de dados EMBASE e Medline (de 1990 a Abril de 2005) ensaios clínicos envolvendo o efalizumab, o etanercept e o infliximab utilizando um protocolo acordado. Dois revisores verificaram todos os títulos e resumos independentemente e, sempre que possível, foram obtidos os artigos completos com material pertinente. Os artigos incluídos como dados foram classificados quanto à força dos resultados, utilizando os instrumentos actualmente recomendados pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Rede Escocesa de Directrizes Intercolegiais) e pelo *National Institute for Clinical Excellence* (Instituto Nacional de Excelência Clínica) (Apêndice 1). Foram efectuadas outras pesquisas *ad hoc* para abordar as questões clínicas levantadas durante o desenvolvimento das guidelines e os dados foram avaliados da mesma maneira.

Limitações das guidelines

Estas *guidelines* foram preparadas para dermatologistas em nome da BAD e reflectem os melhores dados disponíveis na altura em que o relatório foi preparado. Os dados devem ser interpretados com precaução; os resultados de estudos futuros poderão exigir alterações das conclusões ou recomendações deste relatório. Pode ser necessário ou mesmo desejável não seguir as *guidelines* no interesse de doentes específicos e em circunstâncias especiais. Do mesmo modo que a conformidade com as *guidelines* poderá não constituir defesa contra uma queixa de negligência, também o desvio em relação às *guidelines* não deverá necessariamente ser considerado como negligência.

Planos para a revisão das guidelines

Esta área terapêutica está numa fase de rápido desenvolvimento e a revisão do âmbito e do conteúdo destas *guidelines* irá, portanto, ser feita anualmente.

QUE DOENTES DEVEM SER CONSIDERADOS PARA A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA?

A maioria dos doentes com doença moderada a

grave alcançam um controlo satisfatório da doença (ou seja, remissão significativa ou completa da doença) no curto prazo, com pelo menos um dos agentes sistémicos actualmente disponíveis⁶. O controlo da doença a longo prazo requer, com frequência, alguma forma de tratamento contínuo e os consequentes riscos de toxicidade previstos. Actualmente, não se conhecem os riscos e benefícios dos agentes anti-TNF, ou do efalizumab, em relação à terapêutica sistémica padrão. A utilização precoce e ampla destes agentes, na psoríase moderada a grave sem complicações, não é adequado e não é apoiado pelas indicações aprovadas para o etanercept ou o efalizumab.

Para redigir critérios de elegibilidade é necessário definir doença "grave" e deverão ser incluídas medidas objectivas da gravidade da doença e do seu impacto na qualidade de vida.

Todas as ferramentas de avaliação da gravidade da doença existentes são imperfeitas^{7,8}, e a maioria requer algum treino para o seu preenchimento. A pontuação PASI (*Psoriasis Area and Severity Index* - Índice da Área e Gravidade da Psoríase) foi escolhida para os objectivos destas guidelines, pois tem sido amplamente utilizada em ensaios clínicos, inclusive nos que investigam as terapêuticas biológicas. Além disso, constitui uma medida validada da gravidade da doença na psoríase crónica em placas e também é apropriada para utilizar como medida objectiva da resposta da doença⁷. Uma pontuação PASI > 10 (variação de 0 a 72) mostrou estar correlacionada com um conjunto de indicadores normalmente associados à doença grave, tais como a necessidade de internamento hospitalar ou a utilização de terapêutica sistémica⁸. Sempre que o PASI não for aplicável (por exemplo psoríase pustular), deverá ser utilizada a *Área de Superfície Corporal* (BSA) afectada, com a doença grave definida como >10% de área afectada⁸.

Critérios de elegibilidade

Para serem considerados elegíveis para o tratamento, os doentes devem ter doença grave definida em (a) e preencher uma das categorias clínicas descritas em (b):

(a) **Doença grave** é definida como uma pontuação PASI de 10 ou mais (ou BSA de 10% ou superior quando o PASI não for aplicável) e pontuação > 10 no índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI). A doença deverá ter sido grave durante seis meses, resistente ao tratamento e o doente deve ser um candidato a terapêutica sistémica. Em circunstâncias excepcionais (por exemplo, doença incapacitante dos membros) os doentes com doença grave podem ficar fora desta definição, mas poderão ser considerados para tratamento. (*Força da recomendação D, nível de evidência 3*).

Artigo de Guidelines

E

(b) preencher pelo menos uma das seguintes categorias clínicas (Força da recomendação B, nível de evidência 1++ e consenso formal):

- (i) ter desenvolvido ou ter risco acima da média de desenvolver toxicidade clinicamente importante relacionada com o medicamento, e quando a **terapêutica padrão**^a alternativa não puder ser utilizada
- (ii) ser ou tornar-se intolerante à terapêutica sistêmica padrão ou não poder recebê-la
- (iii) apresentar ou passar a apresentar ausência de resposta à **terapêutica padrão**^b
- (iv) apresentar doença que só pode ser controlada com internamentos hospitalares repetidos
- (v) apresentar comorbidade significativa, coexistente e não relacionada, que impede a utilização de agentes sistêmicos, tais como ciclosporina ou metotrexato
- (vi) apresentar doença grave, instável e potencialmente fatal (psoríase eritrodérmica ou pustular)
- (vii) apresentar artrite psoriática que se enquadra nos critérios de elegibilidade da BSR (*British Society for Rheumatology* [Sociedade Britânica de Reumatologia]), para o tratamento com agentes anti-TNF¹¹, em associação com doença cutânea

^aterapêutica sistêmica padrão inclui acitretina, ciclosporina, metotrexato, ultravioletas (UVB) de banda estreita e psoraleno + fotoquimioterapia com UVA (PUVA)

^bausência de resposta à terapêutica padrão é definida como uma resposta clínica insatisfatória (melhoria inferior a 50% na pontuação PASI inicial ou na percentagem de BSA, quando o PASI não se aplica, e melhoria inferior a 5 pontos no DLQI) após no mínimo três meses de tratamento sob os seguintes regimes terapêuticos: ciclosporina 2,5 a 5 mg kg⁻¹ diários; metotrexato em dose semanal única (oral, subcutânea, intramuscular) de 15mg, máximo 25 a 30mg; acitretina 25 a 50mg diários; UVB de banda estreita ou psoraleno com fotoquimioterapia (ausência de resposta, recidiva rápida ou doses máximas acima do recomendado) 150 a 200 tratamentos para PUVA, 350 tratamentos para UVB de banda estreita^{12,13}.

O **Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)** é uma ferramenta validada para a determinação da qualidade de vida em todas as doenças de pele, tanto no cenário de ensaio clínico como no da prática clínica⁹ e foi demonstrado que uma pontuação > 10 (variação de 0 a 30) estava correlacionada com, no mínimo, “um efeito muito grande” na qualidade de vida do indivíduo^{7,8,10}.

Os doentes com psoríase poderão ser considerados elegíveis para receberem tratamento com uma terapêutica biológica quando satisfazem os critérios de elegibilidade estabelecidos. No entanto, a decisão de prosseguir com o tratamento deve ser tomada em conjunto com o doente, e deve incluir uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios associados.

QUEM DEVE PRESCREVER A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA?

Esses tratamentos devem ser disponibilizados a todos os doentes que preencherem os critérios de elegibilidade actualmente recomendados. No entanto, tendo em conta (a) que poucos dermatologistas têm experiência da sua utilização na prática clínica, (b) a necessidade de assegurar a recolha de dados de longo prazo sobre a eficácia e a segurança, e (c) de pelo menos a curto prazo assegurar que esses agentes só são utilizados quando as terapêuticas padrão alternativas não são adequadas, é essencial que todos os que os prescreverem o façam rigorosamente de acordo com as *guidelines* da prática de prescrição e que participem no processo de registo.

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por especialistas em Dermatologia, com experiência no tratamento de psoríase de difícil controlo. Esta deverá incluir conhecimento e experiência com as terapêuticas padrão e no tratamento dos doentes com ausência de resposta. Deverão também estar familiarizados com o uso das ferramentas recomendadas para determinar a elegibilidade ao tratamento e a resposta da doença e/ou ter acesso a profissionais de saúde experientes no uso dessas ferramentas.

Os dermatologistas terão a responsabilidade de assegurar que todos os doentes que estão a receber a terapêutica constem do Registo de Terapêuticas Biológicas da BAD durante o período de tratamento.

TERAPÊUTICA COM AGENTES ANTI-FACTOR DE NECROSE TUMORAL

Existem dois agentes anti-TNF actualmente em utilização para a psoríase no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Europa: etanercept (Enbrel[®], Wyeth) e infliximab (Remicade[®], Schering-Plough).

Farmacologia

O Etanercept é uma proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano recombinante, formada pela fusão do domínio extracelular de ligação ao ligando do receptor tipo 2 do TNF humano (TNFR2/ p75) com o domínio Fc da IgG1 humana. Também se liga ao TNF-solúvel e ao ligado à membrana com elevada especificidade e afinidade, evitando a sua ligação aos receptores da superfície celular, inibindo desse modo os seus efeitos pró-inflamatórios. Em comparação com o infliximab, o etanercept forma complexos menos estáveis com o TNF ligado à membrana e com o TNF

Artigo de Guidelines

monomérico, mas liga-se significativamente com as formas triméricas do TNF solúvel.

O infliximab é um anticorpo **monoclonal murino humano (25% murino) quimérico do isotipo IgG1** com uma elevada afinidade de ligação, avidéz e especificidade para o TNF- α . Forma complexos estáveis com todas as formas de TNF- α solúveis e transmembranares.

Eficácia clínica: etanercept

Indução e manutenção da remissão

Diversos estudos clínicos de pequena dimensão de fase II^{14,15} e dois importantes estudos aleatorizados, controlados (EACs) de fase III^{16,17}, envolvendo mais de 1000 doentes com psoríase crónica em placas moderada a grave, em que a maior parte deles já tinha recebido tratamento sistémico ou PUVA anteriormente, indicam que o etanercept é um tratamento eficaz para a psoríase crónica em placas. A eficácia está relacionada com a dose, com respectivamente 34% e 49% dos doentes que tomaram 25mg e 50mg duas vezes por semana a alcançarem > 75% de melhoria no PASI (resposta PASI 75) após 12 semanas de tratamento. O tratamento continuado parece melhorar ainda mais as taxas de resposta, de modo que, após 24 semanas, 44% e 59% dos doentes que receberam 25mg e 50mg duas vezes por semana, respectivamente, alcançaram uma resposta PASI 75. Estudos com durações até um ano mostram eficácia sustentada ao longo do tempo, sem indícios de perda de eficácia com interrupção e repetição da posologia.

O tempo para a recidiva, definido como uma diminuição de 50% na melhoria do PASI alcançada após 24 semanas de terapia, variou de 70 a 91 dias e mostrou estar relacionado com a dose (ou seja, a remissão foi mantida por uma duração ligeiramente maior no grupo de dose elevada, em comparação com o grupo de dose baixa). Dos doentes que alcançaram resposta PASI 75, após 24 semanas de terapêutica, 11% permaneciam em remissão após um ano.

Não se conhece a resposta ao tratamento nos casos de doença grave, recalcitrante, eritrodérmica, pustular ou de outras formas de psoríase.

Esquemas posológicos

Etanercept é fornecido como uma injeção subcutânea para auto-administração e está aprovado para utilização nas doses de 25mg e 50mg duas vezes por semana. Embora a percentagem de doentes que alcança e mantém a remissão seja maior com a dose mais elevada, isso terá de ser pesado contra o maior custo e um risco de toxicidade mais elevado.

Todos os ensaios na psoríase foram realizados com monoterapia. Contudo, na artrite reumatóide o etanercept tem sido combinado com segurança com o metotrexato.

Etanercept: Eficácia clínica

- O etanercept é eficaz no tratamento da psoríase crónica em placas, com 38% e 54% dos doentes a apresentarem remissão total ou quase total da doença após 12 semanas de tratamento (25mg duas vezes por semana, 50mg duas vezes por semana, respectivamente). (*Força da recomendação A, nível de evidência 1++*).
- A aprovação actual recomenda cursos de terapêutica intermitente não superiores a 24 semanas, sendo o tempo para recidiva variável (em torno de 12 semanas) e com índices de resposta similares aos alcançados com doses repetidas.
- Normalmente, o tratamento deve ser iniciado com 25mg, duas vezes por semana, por via subcutânea. No entanto, a resposta é dependente da dose e a probabilidade de resposta ao tratamento é maior com 50mg duas vezes por semana. A escolha de uma dose mais elevada deve ser feita individualmente para cada doente. (*Força da recomendação B extrapolada do nível de evidência 1++*).
- O tratamento poderá ser prolongado de acordo com a necessidade clínica, embora a eficácia a longo prazo só esteja estabelecida na psoríase durante um período até 2 anos. (*Força da recomendação D, nível de evidência 3*).

Eficácia clínica: infliximab

Indução e manutenção da remissão

Foram realizados dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo, em doentes com psoríase crónica em placas estável moderada a grave. O estudo de maiores dimensões incluiu doentes que tinham recebido pelo menos uma terapêutica sistémica antes da entrada no estudo^{18,19}. Os dois ensaios demonstraram que o tratamento com infliximab é altamente eficaz na indução da remissão da doença. O início da melhoria ocorre nas primeiras 2-4 semanas de tratamento, e atinge o benefício máximo por volta da semana 10 na maior parte das vezes. Dos doentes que receberam um período de indução padrão de terapêutica (5mg kg⁻¹ nas semanas 0, 2 e 6), 87% alcançaram a resposta PASI 75. O tempo para recidiva após a "indução" bem-sucedida da terapêutica é muito variável entre os indivíduos, e pode depender da dose inicial administrada: 73% dos que receberam 10mg kg⁻¹ durante a indução mantiveram no mínimo 50% de melhoria na pontuação PASI na semana 26, em comparação com 40% dos que receberam 5mg kg⁻¹^{18,20}.

Não há ensaios clínicos aleatorizados controlados (EACs) ou outros ensaios controlados que examinem a eficácia do tratamento com infliximab em doentes com

Artigo de Guidelines

doença recalcitrante ou em outras formas de psoríase. Contudo, várias séries de casos indicam que a monoterapia com infliximab é benéfica para doentes anteriormente resistentes a múltiplas terapêuticas sistêmicas²¹⁻²⁵ e existem várias descrições de casos que documentam a eficácia na psoríase grave instável e na psoríase pustular generalizada^{26,27}. A experiência clínica do grupo das *guidelines* sustenta ainda mais o valor do infliximab nestas circunstâncias clínicas.

Esquemas posológicos

O infliximab é administrado por perfusão intravenosa durante um período de 2 horas. Os esquemas posológicos variam de acordo com a doença que está a ser tratada e não foram otimizados para a psoríase. Um período padrão de indução (5mg kg⁻¹ nas semanas 0, 2 e 6) poderá ser seguido, por perfusões repetidas únicas a intervalos de 812 semanas²⁸. Nenhum estudo estabeleceu a dose ideal ou a melhor frequência de repetição das perfusões necessária para se alcançar o controlo da doença. Há, contudo, a sugestão de que uma vez ocorrida uma recidiva significativa da doença, as perfusões repetidas não alcançam a mesma taxa de remissão total da doença, que a observada no tratamento de indução inicial de três doses^{18,20}. Esta última possibilidade é apoiada por resultados na doença de Crohn, em que o risco de desenvolver resistência ao tratamento com infliximab é reduzido com as perfusões de manutenção (em vez de perfusões sempre que necessário). Na prática clínica, os riscos das perfusões de manutenção devem ser pesados em função dos riscos associados com a recidiva da doença. Para os doentes com, por exemplo, doença gravemente instável, os benefícios de se manter o controlo da doença podem ser superiores aos riscos associados à terapia continuada.

Infliximab: Eficácia clínica

- O infliximab é eficaz no tratamento da psoríase crónica em placas, com 90% dos doentes a apresentarem remissão total ou a ficarem apenas minimamente afectados após 10 semanas com 5mg kg⁻¹ nas semanas 0, 2 e 6. (Força da recomendação A, nível de evidência 1++).
- A terapêutica com infliximab pode ser iniciada na dose de 5mg kg⁻¹ nas semanas 0, 2 e 6, e as perfusões de manutenção subsequentes (5mg kg⁻¹ ou 3mg kg⁻¹) administradas a intervalos de 8 semanas, dependendo da necessidade clínica e das circunstâncias. (Força da recomendação A, nível de evidência 1++).
- Nos doentes que respondem à terapêutica, as perfusões regulares de manutenção poderão evitar o risco de perda de eficácia nas recaídas, observada em alguns doentes que recebem perfusões intermitentes repetidas de acordo com a necessidade. (Força da recomendação D, nível de evidência 3).

- O infliximab pode também ser um tratamento válido na doença recalcitrante ou instável e na psoríase pustular generalizada. (Força da recomendação D, nível de evidência 3).
- As terapêuticas sistêmicas concomitantes poderão estar indicadas para alguns doentes com psoríase muito grave ou instável, embora as suas doses devam ser minimizadas (Força da recomendação D, nível de evidência 3).

Em combinação com outras terapias

Os ensaios de grandes dimensões na artrite reumatóide demonstraram benefícios terapêuticos do infliximab em combinação com metotrexato. O benefício do infliximab em combinação com outros agentes na psoríase não foi estabelecido. Os dados de uma série de casos e a experiência clínica na psoríase sugerem que o infliximab pode ser administrado em combinação com numerosos agentes sistêmicos, incluindo metotrexato, ciclosporina, acitretina e hidroxycarbamida^{21,23}.

As circunstâncias em que a terapêutica combinada pode ser utilizada incluem a ineficácia comprovada da monoterapia com infliximab ou, no início da terapêutica, quando a interrupção repentina da terapêutica clássica em curso poderia resultar em doença instável.

Efeitos adversos e toxicidade: Terapêuticas anti-TNF

Em geral, o infliximab e o etanercept são bem tolerados; podem ser encontradas informações detalhadas sobre os efeitos indesejáveis no resumo das características do medicamento (RCM)^{28,29}.

As infecções e as doenças oncológicas são uma preocupação clínica significativa, embora não se conheçam os riscos reais associados, particularmente no caso da psoríase. Tratamentos imunossuppressores anteriores ou concomitantes e terapêutica PUVA poderão intensificar esses riscos. Outras toxicidades potencialmente graves incluem a doença desmielinizante e a insuficiência cardíaca.

Reacções alérgicas (reacções no local da perfusão/injecção) e desenvolvimento de anticorpos

Etanercept. Os eventos adversos referidos com maior frequência são as reacções no local da injeção e ocorrem em 10% a 20% dos doentes^{29,30}. Estas reacções incluem eritema, edema e hematoma, e desaparecem espontaneamente em 2 a 3 dias, e tendem a ocorrer no primeiro mês de terapia. Desenvolve-se tolerância na maioria dos doentes com o uso continuado.

Poderão desenvolver-se anticorpos para o etanercept em até 6% dos doentes, mas os dados sobre a relevância clínica desses anticorpos são escassos²⁹.

Artigo de Guidelines

Infliximab. Reacções à perfusão que ocorrem durante ou no período de 1 a 2 horas após o tratamento afectam até 20% de todos os doentes tratados e raramente poderão resultar em choque anafiláctico. O tratamento das reacções depende da sua gravidade. Para reacções ligeiras a moderadas, a velocidade de perfusão poderá ser diminuída ou temporariamente interrompida até ao desaparecimento dos sintomas, administrando-se tratamento sintomático sempre que indicado (anti-histamínicos, hidrocortisona, paracetamol). Para reacções mais graves, as futuras administrações de infliximab são contra-indicadas, mas não impedem necessariamente o tratamento com outros agentes anti-TNF³¹.

Podem desenvolver-se anticorpos contra o infliximab durante a terapêutica. A frequência das reacções à perfusão é aproximadamente duas a três vezes superior em doentes com anticorpos em comparação com os doentes sem anticorpos, embora, globalmente, a presença de anticorpos não preveja consistentemente reacções à perfusão. Não foi estabelecida para a psoríase o significado clínico do desenvolvimento de anticorpos no que respeita ao resultado do tratamento e dos factores que aumentam o risco do seu desenvolvimento^{19,20}. Noutras doenças, os anticorpos têm sido associados a um pior resultado terapêutico, e o risco de seu desenvolvimento é reduzido pela administração de terapêutica contínua (em vez de tratamentos isolados) e de metotrexato concomitante.

Infecções graves

Os dados de ensaios clínicos em todas as doenças indicam que embora as infecções sejam comuns, em geral, as taxas de infecção com esses agentes não são maiores do que com placebo. No entanto, existem descrições de infecções graves e oportunistas³²⁻³⁷.

A tuberculose pode ser um risco particularmente associado com agentes anti-TNF, uma vez que o TNF-desempenha um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra infecções micobacterianas, em especial na formação de granulomas (com contenção das infecções por *Mycobacterium*) e na inibição da disseminação bacteriana³⁸. Um relatório de vigilância pós-comercialização, em 2001^{33,39}, identificou 70 casos de tuberculose após o tratamento com infliximab da artrite reumatóide, de outras formas de artrite e da doença de Crohn, num total estimado de 147.000 pessoas tratadas. O início da infecção ocorreu no começo do tratamento, com 48 dos 70 doentes a desenvolverem infecção com as três primeiras perfusões. A maioria dos doentes também estava a receber um ou mais agentes imunossuppressores (metotrexato, ciclosporina, azatioprina ou corticosteróides). Mais de metade dos doentes tinha doença extrapulmonar e 25%

apresentava doença disseminada. Pensa-se que as infecções atípicas e extensas terão sido responsáveis pela elevada morbidade, com pelo menos quatro mortes directamente atribuídas à infecção por tuberculose. Presumiu-se que a maior parte foi devida à reactivação de uma infecção latente, uma vez que apenas uma minoria referiu exposição à tuberculose e todos residiam nos EUA há pelo menos 10 anos. Com base nesse relatório, o risco de tuberculose com infliximab foi estimado em aproximadamente seis vezes superior ao de doentes não tratados³⁹. Os riscos de tuberculose com o etanercept poderão ser menores^{36,37}. Apenas nove casos tinham sido notificados à FDA (Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA) na altura em que este relatório foi efectuado, com números totais de doentes a receberem tratamento semelhantes. Apesar de não ter sido referido nenhum caso de tuberculose nos ensaios clínicos com infliximab ou etanercept na psoríase, isso reflecte, provavelmente, o número limitado de doentes tratados e, possivelmente, a monoterapia.

Outras infecções graves referidas incluem sepsis secundária a *Listeria monocytogenes*³⁵ e histoplasmose^{34,36,37}. A maior parte desses casos ocorreu em associação com o tratamento com infliximab e, na maior parte dos casos, com terapêutica imunossupressora adicional.

Os riscos do tratamento anti-TNF no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) não são conhecidos, mas foram referidos casos de infecções oportunistas graves e disseminadas nos doentes positivos para o VIH⁴⁰.

Infecção e agentes anti-TNF

- Os riscos reais de infecções graves não são conhecidos, particularmente nos doentes com psoríase. O tratamento concomitante com imunossuppressores ou com infecção por VIH pode aumentar qualquer risco. (Força da recomendação D, nível de evidência 3).
- A reactivação da tuberculose pode ocorrer após o tratamento com agentes anti-TNF, e os riscos são maiores com o infliximab. Parece haver um risco desproporcional de infecção não pulmonar e infecção disseminada. (Força da recomendação D, nível de evidência 3).
- Os doentes com evidência de tuberculose activa ou tuberculose anterior inadequadamente tratada devem receber tratamento anti-tuberculose antes da terapia anti-TNF^{41,42}. (Força da recomendação D, nível de evidência 3).

Doença cardiovascular

Os possíveis riscos da terapia anti-TNF, no contexto de insuficiência cardíaca, foram salientados pela primeira vez quando ensaios clínicos sobre insuficiência cardíaca

Artigo de Guidelines

congestiva grave [classes III e IV da Associação do Coração de Nova Iorque [New York Heart Association (NYHA)], fracção de ejeção ventricular esquerda <35%; Tabela 1], foram prematuramente interrompidos por não demonstrarem benefício, no caso dos estudos com etanercept, e devido a aumento da mortalidade, com o infliximab em dose elevada⁴³. Dados de ensaios clínicos na psoríase e noutras doenças não mostraram aumento do risco de insuficiência cardíaca, embora um viés na seleção (ou seja, exclusão de participantes de risco) possa ser responsável por isso. Recentemente, foram revistos em detalhe quarenta e sete notificações espontâneas à FDA de novos casos de insuficiência cardíaca ou agravamento de insuficiência cardíaca preexistente, após terapia com infliximab ou etanercept⁴⁴. A possibilidade de patologia induzida pelo fármaco foi corroborada por uma aparente associação temporal entre a introdução do medicamento e o aparecimento dos sintomas (mediana do início dos sintomas 3 meses com infliximab e 8,5 meses com etanercept). Em 50% dos casos não existiam factores de risco preexistentes de doença cardíaca e observou-se o desaparecimento total ou uma melhoria substancial dos sintomas com a suspensão do medicamento, em doentes mais jovens (< 50 anos).

Doença cardíaca e agentes anti-TNF

- Os agentes anti-TNF devem ser evitados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classe III ou IV da NYHA). (Força da recomendação D, nível de evidência 4).
- Os doentes com doença mais ligeira devem ser cuidadosamente avaliados antes do tratamento, e o tratamento deve ser suspenso em caso de aparecimento de novos sintomas ou de agravamento da insuficiência cardíaca pré-existente (Força da recomendação D, nível de evidência 4).

Doença oncológica

Até este momento, os dados de segurança não indicam aumento das taxas de doença oncológica, inclusive

doenças linfoproliferativas, em relação às taxas normais na população. Os doentes que receberam terapia PUVA poderão representar um grupo específico de risco.

Doença neurológica

Os bloqueadores do TNF, como uma classe, poderão estar associados ao desenvolvimento ou agravamento de doença desmielinizante. O lenercept, um receptor p55 solúvel desenvolvido para o tratamento da esclerose múltipla, teve o seu desenvolvimento suspenso devido a aumentar a gravidade e a duração dos sintomas em participantes em ensaios clínicos. O agravamento da esclerose múltipla com o infliximab e, no mínimo, quatro casos de desmielinização com etanercept (todos os casos foram resolvidos com a interrupção do medicamento) também foram referidos⁴⁵.

Desmielinização e agentes anti-TNF

- O infliximab e etanercept não devem ser administrados a pessoas com história de doença desmielinizante ou neurite óptica e o tratamento deve ser suspenso se os sintomas neurológicos se desenvolverem. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).

Anticorpos antinucleares e síndromas tipo lúpus

Durante a terapia podem desenvolver-se anticorpos antinucleares e, menos frequentemente, anticorpos anti-ADN de cadeia dupla, mas não parecem estar associados a sintomas ou sinais de lúpus, na grande maioria dos casos. Foram referidas síndromas semelhantes ao lúpus induzido por fármacos e normalmente desapareceram com a suspensão do tratamento.

Hepatite

Foram notificados à FDA casos raros de reacções de hepatite grave após terapêutica com infliximab (35 notificações espontâneas recebidas até Dezembro de 2004), com o aparecimento de sintomas ou sinais a

Tabela 1

CLASSIFICAÇÃO DOS SINTOMAS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DA NEW YORK HEART ASSOCIATION	
Classe	Sintomas ^a
I	Sem limitações. A actividade física habitual não provoca fadiga, dispneia ou palpitações (a disfunção ventricular esquerda assintomática está incluída nesta categoria)
II	Ligeira limitação da actividade física. Estes doentes sentem-se confortáveis em repouso. A actividade física habitual resulta em fadiga, palpitação, dispneia ou angina pectoris (insuficiência cardíaca sintomaticamente "ligeira")
III	Limitação acentuada da actividade física. Embora os doentes se sintam confortáveis em repouso, uma actividade física menor que a habitual levará ao surgimento de sintomas (insuficiência cardíaca com sintomas "moderados")
IV	Incapacidade de realizar qualquer actividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva estão presentes mesmo em repouso. O desconforto aumenta com qualquer actividade física (insuficiência cardíaca com sintomas "graves")

^aOs doentes com insuficiência cardíaca poderão ter diversos sintomas, sendo os mais comuns: falta de ar, fadiga, intolerância ao exercício e retenção de líquido

Artigo de Guidelines

ocorrer de duas semanas a mais de um ano após o início do tratamento. Um alerta de segurança, emitido em Dezembro de 2004 pela Centocor, recomenda que o tratamento com infliximab seja interrompido em caso de icterícia e/ou aumentos acentuados (> 5 vezes acima do limite superior de normalidade) das enzimas hepáticas.

Não se conhece a segurança dos bloqueadores do TNF em doentes com hepatites crónica B e C^{46,47}. Dois estudos limitados de terapia anti-TNF na hepatite C (um estudo retrospectivo do infliximab em 24 doentes com artrite reumatóide e um estudo de fase II que examinou a eficácia do etanercept como adjuvante do interferão e da ribavirina no tratamento da hepatite C⁴⁶) não demonstraram quaisquer efeitos adversos significativos sobre a carga viral ou os testes da função hepática. Os dados relativos à utilização de bloqueadores do TNF no contexto de infecção por hepatite B limitam-se às descrições de casos clínicos, em que o tratamento antiviral concomitante ou anterior foi referido como sendo benéfico. No entanto, as recentes *guidelines* de consenso sobre a utilização de terapêutica imunossupressora (não especificamente agentes anti-TNF) no contexto da hepatite B recomendam a terapia antiviral antes de iniciar a terapêutica ou durante o tratamento, se a hepatite se desenvolver⁴⁸.

Hepatite e agentes anti-TNF

- Não se conhece a segurança dos bloqueadores do TNF em doentes com hepatite B e C crónica. Para os doentes com diagnóstico de hepatite B ou C, deverá consultar-se um hepatologista antes de iniciar a terapêutica. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).

EFALIZUMAB

Farmacologia

Efalizumab é a forma humanizada de um anticorpo murino contra CD 11a, a subunidade alfa do antigénio 1 associado à função leucocitária (LFA-1). Os estudos *in vitro* indicam que, ao ligar-se ao LFA-1, o efalizumab inibe múltiplas etapas patogénicas na psoríase: activação de células T, migração de células T e adesão das células T aos ceratinócitos.

Eficácia clínica

Indução e manutenção da remissão

Foram publicados na íntegra quatro ensaios clínicos de fase III de grandes dimensões, envolvendo mais de 2000 doentes com psoríase em placas moderada a grave, em que a maioria já tinha efectuado anteriormente terapêutica sistémica para a psoríase^{49,52}. Em geral, o efalizumab parece ser eficaz na psoríase crónica em

placas, com 27% dos doentes que receberam 1 mg kg⁻¹ de efalizumab semanalmente a alcançarem uma resposta PASI 75, contra 4% no grupo de placebo, na semana 12, e 19% a 32% a alcançarem uma avaliação global do médico de remissão total ou quase total. A manutenção da terapia por mais de 12 semanas poderá aumentar ainda mais a taxa de resposta^{51,52}. Num estudo, 20% dos doentes que não conseguiram alcançar uma resposta PASI 75 após 12 semanas de tratamento, conseguiram-no após mais 12 semanas de tratamento, em comparação com 7% dos que receberam placebo.

A duração da remissão após a descontinuação da terapêutica é variável. Num estudo, aproximadamente 30% dos doentes mantiveram no mínimo 50% de melhoria na pontuação PASI durante o período de acompanhamento de 12 semanas. A interrupção do tratamento poderá estar associada a exacerbação da psoríase, inclusive o desenvolvimento de doença pustular ou eritrodérmica.

Esquemas posológicos

A dose aprovada de efalizumab é 1 mg kg⁻¹, semanalmente, numa injeção subcutânea auto-administrada, durante 12 semanas, após uma primeira dose de condicionamento de 0,7 mg kg⁻¹, com a recomendação de que o tratamento só prossiga após esse prazo para os doentes que apresentarem resposta (definida no RCM como uma avaliação global do médico de bom ou superior). As doses de 2 mg e 4 mg também foram investigadas, mas não conferem nenhum benefício adicional. Existe pouca informação sobre o esquema posológico ideal para a manutenção da remissão, embora um estudo de longa duração e sem ocultação tenha demonstrado manutenção da eficácia durante um período de até 27 meses, com doses de 1 mg kg⁻¹ uma vez por semana⁵³.

Efalizumab: Eficácia clínica

- O efalizumab é eficaz no tratamento da psoríase crónica em placas, moderada a grave, com aproximadamente um terço dos doentes tratados a apresentarem remissão total ou quase total após 12 semanas. (Força da recomendação A, nível de evidência 1++).
- A duração da remissão após a suspensão da terapêutica é variável e poderá estar associada a um efeito *rebound* da doença. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).
- Deverá ser utilizada a dose semanal aprovada (1 mg kg⁻¹) e o tratamento deverá ser interrompido após 12 semanas, para os doentes que não apresentarem resposta. (Força da recomendação A, nível de evidência 1++).
- A terapêutica poderá ser continuada de acordo com a necessidade clínica, embora os dados de eficácia a longo prazo estejam limitados a 27 meses. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).

Artigo de Guidelines

Efeitos adversos e toxicidade

Os dados de segurança do efalizumab são mais limitados em termos de números de doentes tratados e duração da terapêutica, em comparação com o que se conhece sobre as terapêuticas com anti-TNF. No entanto, em contraste com os dados de segurança do infliximab e do etanercept, todas as informações respeitantes ao efalizumab provêm de doentes com psoríase.

De modo geral, o efalizumab é bem tolerado; as informações detalhadas sobre eventos adversos referidos e potenciais estão disponíveis no RCM⁵⁴. Como com qualquer fármaco desta classe, existe uma preocupação clínica acerca do risco de infecção grave e doença oncológica. Até esta data, não há nenhum indício de aumento das taxas de infecções graves. Do mesmo modo, as taxas de doença oncológica não são superiores nos doentes tratados em comparação com os controlos, mas os dados são demasiado limitados para avaliar esse risco adequadamente.

Sintomas gripais

Durante as primeiras semanas de tratamento ocorrem frequentemente cefaleias, febre, arrepios e mialgia mas tendem a desaparecer por volta da terceira ou quarta semana de terapia^{49,54}.

Trombocitopénia

A sua ocorrência é pouco frequente (entre 1 em 500 e 1 em 1000 doentes), de modo que a contagem de plaquetas deve ser monitorizada.

Pele

Frequentemente, entre as semanas 4 e 10 ocorre uma erupção cutânea transitória, aguda e com prurido, nas pregas flexurais anteriormente não envolvidas e nos braços, pescoço e tronco. A erupção pode ser repentina e assemelhar-se a pústulas agrupadas em placas. Essa erupção é autolimitada e deve ser tratada com esteróides tópicos e não confundida com uma exacerbação da psoríase. As exacerbações de psoríase verificam-se principalmente em doentes que não apresentam resposta quando o tratamento é interrompido. Normalmente requerem alguma terapêutica sistémica durante 6 a 8 semanas: a ciclosporina tem sido recomendada, devido à sua rapidez de acção, embora tenham sido utilizadas outras modalidades terapêuticas de segunda linha. A exacerbação normalmente desaparece e a sua terapêutica pode, então, ser suspensa com segurança.

ESCOLHA DO AGENTE A SER USADO

Não existem estudos que comparem directamente a eficácia do infliximab, do etanercept e do efalizumab. A extrapolação dos dados de estudos de curta duração, controlados com placebo, que avaliaram cada fármaco individualmente, sugere uma possível ordem de classificação de eficácia, sendo o infliximab o mais eficaz e o efalizumab, o menos eficaz em 12 semanas. Durante períodos mais longos, não há dados robustos que indiquem qual o agente superior em termos de eficácia ou segurança global, nem existem dados para indicar que a falha na resposta a uma terapêutica biológica impede a resposta à outra.

Escolha do agente a ser usado

- A escolha do agente efalizumab, etanercept ou infliximab dependerá do padrão clínico da psoríase, de comorbilidade preexistente, da preferência do doente, da preferência do médico que prescreve o medicamento e dos recursos locais.
- O etanercept deverá ser considerado a primeira escolha para doentes com artrite psoriática significativa e não controlada (neste caso consultar as *guidelines* da BSR [British Society for Rheumatology]¹¹, no entanto, para estas *guidelines* a doença cutânea identifica a necessidade do doente). (Força da recomendação D, nível de evidência 4).
- Para doentes com psoríase estável em que foi tomada a decisão de tratamento com um agente anti-TNF, o etanercept deverá ser utilizado, a não ser que existam razões claras em sentido contrário. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).
- O infliximab é útil em circunstâncias clínicas que exigem controlo rápido da doença, por exemplo, na psoríase eritrodérmica ou pustular instáveis, devido ao seu início muito rápido de acção e à sua elevada taxa de resposta. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).
- Para os doentes com risco elevado de tuberculose latente (que necessitam, portanto, de profilaxia contra a tuberculose) ou com indícios de doença desmielinizante, o efalizumab deverá ser considerado a primeira escolha. (Força da recomendação D, nível de evidência 4).

COMO PRESCREVER AS TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS

Papel do enfermeiro especializado

A prescrição segura de terapias biológicas requer uma boa infra-estrutura e profissionais de enfermagem especializados. Com um treino adicional, um enfermeiro poderá assumir a responsabilidade por diversas tarefas relacionadas com a orientação dos doentes,

Artigo de Guidelines

incluindo triagem, administração do tratamento, educação do doente, coordenação da prescrição para entrega do medicamento no domicílio, apoio ao doente, monitorização e recolha de dados, por exemplo, pontuação PASI. Uma lista de competências principais, incluindo capacidade para efectuar canulação venosa, é sugerida pelo *Royal College of Nursing* para enfermeiros especializados em reumatologia envolvidos em terapêuticas biológicas⁵⁵.

Informação ao doente e consentimento informado

Os doentes devem ser completamente informados sobre os riscos e benefícios das terapêuticas biológicas, através duma conversa detalhada e conjunta com a presença do médico consultor supervisor e do enfermeiro especializado. Os doentes devem receber informações por escrito, (disponível no *website* da BAD), e devem ter o tempo adequado para ponderar a sua decisão. Nas circunstâncias clínicas em que essas terapêuticas estão a ser utilizadas fora das indicações aprovadas, deverá ser obtido um consentimento informado por escrito.

Tabela 2

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA AGENTES ANTI-FACTOR DE NECROSE TUMORAL (TNF) E PARA O EFALIZUMAB

Grávidas ou a amamentar

Infecções activas. O risco elevado inclui:

- úlceras crónicas nas pernas
- infecções torácicas persistentes ou recorrentes
- cateter urinário permanente

Tuberculose latente^a (consulte a Fig. 1)

Estados de doença oncológica ou pré-doença oncológica, excluindo:

- cancro de pele não-melanoma adequadamente tratado
- doenças oncológicas diagnosticadas e tratadas há mais de 10 anos (em que a probabilidade de cura total é muito alta)

Doença desmielinizante^a

Insuficiência cardíaca congestiva^a

(grau III ou IV da *New York Heart Association*, consulte a Tabela 1)

Contra-indicações relativas:

- Psoraleno + terapia com ultravioleta A >200 tratamentos, especialmente quando seguidos de terapêutica com ciclosporina
- Resultado positivo para o vírus da imunodeficiência humana ou SIDA
- Resultado positivo para o vírus da Hepatite B ou C

^aEstes critérios aplicam-se apenas aos agentes anti-TNF.

Registo

Com o objectivo de adquirir dados de segurança a longo prazo, foi proposto um registo nacional abrangente. Assim que estiver em funcionamento (previsto para o começo de 2006), todos os doentes deverão ser registados e acompanhados através desse registo.

Avaliação pré-tratamento

Em todos os doentes deverá ser efectuada anamnese e exame físico completos e outros exames, conforme necessário, com ênfase especial no perfil de toxicidade conhecido do agente que está a ser considerado.

Os critérios de exclusão e os exames pré-tratamento específicos recomendados são apresentados nas Tabelas 2 e 3. A avaliação do risco de tuberculose em doentes considerados para terapia com anti-TNF está detalhada na Figura 1.

Monitorização e avaliação da resposta da doença

Os doentes devem ser observados durante 12 semanas para determinar se a terapêutica deve prosseguir e, a partir daí, em intervalos de 3 a 6 meses. A necessidade de monitorizar a bioquímica e a hematologia é menor do que a necessária nas terapêuticas com fármacos convencionais (Tabela 3), com excepção da contagem de plaquetas para doentes que recebem efalizumab. No entanto, a revisão regular do estado clínico do doente é essencial para garantir a detecção precoce de efeitos adversos, particularmente infecções.

Resposta adequada ao tratamento

A resposta é definida como 50% ou mais de redução na pontuação PASI inicial (ou na percentagem da área de superfície corporal (BSA) quando o PASI não é aplicável), e uma melhoria de 5 pontos ou mais no índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) no prazo de três meses após o início do tratamento^{7,9,10}.

Nos casos em que foi a artrite que determinou a elegibilidade para o tratamento consulte as *guidelines* da BSR para artrite psoriática para obter a definição de resposta ao tratamento¹¹.

Artigo de Guidelines

Interrupção da terapêutica

A terapêutica deve ser interrompida após três meses, se não se verificar uma melhoria de pelo menos 50% na pontuação PASI inicial (ou na percentagem de área de superfície corporal (BSA) quando o PASI não é aplicável) e uma melhoria de 5 pontos ou mais no DLQI.

A suspensão da terapêutica também é indicada se

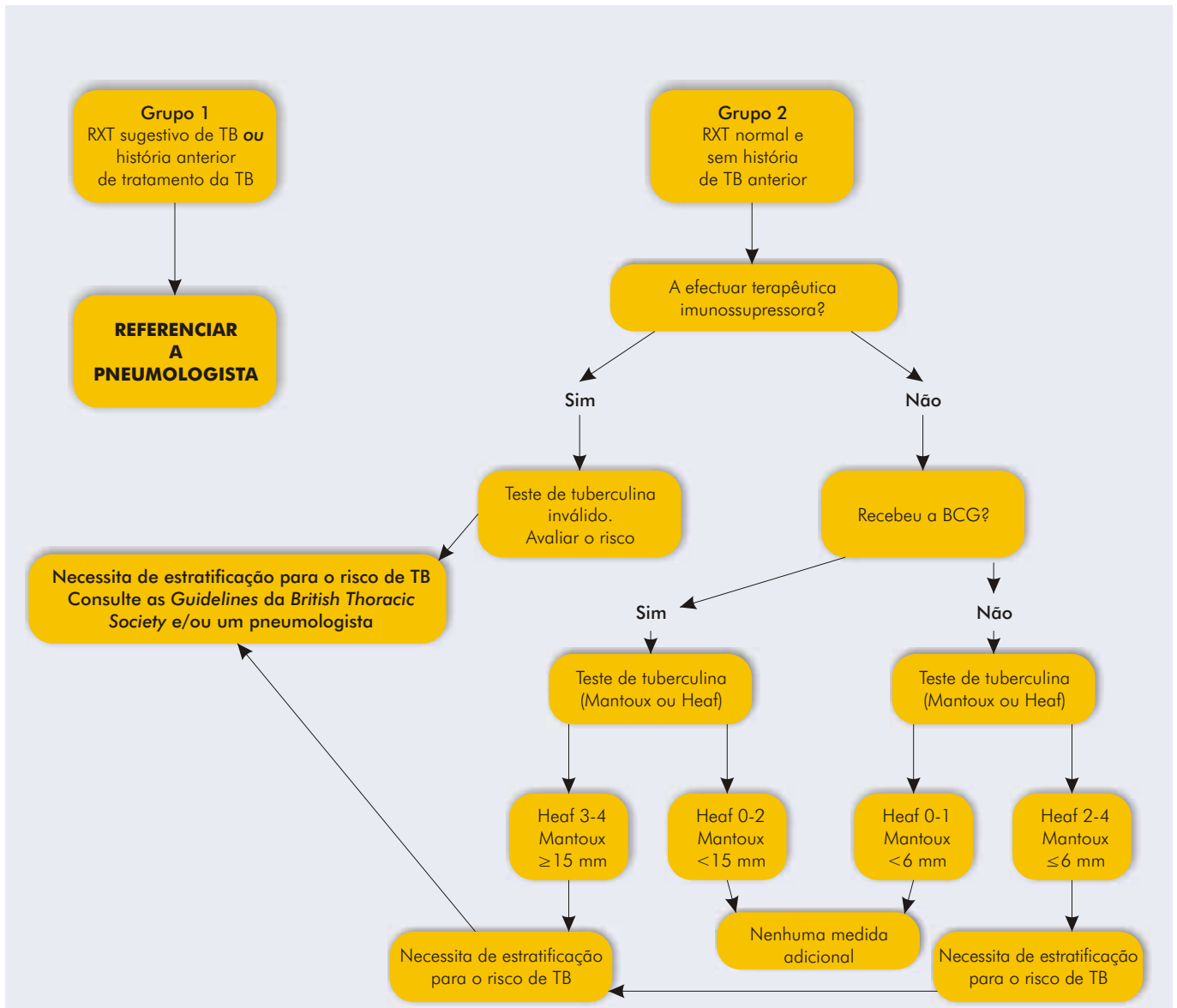
surgir um evento adverso grave. Os eventos adversos que podem justificar a suspensão do tratamento incluem os seguintes: doença oncológica (excepto cancro de pele não-melanoma); toxicidade grave relacionada com o medicamento; gravidez (suspensão temporária); infecção grave intercorrente (suspensão temporária); procedimentos cirúrgicos maiores (suspensão temporária de acordo com as directrizes actualizadas da BSR¹¹).

Tabela 3

INVESTIGAÇÕES RECOMENDADAS, PRÉ-TRATAMENTO E DE MONITORIZAÇÃO			
		Pré-tratamento ^a	Monitorização ^a
Avaliação da gravidade da doença Pele	PASI DLQI	Sim	Aos 3 meses, depois a cada 6 meses
Articulações (quando aplicável)	Siga as directrizes recomendadas pela BSR para a artrite psoriática	Sim	Aos 3 meses, depois a cada 6 meses
Saúde geral (perguntar os sintomas e realizar exame físico)	Infecção Desmielinização ^b Insuficiência cardíaca ^b Doença oncológica (incluindo cutânea) ^b	Sim	Intervalos de 3 a 6 meses
Avaliação de tuberculose latente ^b	Consulte a Fig. 1		
Análises de sangue	Hemograma completo	Sim	Efalizumab: mensalmente nos primeiros 3 meses, depois a cada 3 meses Anti-TNF: aos 3 meses, depois a cada 6 meses
	Creatinina, ureia e electrólitos, testes da função hepática	Sim	Aos 3 meses, depois a cada 6 meses
	Hepatite B e C	Sim	-
	Vírus da imunodeficiência humana	Considerar testes se existir risco	-
	Auto-anticorpos ^b (anticorpos antinucleares, anticorpos anti-DNA de cadeia dupla)	Sim	-
Urina	Análise da urina	Sim	Aos 3 meses, depois a cada 6 meses
Radiologia	Radiografia ao tórax	Sim	-

PASI, Índice de Área e Gravidade da Psoríase; DLQI, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia; BSR, *British Society for Rheumatology* (Sociedade Britânica de Reumatologia). ^aPoderão ser necessárias avaliação e monitoração adicionais para doentes que recebem terapia concomitante ou em determinadas circunstâncias clínicas. ^bAplica-se apenas aos bloqueadores do factor de necrose tumoral.

Artigo de Guidelines



Adaptado das guidelines publicadas pelo Joint Tuberculosis Committee da British Thoracic Society [Sociedade Britânica de Pneumologia] ⁴²

Notas

1. Os três principais factores de risco de infecção por TB são a etnia, a idade (>55 anos) e, para os nascidos fora do Reino Unido, o tempo que decorreu desde a primeira entrada no Reino Unido.
2. Embora o resumo das características do medicamento do infliximab (mas não o do etanercept) recomende testes cutâneos antes de iniciar a terapia, os testes cutâneos da tuberculina podem ser pouco fiáveis (ou seja, resultados falsos negativos) em doentes imunocomprometidos e/ou com doença sistémica. Nestes casos, o risco da quimioprofilaxia (principalmente hepatite) tem ser pesado contra o risco de desenvolver TB durante a terapia e deverá ser avaliado por um médico pneumologista ou infecciologista.
3. Deve-se estar clinicamente alerta para a possibilidade de TB enquanto durar a terapia com anti-TNF e por um período de 6 meses após seu término.

RXT, radiografia ao tórax; BCG, vacinação contra o bacilo Calmette-Guérin.

Fig. 1 - Algoritmo para a avaliação e o tratamento da tuberculose (TB) em doentes programados para terapia com anti-factor de necrose tumoral (TNF).

Artigo de Guidelines

Agradecimentos

Estas guidelines foram elaboradas pela BAD independentemente de qualquer patrocínio, embora o encontro anual da BAD receba apoio financeiro de numerosos patrocinadores comerciais, entre eles os fabricantes de terapêuticas biológicas.

Apêndice 1

Nível de evidência e força da recomendação. Os estudos publicados seleccionados a partir da pesquisa bibliográfica foram avaliados quanto ao rigor metodológico no que respeita a diversos critérios, de acordo com a recomendação actual do NICE (*National Institute for Clinical Excellence* [Instituto Nacional de Excelência Clínica]) e da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. A avaliação global de cada estudo foi classificada utilizando um código: "+ +", "+ " ou "- ", com base no grau em que os potenciais vieses foram minimizados.

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	
Nível de evidência	Tipo de evidência
1++	Metanálise de alta qualidade, revisões sistemáticas de EAC, ou EAC com um risco muito baixo de viés
1+	Metanálise bem conduzida, revisões sistemáticas dos ERCs, ou ERCs com um risco baixo de viés
1-	Metanálises, revisões sistemáticas de EAC, ou EAC com um elevado risco de viés ^a
2++	Revisões sistemáticas de alta qualidade de estudos caso-controlo ou de coorte. Estudos de alta qualidade de caso-controlo ou de coorte, com um risco muito baixo de confundimento, viés ou acaso e com alta probabilidade de que a relação seja causal
2+	Estudos bem conduzidos de caso-controlo ou de coorte, com um baixo risco de confundimento, viés ou acaso e uma probabilidade moderada de que a relação seja causal
2-	Estudos de caso-controlo ou de coorte, com alto risco de confundimento, viés ou acaso e um risco significativo de que a relação não seja causal ^a
3	Estudos não analíticos (p. ex., descrições de casos clínicos, séries de casos)
4	Opinião de especialistas, consenso formal

ERC, ensaio clínico aleatorizado controlado.

^aOs estudos com nível de evidência "- " não deverão ser usados como base para efectuar uma recomendação.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO

Classe	Evidência
A	<ul style="list-style-type: none"> ● Pelo menos uma metanálise, revisão sistemática, ou um EAC com classificação 1++ e directamente aplicável à população alvo, ou ● Uma revisão sistemática de EAC ou um conjunto de evidências constituído principalmente por estudos classificados como 1+, directamente aplicáveis à população alvo e demonstrando consistência global de resultados ● Evidência retirada duma avaliação de tecnologia do NICE
B	<ul style="list-style-type: none"> ● Um conjunto de evidências incluindo estudos com classificação 2++, directamente aplicáveis à população alvo e demonstrando consistência global de resultados, ou ● Evidências extrapoladas de estudos classificados como 1++ ou 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Um conjunto de evidências incluindo estudos classificados como 2+, directamente aplicável à população alvo e demonstrando consistência global de resultados, ou ● Evidências extrapoladas de estudos classificados como 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> ● Evidências de nível 3 ou 4, ou ● Evidências extrapoladas de estudos classificados como 2+, ou ● Consenso formal
D (PBP)	<ul style="list-style-type: none"> ● Um ponto de boa prática (PBP) é uma recomendação para a melhor prática, com base na experiência do grupo de desenvolvimento das directrizes

ERC, ensaio clínico aleatorizado controlado.

BIBLIOGRAFIA

1. Sampogna F, Sera F, Abeni D. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol* 2004; 122:6027.
2. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9:1369.
3. Kirby B, Richards HL, Woo P et al. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:726.

Artigo de Guidelines

4. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:55761.
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:4017.
6. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000; 4:1125.
7. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CEM. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141:18591.
8. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 2005; 152:8617.
9. Lewis V, Finlay AY. Ten years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9:16980.
10. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005 (in press).
11. Kyle S, Chandler D, Griffiths CEM et al. Guideline for anti-TNFalpha therapy in psoriatic arthritis. [errata appear in *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:569 and *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:701]. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:3907.
12. Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151:28397.
13. Norris PG. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130:24655.
14. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:38590.
15. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139:162732.
16. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:201422.
17. Papp KA, Tying SK, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152:130412.
18. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 35:18427.
19. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 53442.
20. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:82935.
21. Rongioletti F, Borenstein M, Kirsner R et al. Erythrodermic, recalcitrant psoriasis: clinical resolution with infliximab. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:2225.
22. Chan JJ, Gebauer K. Treatment of severe recalcitrant plaque psoriasis with single-dose intravenous tumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Australas J Dermatol* 2003; 44:11620.
23. Gach JE, Berth-Jones J. Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hydroxyurea. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 2268.
24. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001; 144:5879.
25. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:15661.
26. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002; 41:44952.
27. Benoit S, Toksoy A, Brocker E-B et al. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br J Dermatol* 2004; 150:100912.
28. Schering-Plough. Infliximab (Remicade) Summary of Product Characteristics, 2005.
29. Wyeth Pharmaceuticals. Enbrel. Summary of Product Characteristics, 2004.
30. Zeltser R, Valle L, Tanck C et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137:8939.
31. Chew A-L, Bennett A, Smith CH et al. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol* 2004; 151:4926.
32. Phillips K, Husni ME, Karlson EW et al. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Rheum* 2002; 47:1721.

Artigo de Guidelines

33. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor - neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098104.
34. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46:256570.
35. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alphan neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48:31924.
36. Wallis R, Broder M, Wong Y et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:12615.
37. Wallis R, Broder M, Wong Y et al. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1256.
38. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:14855.
39. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID et al. Tuberculosis and treatment with infliximab (multiple letters). *N Engl J Med* 2002; 346: 6236.
40. Aboulaflia DM, Bundow D, Wilske K et al. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:10938.
41. Ormerod LP. Tuberculosis and anti-TNF- treatment. *Thorax* 2004; 59:921.
42. Ormerod LP and Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Recommendations for assessing risk and for managing M. tuberculosis infection and disease in adult patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; in press.
43. Anker SD, Coats AJS. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86:12330.
44. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138:80711.
45. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor- α antagonists. *Drug Saf* 2004; 27:30724.
46. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl. 2):1824.
47. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl. 2):212.
48. De Franchis R, Hadengue A, Lau G et al. EASL, International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl. 1):S325.
49. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:200413.
50. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. [erratum appears in *JAMA* 2004; 291:1070]. *JAMA* 2003; 23:307380.
51. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomised phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:42533.
52. Menter A, Gordon KB, Carey W et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:318.
53. Gottlieb AB, Hamilton TK, Caro I et al. Long term continuous efalizumab therapy maintains efficacy and safety in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial.
54. Serono Ltd. Raptiva 100 mg/ml [Summary of Product Characteristics]. Electronic Medicines Compendium 2004 (emc.medicines.org.uk), 2004.
55. Royal College of Nursing. Assessing, Managing and Monitoring Biologic Therapies for Inflammatory Arthritis. Guidance for Rheumatology Practitioners. London: Royal College of Nursing, 2003.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA EM CIRURGIA DERMATOLÓGICA

Cristina Amaro, Paulo Lamarão
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - Uma eficaz avaliação pré-operatória é determinante na abordagem do doente submetido a cirurgia dermatológica. O planeamento do procedimento cirúrgico depende de múltiplos factores, sendo uma história clínica sistematizada essencial para a sua elaboração. Este trabalho revê os principais pontos da avaliação pré-operatória, focalizando as mais recentes actualizações, nomeadamente, em profilaxia antibiótica e terapêutica antiagregante e anticoagulante, na área da cirurgia cutânea. É de ter em conta que, as atitudes a tomar poderão ser o resultado de um consenso entre várias especialidades, muitas vezes com adaptações individualizadas doente a doente.

PALAVRAS-CHAVE - Pré-operatório; Dermatologia; Cirurgia; Cirurgia dermatológica.

PREOPERATIVE EVALUATION IN DERMATOLOGIC SURGERY

ABSTRACT - An efficient preoperative evaluation is mandatory for all of the patients undergoing dermatologic surgery. Planning the surgical procedure is in the dependency of multiple factors, and a standardized medical history, is crucial for its management. This article reviews the main issues in preoperative evaluation and highlights recent guidelines, mainly in antibiotic prophylaxis and antiaggregation and anticoagulation, in the field of cutaneous surgery. Decisions may have to be taken among various specialities and, when clinical conditions indicate, they must be individualized on a case-by-case basis.

KEY-WORDS - Preoperative; Dermatology; Surgery; Dermatologic surgery.

Correspondência:

Dr.ª Cristina Amaro
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º8
1069-166 Lisboa
Email: cristinaamaro@netcabo.pt

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

Uma correcta avaliação pré-operatória engloba múltiplos pontos desde a história clínica cirúrgica actual e passada, a determinação de co-morbilidades e condições associadas, que aumentem, por exemplo, o risco de infecção ou de hemorragia e, não menos importante, a história social, imprescindível ao sucesso do pós-operatório. A obtenção do consentimento informado é, também, uma das principais premissas do pré-operatório.

Embora muitos dos actos em cirurgia cutânea sejam realizados em regime de ambulatório e envolvam lesões de pequenas dimensões¹, uma cada vez maior diferenciação cirúrgica na especialidade da dermatologia, tem vindo concomitantemente a traduzir-se em actos mais complexos e tecnicamente exigentes. Por outro lado, muitos dos doentes intervencionados pertencem a uma elevada faixa etária com patologia múltipla e, por isso, polimedicados, aumentando grandemente o risco de complicações e de interacções farmacológicas.

A avaliação destes doentes requer, por vezes, o envolvimento de mais do que um clínico e nem sempre é possível a prévia observação pelo cirurgião dermatológico. Assim, a informação sobre os vários passos a percorrer, deverá ser do conhecimento dos dermatologistas em geral, eliminando riscos desnecessários para o doente e clínicos envolvidos.

Uma completa e, sobretudo, sistematizada avaliação pré-operatória é essencial na preparação destes actos médicos, sendo, decerto, determinante para um bom resultado final².

PROFISSIONAIS E ESPAÇOS ENVOLVIDOS

Como acima referido, a estrutura organizacional dos serviços nem sempre permite uma consulta pré-operatória específica, efectuada pelo cirurgião dermatológico. Assim sendo, esta avaliação pode ser iniciada por outro dermatologista que, após o diagnóstico e determinação de condições e terapêuticas associadas, orientará o doente para a cirurgia, com ou sem a avaliação adicional por outra(as) especialidade(s). Embora a generalidade dos doentes não possua grandes factores de instabilidade clínica, é essencial identificar os pontos que poderão afectar o acto cirúrgico e encontrar soluções.

Os cenários são, então, variáveis, podendo envolver diferentes áreas da consulta pré-operatória, e os médicos, enfermeiros e técnicos que nelas trabalham.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA: ABORDAGEM SISTEMATIZADA

1. Caracterização da Doença Cutânea

A realização de uma anamnese e um exame objectivo minuciosos, de forma a obter um correcto diagnóstico clínico, são os primeiros passos na avaliação do doente cirúrgico. O tipo, localização, morfologia e extensão da lesão são características fundamentais para a programação da modalidade e técnicas cirúrgicas. Deve ser esclarecido o carácter primário ou recidivante da patologia, assim como indagada a realização de tratamentos anteriores.

Em casos clinicamente duvidosos, a caracterização prévia por biópsia cutânea, pode ser igualmente útil na escolha da técnica excisional ou reconstrutiva a efectuar.

Hoje em dia, a documentação fotográfica das lesões, assim como do procedimento cirúrgico, deverá fazer parte integrante da abordagem ao doente dermatológico, quer para fins didácticos, quer para registo seguro e consulta ulterior, caso necessário².

2. História Cirúrgica

A história cirúrgica passada deve ser averiguada, tendo especial atenção a alterações da cicatrização e formação de quelóides, infecções, complicações anestésicas ou hemorrágicas.

3. Co-Morbilidade e Condições Associadas

3.1 Profilaxia e condições com risco acrescido de infecção

Dada a relevância desta área no quotidiano da dermatologia cirúrgica, a profilaxia foi seleccionada como um dos temas iniciais, com discussão alargada, procurando-se, assim, uma abordagem prática e adequada.

Embora não dependa exclusivamente da co-morbilidade associada a cada doente, mas também de outros factores, nomeadamente, da técnica cirúrgica, aquela é, sem dúvida, determinante para a sua ponderação.

3.1.1 Profilaxia antibiótica

O uso de profilaxia antibiótica em cirurgia dermatológica engloba duas indicações principais: a prevenção da endocardite bacteriana, ou infecção de prótese secundária a bacteriemia, e a prevenção da infecção da ferida cirúrgica^{3,4}.

Os estudos e *guidelines* publicados permanecem

Educação Médica Contínua

confusos e parecem apontar para um uso excessivo de antibióticos por parte dos dermatologistas^{3,5,8}.

As feridas podem, classicamente, ser agrupadas em 4 categorias distintas^{3,4,7} de acordo com o estado da pele no pré-operatório, o local anatómico e a técnica cirúrgica - Quadro I.

O estado da pele no pré-operatório é um dos principais determinantes para a necessidade de profilaxia antibiótica. Vários estudos demonstram que o uso de antibioterapia é desnecessário numa pele não-inflamada e não-infectada, com adequada desinfecção pré-cirúrgica³. De forma oposta, a profilaxia antibiótica deve ser considerada nos actos cirúrgicos em pele que não cumpra as características anteriores, tanto na profilaxia da endocardite bacteriana e infecção de prótese, como para profilaxia de infecção da ferida cirúrgica.

O local anatómico é igualmente decisivo, uma vez que define a probabilidade infecciosa para diferentes microorganismos: na cirurgia da pele glabra o microorganismo infectante mais provável será o *Staphylococcus aureus*, na mucosa oral o *Streptococcus viridans* terá supremacia, e na região genito-urinária ou perineal a *Escherichia coli* ou o *Enterococcus* podem ser os agentes

implicados⁴ - Quadro II.

O *Staphylococcus* e o *Streptococcus* são os microorganismos mais frequentemente implicados nos casos de endocardite bacteriana e a infecção de prótese fica a dever-se, predominantemente, a *Staphylococcus aureus* e a *Staphylococcus epidermidis*.

Em cirurgia dermatológica ambulatoria, a maioria dos procedimentos são limpos ou limpos-contaminados, pelo que regra geral, a utilização prévia de antibiótico não está indicada^{4,5}.

No ano de 2006, Otley publicou uma versão modificada e, provavelmente, melhor adaptada, das indicações para a profilaxia antibiótica da endocardite bacteriana e para a prevenção de infecção de próteses², desenvolvida na cirurgia dermatológica da Clínica Mayo, Minnesota. Foram igualmente tidos em conta os doentes com próteses ortopédicas ou outras, como *shunts* do sistema nervoso central - Quadro IIIa, IIIb e IIIc.

Os regimes de profilaxia antibiótica na prevenção da endocardite bacteriana e infecção de prótese têm sido sobretudo determinados pela Associação Americana de Cardiologia (AHA-American Heart Association), a última actualização já neste ano de 2007⁹. Esta entidade

Quadro I

CLASSIFICAÇÃO DAS FERIDAS*

Tipo de ferida cirúrgica	Estado da pele no pré-operatório, local anatómico	Técnica cirúrgica	Risco de infecção da ferida cirúrgica em %
Classe I: limpa	Pele não inflamada, não contaminada	Estéril; encerramento primário	<5
Classe II: limpa, contaminada	Cavidade oral, aparelho respiratório, axila, períneo	Falhas <i>minor</i> de assépsia; cicatrização por segunda-intenção	10
Classe III: contaminada	Feridas traumáticas, inflamação aguda, não purulenta	Falhas <i>major</i> de assépsia	20
Classe IV: infectada	Contaminação com corpo estranho, tecido desvitalizado	Contaminação de grande magnitude	30-40

*Adaptado de³

Quadro II

MICROORGANISMOS MAIS COMUS DE ACORDO COM O LOCAL ANATÓMICO*

Localização anatómica	Microorganismo infectante mais provável
Pele glabra	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Superfície mucosa	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Peptostreptococcus</i>
Períneo, região inguinal	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i>

*Adaptado de³

recomenda a profilaxia antibiótica em procedimentos realizados em pele infectada, estrutura cutânea ou tecido musculoesquelético apenas em doentes com patologia cardíaca com maior probabilidade de mau prognóstico no caso de endocardite bacteriana. Este grupo aparece, agora, como mais restrito - Quadro IV (mesmo para os procedimentos dentários), sem alterações de fármacos antibióticos em relação às anteriormente publicadas em 1997¹⁰.

Uma das razões que motivou este grupo para a revisão destas *guidelines* foi a constatação de que a probabilidade de endocardites ou infecção de próteses

Educação Médica Contínua

Quadro IIIa

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA ENDOCARDITE BACTERIANA E INFECÇÃO DE PRÓTESE*

Alto risco	Baixo risco (não necessitam profilaxia)
<ul style="list-style-type: none"> • Próteses valvulares • História de endocardite bacteriana • PVM com insuficiência • PVM sem insuficiência em doentes do sexo masculino > 45 anos • Qualquer disfunção valvular • Malformações cardíacas • Cardiomiopatia hipertrófica • Prótese ortopédica • Shunt do sistema nervoso central • Shunt/fístula de tecido inflamado ou infectado 	<ul style="list-style-type: none"> • História de febre reumática sem disfunção valvular • Status pós cirurgia de <i>bypass</i> coronário • Pacemaker, desfibrilador • Sopro fisiológico, funcional ou inocente • CSA <i>secundum</i> • >6 meses de reconstrução de CSA, CSV, PCA • Enxertos arteriais • Próteses penianas • Implantes mamários

*Adaptado de ^{2,3}

PVM = prolapso da válvula mitral; CSA = comunicação septo interauricular; CSV = comunicação septo interventricular; PCA = patência canal arterial

Quadro IIIb

RELAÇÃO ENTRE O PROCEDIMENTO CIRÚRGICO, ESTADO DA PELE NO PRÉ-OPERATÓRIO E NECESSIDADE DE PROFILAXIA*

Procedimento cirúrgico	Indicação	Estado da pele no pré-operatório	Profilaxia
Cirurgia micrográfica de Mohs	Alto risco	Todos	Sim
Excisão, biópsia, crioterapia, curetagem e electrocoagulação, laserterapia ablativa	Alto risco	Intacta § Inflamada/Infectada Erosionada	Não £ Sim Não ¥
Cirurgia micrográfica de Mohs, Excisão, biópsia, crioterapia, curetagem e electrocoagulação, laserterapia ablativa	Baixo risco	Todos	Não

*Adaptado de ²

§ Intacta = pele não inflamada, não infectada, com a flora comensal habitual; £ Excepcionalmente é feita profilaxia se é interessada mucosa nasal ou oral;

¥ Excepcionalmente é feita profilaxia se o doente for portador de prótese valvular

Quadro IIIc

REGIMES ANTIBIÓTICOS*

Localização não oral:

- Cefalexina (2 g Po) ou outra cefalosporina de 1^ª geração 30 a 60 min antes da cirurgia
- Se alergia à penicilina: clindamicina (600 mg Po), azitromicina ou claritromicina (500 mg Po) 30 a 60 min antes da cirurgia

Localização oral:

- Amoxicilina (2 g Po) 30 a 60 min antes da cirurgia
- Se alergia à penicilina: clindamicina (600 mg Po) ou cefalexina (se reacção não tipo I) 2 g Po ou azitromicina ou claritromicina (500 mg Po) 30 a 60 min antes da cirurgia

por bacteriémias, que surgem em actos do quotidiano, como a escovagem dos dentes, é muito superior à que poderia resultar de actos cirúrgicos e que o risco de efeitos secundários, relacionados com a toma de antibiótico, excede largamente o benefício que teriam com a sua administração. Aposta, por isso, no alerta para a necessidade de prevenção primária, nomeadamente no âmbito da saúde oral⁹.

A profilaxia antibiótica tem, igualmente, lugar quando outros factores de risco individuais e ambientais possam condicionar uma maior tendência para a infecção da ferida cirúrgica - Quadro V.

*Adaptado de ²

Po = via oral

Quadro IV

**PATOLOGIAS CARDÍACAS ASSOCIADAS
COM ALTO RISCO E MAU PROGNÓSTICO
SE ENDOCARDITE BACTERIANA
(AHA,2007)***
Próteses valvulares cardíacas
História de endocardite bacteriana
Doença cardíaca congénita (DCC) §

- DCC cianótica não intervencionada, incluindo *shunts* e ductos paliativos
- Defeito cardíaco congénito completamente reparado com material ou dispositivo protésico, quer colocado cirurgicamente quer por cateterização, durante os primeiros 6 meses após o procedimento ¥
- Defeito cardíaco congénito reparado, com patologia residual no local ou adjacente ao material ou dispositivo protésico colocados (que inibe a endotelização)

Transplantados cardíacos que venham a desenvolver valvulopatias cardíacas
*Adaptado de ⁹

§ A profilaxia antibiótica não é recomendada, excepto nas patologias acima referidas

¥ Recomenda-se profilaxia porque a endotelização do material protésico ocorre nos primeiros 6 meses após o procedimento

Quadro V

**FACTORES DE RISCO INDIVIDUAIS E
AMBIENTAIS PARA O DESENVOLVIMENTO
DE INFECÇÃO DA FERIDA CIRÚRGICA***

Factores de risco individuais	Factores de risco ambientais
<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrição • Obesidade • Idade avançada • Diabetes <i>mellitus</i> • Insuficiência renal crónica • Doença vascular periférica • Imunossupressão • Uso de corticosteróides • Outras infecções concomitantes • Produtos transfusionais perioperatórios • Colonização bacteriana • Tabagismo • Etanolismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Duração da cirurgia • Técnica cirúrgica • Tricotomia pré-operatória • Hospitalização pré-operatória

*Adaptado de ³

A resposta imunitária e a cicatrização estão comprometidas numa multiplicidade de condições, nomeadamente, num estado nutricional deficitário, na diabetes *mellitus* ou na insuficiência renal crónica³.

Condicionantes da técnica cirúrgica, como a esterilização, adequada reconstrução ou hemostase poderão influenciar a incidência da infecção no pós-operatório³.

Otley² defende a antibioterapia apenas nos casos em que o risco e a gravidade de complicações sejam demasiado elevados, admitindo uma maior probabilidade em determinadas circunstâncias: cirurgias prolongadas (cirurgia de Mohs, lipossucção, *laser resurfacing*), quebra da barreira de esterilização, tensão (sobretudo nas extremidades inferiores), infecção ou ulceração, tecido nasal sebáceo, enxertos de cartilagem, retalhos complexos (essencialmente da área anatómica do nariz).

A administração de antibióticos deve ser efectuada em dose única 30 a 60 minutos antes do procedimento cirúrgico, seguida ou não de uma semana subsequente no pós-operatório. As cefalosporinas poderão ser administradas em regime bidiário e não nas 4 doses diárias habituais.

Para terminar este tema, é ainda de referir a contínua emergência de espécies resistentes à antibioterapia mencionada, nomeadamente no caso de *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente, no qual se poderá utilizar a vancomicina como antibioterapia de eleição. Este ponto é enfatizado nas recém-publicadas *guidelines* da AHA, que fazem igualmente referência à crescente e preocupante resistência do *Enterococcus* à vancomicina, até agora, antibioterapia de primeira linha em procedimentos gastrointestinais e genito-urinários para a prevenção da endocardite bacteriana. Estes poderão ser pontos de mudança em directrizes futuras.

3.1.2 Outras profilaxias

Deve ser averiguada a história de herpes *simplex*, especialmente em procedimentos de *resurfacing* facial, *peelings* de média ou profunda penetração, cirurgia *major* do lábio⁸. O mesmo se aplica a doentes com herpes genital submetidos a cirurgias extensas nessa área anatómica. Pode ser administrado aciclovir na dose de 400mg 3 vezes por dia, valaciclovir 500mg 2 vezes dia ou famciclovir 250mg 2 vezes dia, a iniciar 2 dias antes, devendo ser mantido até à reepitelização completa, geralmente 7 a 10 dias^{8,11}.

Educação Médica Contínua

3.2 Outros condicionantes referentes à doença cardiovascular

Hipertensão arterial (HTA)

Uma pressão arterial (PA) elevada poderá associar-se a um aumento da hemorragia peri e pós-operatória, complicando, assim, o procedimento reconstrutivo⁸, situação com maior gravidade em cirurgias que envolvam locais altamente vascularizados, como o nariz e couro cabeludo. O uso de anestésicos locais que contenham adrenalina poderá conduzir a vasoconstrição, com adicional aumento da pressão arterial. O doente com hipertensão conhecida deverá fazer a sua medicação habitual e os valores tensionais devem ser registados no pré, intra e pós-operatório. Se a PA sistólica estiver persistentemente superior a 170 mmHg e/ou a PA diastólica superior a 100 mmHg, deve ser ponderado protelar-se a cirurgia até controlo tensional e, eventualmente, referenciar o doente ao seu médico assistente para reorientação terapêutica⁸.

Pacemaker e desfibrilhador implantável

A electrocirurgia, usada como uma das principais técnicas para a hemostase em cirurgia dermatológica, pode interferir magneticamente com os dispositivos cardíacos, nomeadamente pacemakers e desfibrilhadores implantáveis (DI)². As complicações incluem: falha de batimentos cardíacos, reprogramação de pacemakers, descarga de DI, interferência com as fontes de alimentação ou disritmias^{2,12}. Clinicamente podem traduzir-se por síncope, alteração do estado mental, palpitações ou instabilidade hemodinâmica. Têm sido publicados alguns estudos no sentido de determinar qual a melhor forma de manipular estes aparelhos, em circunstâncias onde a electrocirurgia tenha indicação *major*¹²⁻¹⁴. Os pacemakers podem ser magneticamente reprogramados para o modo fixo (frequência cardíaca fixa) e os cardiodesfibrilhadores implantáveis desactivados para detectar ou descarregar qualquer choque, mantendo-se uma monitorização apertada durante o acto cirúrgico, com reactivação imediata no pós-operatório. Estes são, obviamente, actos que requerem o conhecimento e a experiência de equipas especializadas, sendo que tudo deve ter início numa observação atenta pré-operatória por parte de cardiologista e técnicos da mesma especialidade. No trabalho recentemente publicado por Matzke e col, não se documentaram quaisquer complicações em 173 doentes com pacemaker e 13 com DI submetidos a electrocirurgia durante cirurgia micrográfica de Mohs ou cirurgia clássica¹². Contudo, a colaboração entre cardiologistas e dermatologistas é tida como essencial para a ausência das complicações citadas.

Na impossibilidade de utilização da electrocirurgia, o electrocautério ou electrocirurgia bipolar parecem ser modalidades seguras neste grupo de doentes¹³.

Enfarte agudo do miocárdio recente, angina instável, disritmias, cirurgia coronária

Na presença de história de doença coronária, valvulopatias, disritmias ou HTA deverá ser tido em conta o poder vasoconstritor e cardio-estimulante da adrenalina por efeito -adrenérgico, com repercussão negativa no trabalho cardíaco e na estabilidade hemodinâmica. Assim, é recomendado o uso cauteloso de anestésico com adrenalina sob a forma de soluções de alta diluição: 1:200000, 1:500000, 1:1000000 e a sua administração em pequena dose^{2,8}.

Antiagregação e Anticoagulação

Os doentes com patologia cardíaca ou cerebrovascular, submetidos a cirurgia cutânea, estão frequentemente sob terapêuticas que afectam a hemostase, como a aspirina e varfarina. A descontinuação desta medicação antes do procedimento cirúrgico, poderá comportar um importante risco de graves complicações trombo-embólicas^{15,16}. Os estudos publicados nesta área são, infelizmente, incompletos e pouco conclusivos acerca dos riscos e benefícios da suspensão destes fármacos. Esta ausência de *guidelines* específicas traduz-se, como reportado num estudo de Kovich O. e col¹⁵, numa variabilidade de atitudes por parte do cirurgião dermatológico: de 168 questionários respondidos por membros do colégio americano de cirurgia micrográfica de Mohs e oncologia cutânea, 83% dos médicos inquiridos referenciava preoperatoriamente os doentes ao médico assistente ou cardiologista; em relação à terapêutica com varfarina, 20% não a descontinuava no pré-operatório, era descontinuada sempre por 18% e apenas por vezes por 62%; a maioria parava o fármaco 3 dias antes da cirurgia e retomava-o ao 1º ou 2º dia do pós-operatório; 90% não realizava qualquer terapêutica substitutiva (ex. HBPM - heparina de baixo peso molecular) quando suspendia a varfarina; em relação à aspirina, 3% não a descontinuava no pré-operatório, era descontinuada sempre por 26% e 70% mantinha-a apenas se "medicamente necessário". A terapêutica antiagregante era suspensa, maioritariamente, 7 a 10 dias antes da cirurgia e retomada no 1º ou 2º dia do pós-operatório.

Desde há alguns anos, têm vindo a ser publicados vários trabalhos que defendem a manutenção da terapêutica antiagregante e anticoagulante durante a cirurgia dermatológica, sem o aumento significativo da

Educação Médica Contínua

probabilidade hemorrágica^{17,18}. Esta atitude foi reforçada pela publicação de alguns casos clínicos, referentes a doentes com patologia cardiovascular isquêmica, que sofreram processos trombóticos arterio-venosos após suspensão do antiagregante e/ou anticoagulante^{16,19}, assim como por outros estudos, que apontavam no mesmo sentido¹⁸.

De seguida e, baseados na literatura mais recentemente publicada^{2,8,15-21}, apresenta-se um conjunto de normas de conduta pré-operatória, no que diz respeito ao manuseamento dos fármacos em causa.

Estima-se que cerca de 25% dos doentes submetidos a cirurgia cutânea estejam antiagregados com aspirina²². É, agora, consensual que a aspirina deve ser mantida sempre que haja história anterior de patologia cardiovascular - Quadro VI^{2,8}. Contudo, alguns autores¹⁶ defendem a sua manutenção em todas as situações onde é usada com antiagregante (com ou sem história prévia de doença cardíaca ou cerebrovascular) e apenas a sua suspensão quando é usada como analgésico.

Outros antiagregantes como clopidogrel e dipiridamol deverão ser mantidos, excepto informação em contrário do médico assistente⁸. Em relação à terapêutica com ticlopidina, os dados são escassos, na medida que este fármaco tem vindo a ser sucessivamente preterido em relação ao clopidogrel, dado à sua elevada incidência de

neutropenia e risco de complicações hemorrágicas quando usado como antiagregante. De qualquer forma, uma conduta semelhante à preconizada para a aspirina será, igualmente, válida para este fármaco²³.

Em relação aos doentes anticoagulados, é consensual que deve ser realizada a determinação do INR (*international normalized ratio*) 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico. Na Fig. 1 está esquematizado o

Quadro VI

PRÉ-OPERATÓRIO E TERAPÊUTICA ANTIAGREGANTE*

Aspirina e AINES

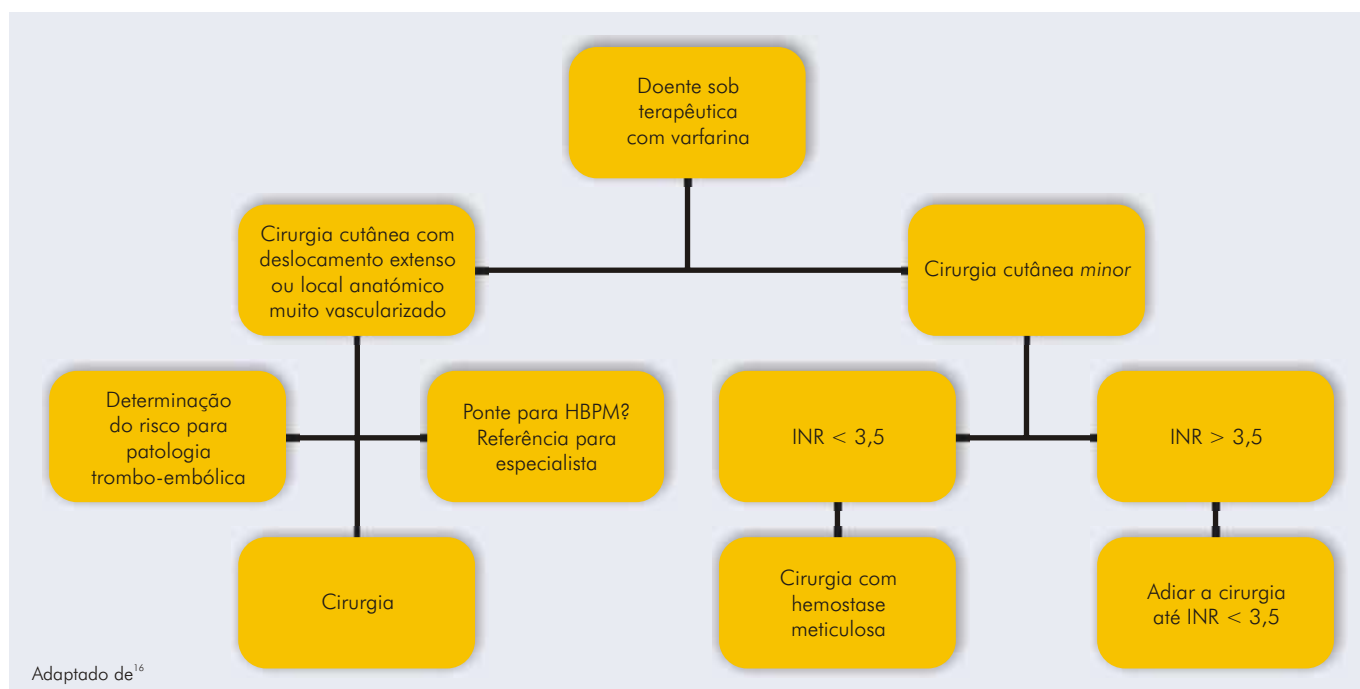
- Não suspender se : história de EAM, angina, AIT, AVC
- Descontinuar aspirina 10 dias antes e AINES 3 dias antes da cirurgia se: a toma destes fármacos se deve a profilaxia para prevenção de AVC, EAM sem história prévia destas patologias; ou é efectuada apenas com efeito analgésico
- A aspirina ou os AINES devem ser retomados 3 dias após o procedimento, à excepção de recomendação médica contrária

*Adaptado de²

AINES - anti-inflamatórios não esteróides; EAM- enfarte agudo do miocárdio,

AIT - acidente isquémico transitório, AVC - acidente vascular cerebral

‡ Tempo necessário para uma adequada função plaquetária (7 a 10 dias)



Adaptado de¹⁶

Fig. 1 - Organigrama proposto para doentes sob terapêutica com varfarina sujeitos a cirurgia cutânea.

Educação Médica Contínua

procedimento recentemente aprovado por várias correntes dedicadas à cirurgia cutânea^{2,16,17}.

na nos doentes com insuficiência hepática, dada a predominante metabolização destes fármacos nesse órgão.

Quadro VII

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO TROMBO-EMBÓLICO*

- **Alto risco de tromboembolismo: indicação formal para HBPM**

Estados de hipercoagulabilidade (deficiência de proteína C, S e antitrombina III, mutação homozigótica de factor V Leiden, síndrome anti-fosfolípido); tromboembolismo arterial ou venoso < 1 a 3 meses, fibrilhação auricular de causa reumática, trombo intracardíaco agudo visualizado por ecocardiograma, modelos valvulares mecânicos antigos em posição mitral, fibrilhação auricular com prótese valvular mecânica em qualquer das válvulas, prótese valvular mecânica recente (<3 meses), fibrilhação auricular com história de cardioembolismo

- **Risco intermédio para tromboembolismo: ponderação HBPM caso-a-caso**

Doença cerebrovascular com múltiplos enfartes ou AIT (sem factores de risco para cardioembolismo), modelos valvulares mecânicos recentes em posição mitral, modelos valvulares mecânicos antigos em posição aórtica, fibrilhação auricular sem história de cardioembolismo mas, com múltiplos riscos (ex. fracção ejeção <40%, diabetes, hipertensão arterial, doença valvular cardíaca não reumática, enfarte miocárdio transmural no mês anterior), tromboembolismo venoso > 3-6 meses

- **Baixo risco para tromboembolismo: ponte não recomendada**

Tromboembolismo venoso > 6 meses, doença cerebrovascular (ex aterosclerose carotídea) sem enfartes múltiplos ou sem AIT, fibrilhação auricular sem história de múltiplos riscos de cardioembolismo, modelo recente de válvula aórtica

*Adaptado de^{20,21}

Em 2 estudos efectuados^{17,24}, os autores concluíram que níveis de INR $\leq 3,5$ em doentes submetidos a cirurgia *minor*, não se faziam acompanhar por aumento do risco hemorrágico intra ou pós-operatório. Contudo, permanece indefinido qual o limite entre a cirurgia considerada *minor* e a designada por *major*. Esta decisão será sempre, em último lugar, do cirurgião derma-tológico, e individualizada doente a doente. Nos casos onde é necessário suspender a varfarina, e onde exista risco trombo-embólico elevado ou moderado (Quadro VII), deverá ser efectuada a ponte com HBPM (heparina de baixo peso molecular), sendo um dos esquemas possíveis, o representado no Quadro VIII.

Embora não especificamente afecto a este grupo de doentes, é importante mencionar que outras substâncias podem ter propriedades antiagregantes, como os suplementos vitamínicos ou nutricionais (contendo vitamina E, -tocoferol, alho, ginseng), devendo igualmente ser descontinuados 7 a 10 dias antes da cirurgia^{2,8,25}.

3.3 Outras patologias

Insuficiência renal e hepática

Estas duas condições influenciam o metabolismo dos possíveis fármacos administrados. Na insuficiência renal crónica, o ajuste da dose para antibióticos e analgésicos narcóticos está bem estabelecido e é realizado consoante a taxa de filtração glomerular. Deverá ser igualmente preconizada uma redução da dose de paracetamol e de lidocaína

Quadro VIII

HBPM COMO PONTE NA SUSPENSÃO DE VARFARINA*

- **Antes da cirurgia:**

- Se INR pré-operatório entre 2,0-3,0 parar a varfarina 5 dias antes; se INR pré-operatório entre 3,0-4,5 parar a varfarina 6 dias antes
- Iniciar HBPM 36 horas após a última dose de varfarina:
- Enoxaparina 1 mg/kg sc cada 12 horas ou Dalteparina 100 UI/kg sc cada 12 horas
- Dar a última dose de HBPM 24 horas antes da cirurgia
- Verificar INR antes da cirurgia (confirmar se <1,5)

- **Após a cirurgia:**

- Reiniciar HBPM 24 horas depois do procedimento cirúrgico
- Reiniciar varfarina no 1º dia pós-operatório
- INR diário até níveis terapêuticos
- Suspender HBPM após 2 dias consecutivos de INR terapêutico

- **Crítérios de exclusão para a ponte com HBPM:**

- Alergia à HBPM
- Grávidas com prótese valvular mecânica
- História de hemorragia intracraniana
- Depuração de creatinina <30ml/min
- Hemorragia gastrointestinal nos 10 dias precedentes
- Trauma major ou AVC nas 2 semanas precedentes
- História de trombocitopenia induzida pela heparina ou trombocitopenia grave
- Doença hepática grave
- Peso > 150 kg
- Não colaboração por parte do doente; barreiras linguísticas

*Adaptado de^{20,21}

Coagulopatias

A hemostase poderá estar comprometida na insuficiência hepática, sendo que os distúrbios congénitos da coagulação (hemofilia A, hemofilia B, doença de von Willebrand) também incorrem em risco hemorrágico elevado. Peterson S. e col, relataram recentemente o caso de um doente com deficiência do factor IX da coagulação, submetido a cirurgia de Mohs por basalioma nasal, que decorreu sem intercorrências, após devida orientação pela especialidade de Hematologia, com administração pré-operatória de factor IX recombinante²⁵. Estes autores fazem ainda referência à utilização vantajosa nestes doentes de técnicas pouco hemorrágicas, nomeadamente de laserterapia e de técnicas reconstrutivas que não exijam descolamentos extensos.

3.4 Tabagismo e etanolismo

O etanol pode aumentar a tendência hemorrágica no peri e pós-operatório quer por efeito vasodilatador, quer por diminuição da adesão e agregação plaquetária^{25,26}. Como já acima referido, o tabaco e o álcool, são factores de risco para infecção e devem ser descontinuados, particularmente se a cirurgia implica a realização de enxerto ou retalho^{2,8}.

3.5 Gravidez

A gravidez deverá ser despistada em todas as mulheres submetidas a cirurgia em idade fértil. A gravidez não é impedimento para a cirurgia, sendo, contudo, imprescindível a ponderação entre a importância da terapêutica em causa e os riscos da mesma para o feto^{2,27}. Em relação aos anestésicos locais, num estudo de Moore²⁸ sobre terapêutica dentária na gravidez, a etidocaína, a lidocaína e a prilocaína foram considerados fármacos de categoria B e a bupivacaína e a mepivacaína fármacos de categoria C, por bradicardia fetal. A adrenalina, usada em associação frequente com os anestésicos locais, nomeadamente com a lidocaína, é desaconselhada, pertencendo também à categoria C. Os anestésicos tópicos, nomeadamente o EMLA[®] em creme (lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%) parecem causar risco mínimo para o feto, pelo que são classificados na categoria B. No que diz respeito aos antibióticos, as penicilinas e derivados, cefalosporinas, clindamicina e macrólidos são de classe B, sendo que as fluoroquinolonas e as tetraciclina são contra-indicadas por indução de patologia óssea e cartilágnea (classe C e D, respectivamente) - Quadro IX.

Quadro IX

ANESTÉSICOS E ANTIBIÓTICOS NA GRAVIDEZ*	
Anestésicos	Categorias
• Etidocaína, lidocaína, prilocaína	B
• Adrenalina (em associação com lidocaína)	C
• Bupivacaína, mepivacaína	C
• Prilocaína/lidocaína creme	B
Antibióticos	Categorias
• Penicilina e derivados	B
• Cefalosporinas	B
• Eritromicina (não estolato)	B
• Clindamicina	B
• Azitromicina	B
• Fluoroquinolonas	C
• Tetraciclina	D

* Adaptado de²⁷

B - Estudos em animais não demonstraram risco para o feto, não existindo estudos adequados em mulheres grávidas; ou estudos em animais demonstraram efeito adverso, não confirmado em estudos humanos como risco para o feto no primeiro trimestre e sem evidência de risco nos trimestres seguintes

C - Estudos em animais demonstraram efeito adverso no feto, mas inexistência de estudos adequados em humanos e os benefícios podem exceder os riscos; ou não existem estudos em animais ou em humanos adequados

D - Evidência positiva de anomalias ou toxicidade fetal e os riscos excedem os benefícios

3.6 Outros condicionantes da medicação anestésica

A anestesia local é um aspecto integral da cirurgia dermatológica²⁹. A Academia Americana de Dermatologia publicou, em 1995, um conjunto de indicações para uma adequada utilização da anestesia local e regional em cirurgia cutânea, visando reacções alérgicas, efeitos secundários e interacções, pontos essenciais a ter em conta no pré-operatório³⁰. Dado o vasto número de substâncias em causa, neste trabalho, apenas serão discutidos os agentes, de aplicação local e tópica, mais frequentemente utilizados no quotidiano do dermatologista, ou seja, lidocaína com ou sem adrenalina e prilocaína/lidocaína em formulação em creme (EMLA[®]). No Quadro X estão representadas as doses máximas referentes aos fármacos em causa^{4,29,32}.

Para além da dose a administrar, há que ter em conta as diferentes interacções e contra-indicações, relativas e absolutas, deste grupo farmacológico - Quadro XI.

Educação Médica Contínua

Quadro X

DOSES MÁXIMAS RECOMENDADAS PARA OS ANESTÉSICOS LOCAIS E TÓPICOS MAIS FREQUENTEMENTE UTILIZADOS NA DERMATOLOGIA CIRÚRGICA*			
	Cloridrato de lidocaína	Cloridrato de lidocaína com adrenalina	Prilocaína 2,5% / Lidocaína 2,5% creme †
Crianças	4,5 mg/kg§	6 mg/kg§	0-3 meses ou < 5 kg = 1g 2-12 meses e > 5 kg = 2g 1-6 anos e > 10 kg = 10 g 7-12 anos e > 20 kg = 20 g
Adultos	4,5 mg/kg	6 mg/kg	NE

*Adaptado de ^{4,29,32}

§ Dose máxima recomendada em crianças ≥ 4 anos de idade

† Tempo máximo de aplicação em crianças < 5 kg = 1 hora; > 5 kg = 4 horas

NE - sem dados explícitos na literatura

Quadro XI

INTERACÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DOS ANESTÉSICOS LOCAIS E TÓPICOS MAIS FREQUENTEMENTE UTILIZADOS NA DERMATOLOGIA CIRÚRGICA*

• Lidocaína

- Contra-indicação: bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau (sem pacemaker), bloqueio nodo sino-auricular grave (sem pacemaker), reacções a outros anestésicos do grupo amida
- Contra-indicação: uso concomitante de anti-arrítmicos classe I (quinidina, flecainida, disopiramida, procainamida)
- Aumento dos níveis séricos com administração concomitante de propranolol e cimetidina

• Adrenalina

- Contra-indicação absoluta: hipertiroidismo, feocromocitoma
- Uso cauteloso em doentes com HTA ou doença cardiovascular grave (especialmente se doença coronária)
- Evitar o uso na área periorbitária em doentes com glaucoma de ângulo fechado
- Não fazer administração intradigital (sobretudo se doença vascular periférica)
- Toma concomitante cautelosa de β -bloqueantes não-selectivos (ex. propranolol), antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminooxidase, fenotiazinas
- Toma concomitante segura de β -bloqueantes selectivos (ex. metoprolol, β 1selectivo)

• Prilocaína/lidocaína (EMLA®)

- Risco acrescido de metahemoglobinemia quando associado a agentes com o mesmo efeito (entre eles: sulfonamidas, dapsona, nitratos, nitrofurantoina, nitroglicerina, fenobarbital, fenitoína, primaquina, quinino)
- Uso cauteloso em crianças < 3 meses por maturação incompleta do sistema NADH-metahemoglobina reductase - usar no máximo 1 g, < 1 hora de aplicação
- Contra-indicado quando reacções a outros anestésicos do grupo amida

*Adaptado de ^{2,4,8,29,32}

4. Alergias

A avaliação pré-operatória deve incluir uma lista de todas as alergias conhecidas. No que diz respeito à dermatologia cirúrgica, deve ser dada particular atenção à história de alergia a: anestésicos locais, antibioterapia, analgesia, látex, material de desinfectação e penso cirúrgicos^{2,4,8}. No Quadro XII são abordadas

algumas alergias possíveis e a conduta mais adequada a cada situação.

5. História Social

A maioria das cirurgias efectuadas no âmbito da dermatologia são procedimentos de ambulatório, não exigindo internamento. Por esse motivo é necessário ter

Quadro XII

ALERGIAS A TER EM CONTA EM CIRURGIA CUTÂNEA*

- **Anestésicos locais**

- Muitas vezes “mal diagnosticada” sendo apenas o resultado de reacções vagas ou maior sensibilidade à adrenalina
- Geralmente uma alergia tipo I, IgE mediada, com urticária, angioedema, broncospasmo e anafilaxia
- Alergia a anestésicos do grupo amida - rara; mais frequente nos fármacos do grupo éster; no caso de alergia de anestésico do grupo amida, fazer anestésico do grupo éster e vice-versa
- Alergia aos conservantes: ácido *para*-aminobenzóico (grupo éster), parabenos e metabissulfito - uso de formulações não contendo estes componentes
- Envio a consulta de alergologia

- **Antibioterapia**

- **Oral:** alergia à penicilina - como alternativa azitromicina ou claritromicina
- **Tópicos:** frequentes alergias a neomicina e bacitracina; reacções cruzadas com neomicina e gentamicina. Como alternativa para a realização de penso: vaselina esterilizada ou mupirocina)

- **Desinfetantes**

- Se alergia à clorhexidina e iodopovidona - uso de desinfetante alternativo

- **Látex**

- Mais observada em contexto profissional, sobretudo profissionais de saúde, como uma alergia tipo I, IgE mediada (dermite de contacto a proteínas)
- Uso de um par de luvas extra de vinil ou nitrilo ao abordar doentes com alergia ao látex
- Uso de luvas de látex sem pó de amido para evitar aerossolização de alérgenos

*Adaptado de ^{2,4,8}

em conta 3 importantes informações: capacidade de deslocação para o domicílio, para cumprimento de instruções pós-operatórias e possíveis restrições na actividade profissional. Parte do sucesso cirúrgico depende da capacidade dos doentes ou dos seus familiares para um correcto pós-operatório^{2,8}.

6. Exames Complementares de Diagnóstico

Geralmente podem ser dispensáveis, com excepção de algumas indicações específicas decorrentes da história clínica²: história de anemia, em cuja cirurgia programada se prevê perda hemorrágica importante (hemograma), história de coagulopatia (ex. insuficiência hepática, doseamento de tempo de protrombina e de tromboplastina parcial activada) ou anticoagulação (determinação de INR), quando necessário exames de imagem para estadiamento de doença loco-regional. Em doentes instáveis, ou com patologia não especificada, o envio ao médico assistente para avaliação e/ou estabilização clínica, pode ser a conduta mais adequada.

7. Questionário Pré-Operatório e Informações para o Doente

Dada a extensa informação necessária a uma boa avaliação pré-operatória, um questionário estandardizado poderá ser útil de forma a evitar esquecimentos. Assim, os dados mais relevantes podem ser revistos juntamente com o doente, nomeadamente no que diz respeito a co-morbilidades, hábitos medicamentosos, tabágicos ou etanólicos e alergias - Fig. 2. Adicionalmente, poderá ser fornecido um documento com informações relevantes para o dia da cirurgia - Fig. 3.

8. Consentimento Informado

Todos os actos cirúrgicos devem ser precedidos da assinatura de um documento de consentimento informado. Para isso, o doente deverá estar em plena capacidade mental para uma decisão competente e deste processo deverá constar: a descrição do procedimento médico-cirúrgico, a explicação de alternativas terapêuticas, os riscos e benefícios da terapêutica proposta, a avaliação geral da capacidade de compreensão/decisão do doente em causa e a autorização por escrito da aceitação do procedimento^{2,8,33}.

Educação Médica Contínua

AValiação Pré-Operatória do Doente Cirúrgico

Nome _____

Processo _____

Idade _____ Sexo M F Profissão _____

Condições ou patologias associadas

	S	N
Doença cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prótese valvular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacemaker ou desfibrilhador implantável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prótese ortopédica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença hemorrágica congénita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doenças infecciosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença neurológica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Possível gravidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros problemas relevantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quais: _____

Medicamentos

	S	N
Varfarina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros antiagregantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quais: _____

Alergias

	S	N
Medicamentosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais: _____		
Outras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais: _____		

Hábitos

	S	N
Tabagismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etanolismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fig. 2 - Questionário pré-operatório.



CONSULTA DE DERMATOLOGIA

INFORMAÇÕES PARA CIRURGIA DERMATOLÓGICA

Nome do doente _____ Processo nº _____

Para tratamento da sua lesão cutânea, foi-lhe proposta cirurgia dermatológica que será efectuada na **UNIDADE DE CIRURGIA AMBULATÓRIA (UCA)**, em data que posteriormente lhe será comunicada por via telefónica.

- Trata-se de um procedimento **sob anestesia local** e não necessita de ficar internado. **Deve vir acompanhado** e, habitualmente, é recomendável que, após a alta da UCA, fique a repousar no seu domicílio. Se necessitar de baixa por doença, informe o médico responsável.
- No dia da cirurgia, deve tomar o pequeno-almoço ou almoço, pois **não é necessário estar em jejum**. Seja portador de uma lista dos medicamentos que toma. Deve também fazer a sua medicação habitual, excepto se o médico dermatologista indicar em contrário.
- **Evite tomar aspirina** (ácido acetilsalicílico) ou medicamentos que contenham aspirina, pelo menos 1 semana antes da data marcada para a excisão. Pode tomar medicamentos que contenham paracetamol.
- Assinale o respectivo e avise o médico dermatologista em caso de:

Estar a tomar alguns dos seguintes medicamentos

- | | |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Acenocumarol (<i>Sintrom</i>) | <input type="checkbox"/> Dípíridamol (<i>Persantin, Proxicor</i>) |
| <input type="checkbox"/> Varfarina (<i>Coumadine, Varfine</i>) | <input type="checkbox"/> Indobufen (<i>Ibustrin</i>) |
| <input type="checkbox"/> Heparina (<i>Calciparina, Lique mine</i>) | <input type="checkbox"/> Ticlopidina (<i>Plaquetal, Ticlodix, Tiklyd</i>) |

- Ter alergias a medicamentos, incluindo anestésicos, antibióticos ou analgésicos.
 - Ter um pace-maker cardíaco
 - Ter uma prótese valvular cardíaca ou se já teve febre reumática ou se já alguma vez lhe recomendaram para tomar um antibiótico antes da extracção de um dente.
 - Sofrer de alguma doença da coagulação, diabetes, hipertensão arterial ou epilepsia.
- Se não puder comparecer na data marcada para a cirurgia, **avise com a necessária antecedência a UCA**. Dessa forma, outro doente pode ser operado. Se faltar, sem aviso, à data agendada para a sua excisão, a sua cirurgia pode ficar anulada.

Data ____/____/____

O médico, _____
(assinatura legível)

Fig. 3 - Folha informativa utilizada pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral .

Educação Médica Contínua

CONCLUSÃO

A avaliação pré-operatória engloba múltiplos tópicos, desde a caracterização da doença cutânea, determinação de antecedentes pessoais, sociais e de hábitos. A sua complexidade poderá mesmo justificar a criação de uma consulta de pré-operatório, idealmente efectuada pelo cirurgião dermatológico e a articulação com outras especialidades como a medicina geral e familiar, medicina interna, anestesia, cardiologia, imuno-hemoterapia ou alergologia. É necessário ter em conta, que o risco de complicações inerentes à cirurgia cutânea é real, sendo a avaliação pré-operatória decisiva, para o sucesso do acto cirúrgico. Nos doentes com mais elevada estratificação de risco deverá ser equacionada a necessidade de monitorização contínua durante o peri e pós-operatório e, mesmo, a canalização de um acesso venoso periférico para eventual administração de medicação urgente. Estudos mais recentes apontam no sentido de uma sobreutilização da profilaxia antibiótica e para a suspensão desnecessária de terapêuticas antiagregantes e anticoagulantes, pondo em risco os doentes com patologia cardiovascular. As mais recentes indicações e procedimentos apresentados neste trabalho poderão auxiliar na optimização de uma conduta sistematizada e actualizada no âmbito da cirurgia dermatológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloom R: Preoperative patient evaluation and preparation for cutaneous surgery. *In* Wheeland R (eds), *Cutaneous Surgery*, 1ª ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994, pp 12-25.
2. Otley C: Perioperative evaluation and management in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 54: 119-27 (2006).
3. Maragh S, Otley C, Roenick K, Phillips P: Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: update guidelines. *Dermatol Surg* 31: 83-91 (2005).
4. Stasko T, Clayton A: Surgical complications and optimizing outcomes. *In* Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, Horn T, Mascaro J, Saurat JH, Mancini A, Salasche S, Stingl G (eds), *Dermatology*, 1ª ed, London, Mosby, 2003, pp 2341-2354.
5. Messingham M, Christopher A: Update on the use of antibiotics in cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 31: 1068-78 (2005).
6. Affleck A, Birnie A, Gee T, Gee B: Antibiotic prophylaxis in patients with valvular heart defects undergoing dermatologic surgery remains a confusing issue despite apparently clear guidelines. *Clin Exp Dermatol* 30: 487-9 (2005).
7. Haas A, Grekin R: Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 32: 155-76 (1995).
8. Frein H, Vidimos A: Patient evaluation, informed consent, preoperative assessment and care. *In* Robinson J, Hanke W, Sengelmann R, Siegel D (eds) *Surgery of the Skin. Procedural Dermatology*, 1ª ed, London, Mosby, 2005, pp 67-76.
9. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT: Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association. A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. [in press] (2007).
10. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 277(22): 1794-1801 (1997).
11. Beeson WH, Rachel JD: Valacyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser resurfacing. *Dermatol Surg* 28: 331-6 (2002).
12. Matzke TJ, Christenson LJ, Christenson SD, Atanashova N, Otley CC: Pacemakers and Implantable Cardiac Defibrillators in Dermatologic Surgery. *Dermatol Surg* 32: 1155-62 (2006).
13. El-Gamal HM, Dufresne RG, Saddler K: Electro-surgery, pacemakers and ICDs: a survey of precautions and complications experienced by cutaneous surgeons. *Dermatol Surg* 27: 385-90 (2001).
14. Le Vasseur JG, Kennard CD, Finley EM, Muse RK: Dermatologic electro-surgery in patients with implantable cardioverterdefibrillators and pacemakers. *Dermatol Surg* 24: 233-40 (1998).
15. Kovich O, Otley C: Perioperative management of the anticoagulants and platelet inhibitors for cutaneous surgery: a survey of current practice. *Dermatol Surg* 28: 513-7 (2002).

Educação Médica Contínua

16. Khalifeh M, Redett R: The management of patients on anticoagulants prior to cutaneous surgery: case report of a thromboembolic complication, and review of the literature, and evidence-based recommendations. *Plast Reconstr Surg* 118: 110-7 (2006).
17. Alcalay J: Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg* 27: 756-8 (2001).
18. Kovich O, Otley C: Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 48: 233-7 (2003).
19. Alam M, Goldberg L: Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg* 28: 992-8 (2002).
20. Jaffer A, Brotman D, Chukwumerije N: When patients on warfarin need surgery. *Cleve Clin J Med* 70: 973-84 (2003).
21. Jaffer A: Anticoagulation management strategies for patients on warfarin who need surgery. *Cleve Clin J Med* 73 (suppl 1): S100-S105 (2006).
22. Billingsley E, Maloney E: Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents: a prospective study. *Dermatol Surg* 23: 381-3 (1997).
23. <http://www.medicinenet.com/ticlopidine/article.htm>
24. Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, Langtry A: Preoperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery. *Br J Dermatol* 149: 386-9 (2003).
25. Peterson SR, Joseph AK: Inherited bleeding disorders in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 27(10): 885-9 (2001).
26. Pudley IB, Zilkens RR, Croft KD, Beilin LJ: Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28: 1020-4 (2001).
27. Kristen A Richards MD, Thomas Stasko MD: Dermatologic Surgery and the Pregnant Patient. *Dermatologic Surgery*. *Dermatol Surg* 28: 248-56 (2002).
28. Moore PA: Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc* 129: 1281-6 (1998).
29. Koay J, Orengo I: Application of local anesthetics in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 28: 143-8 (2002).
30. Drake L, Dinehart S, Goltz R, Graham G, Hordinsky M, Lewis C, Pariser D, Skouge J, Turner M, Webster S, Whitaker D, Butler B, Lowery B: Guidelines of care for local and regional anesthesia in cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 33: 504-9 (1995).
31. Huang W, Vidimos A: Topical Anesthetics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 43: 286-98 (2000).
32. Yeo L, Eichenfield L, Chan Y: Skin surgery in children: local anaesthesia and sedation techniques. *Expert Opin Pharmacother* 8: 317-27 (2007).
33. Wagner R: Informed consent and risk management issues in cutaneous surgery. In Wheeland R (ed), *Cutaneous Surgery*, 1ª ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994, pp 26-31.

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Quais os tipos de procedimentos cirúrgicos e em que doentes deve ser efectuada profilaxia antibiótica, no que diz respeito à prevenção de endocardite bacteriana e infecção de prótese secundária a bacteriémia?
- Quais os factores de risco individuais e ambientais para o desenvolvimento de infecção da ferida cirúrgica?
- Quais os regimes de antibioterapia profiláctica mais adequados?
- Quais os condicionantes a ter em conta no caso de se pretender efectuar electrocirurgia?
- Qual a conduta mais adequada perante o doente antiagregado?
- Qual a conduta mais adequada perante o doente anticoagulado?
- Quais as consequências do etanol na hemostase?
- Quais os anestésicos e antibióticos de uso seguro durante a gravidez?
- Quais as doses máximas, interações e contra-indicações recomendadas para os anestésicos locais e tópicos mais frequentemente utilizados na dermatologia cirúrgica?
- Quais as principais premissas do consentimento informado?

Educação Médica Contínua

LEITURAS RECOMENDADAS

- Otley C: Perioperative evaluation and management in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 54: 119-27 (2006).
- Maragh S, Otley C, Roenick K, Phillips P: Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: update guidelines. *Dermatol Surg* 31: 83-91 (2005).
- El-Gamal HM, Dufresne RG, Saddler K: Electrosurgery, pacemakers and ICDs: a survey of precautions and complications experienced by cutaneous surgeons. *Dermatol Surg* 27: 385-90 (2001).
- Khalifeh M, Redett R: The management of patients on anticoagulants prior to cutaneous surgery: case report of a thromboembolic complication, and review of the literature, and evidence-based recommendations. *Plast Reconstr Surg* 118:110-7 (2006).
- Jaffer A: Anticoagulation management strategies for patients on warfarin who need surgery. *Cleve Clin J Med* 73 (suppl 1): S100-S105 (2006).
- Pudley IB, Zilkens RR, Croft KD, Beilin LJ: Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28:1020-4 (2001).
- Moore PA: Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc* 129: 1281-6 (1998).
- Drake L, Dinehart S, Goltz R, et al: Guidelines of care for local and regional anesthesia in cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 33: 504-9 (1995).
- Yeo L, Eichenfield L, Chan Y: Skin surgery in children: local anaesthesia and sedation techniques. *Expert Opin Pharmacother* 8: 317-27 (2007).
- Frein H, Vidimos A: Patient evaluation, informed consent, preoperative assessment and care. In Robinson J, Hanke W, Sengelmann R, Siegel D (eds) *Surgery of the Skin. Procedural Dermatology*, 1ª ed, London, Mosby, 2005, pp 67-76.

DOENÇA DE BEHÇET NUMA CONSULTA DE DERMATOLOGIA

Elisabete Moreira¹, Carmen Lisboa¹, Filomena Azevedo¹, Luís Torrão², Manuel Falcão², Jorge Palmares²
Serviços de ¹Dermatovenereologia e ²Oftalmologia, Hospital S. João E.P.E., Porto

RESUMO - **Introdução:** A doença de Behçet é uma doença inflamatória crónica multisistémica de etiologia desconhecida, caracterizada por úlceras oro-genitais recorrentes, lesões cutâneas e oculares. **Material e Métodos:** Dezasseis doentes com doença de Behçet foram retrospectivamente analisados. O diagnóstico da doença foi feito de acordo com os critérios do *International Study Group for Behçet's Disease*. **Resultados:** Dos 16 doentes, 10 (62.5%) eram do sexo feminino e 6 (37.5%) do sexo masculino. Todos os doentes tinham úlceras orais e genitais. Tinham lesões cutâneas 87% dos doentes e 31% apresentavam atingimento articular. A doença grave, manifestada por envolvimento ocular e/ou neurológico ocorreu em 56% dos doentes (2 mulheres e 7 homens). As úlceras orais foram o 1º sintoma da doença em 14 doentes, sendo as úlceras genitais a manifestação inicial nos outros dois. A média etária aquando do sintoma inicial foi de 26 anos e a duração média entre o 1º sintoma e o preenchimento dos critérios diagnósticos foi de 5,5 anos. Na maioria dos casos, as lesões muco-cutâneas foram tratadas com corticóides tópicos associados à colchicina e pentoxifilina. Os doentes com envolvimento ocular ou neurológico fizeram terapêutica oral com corticóides e azatioprina. **Conclusões:** A doença foi diagnosticada vários anos após o 1º sintoma, pelo que estes doentes devem ser seguidos regularmente, desde a manifestação inicial, pelo risco de evolução para doença de Behçet. As úlceras orais foram a manifestação inicial na maioria dos doentes e a doença grave foi mais frequente no sexo masculino.

PALAVRAS-CHAVE - Doença de Behçet; Primeiro sintoma; Manifestações clínicas; Tratamento.

BEHÇET'S DISEASE IN A CLINIC OF DERMATOLOGY

ABSTRACT - **Introduction:** Behçet's disease is a chronic multisystemic inflammatory disorder of unknown aetiology characterized by recurrent oro-genital ulcers, ocular and skin lesions. **Patients and Methods:** Sixteen patients with Behçet's disease were retrospectively reviewed. The diagnosis of Behçet's disease was made according to the criteria of the *International Study Group for Behçet's Disease*. **Results:** Of the 16 cases, ten (62.5%) were female and six (37.5%) were male. All patients had oral and genital ulcers; 87% of the patients had skin lesions and 31% had articular involvement; 56% (two women and seven men) had severe disease manifested by ocular and/or neurological involvement. Oral ulcers preceded other manifestations in 14 patients, being genital ulcers the onset symptom in the other two. The mean age at the time of the first symptom was 26 years and the average time between the onset and the fulfilment of diagnostic criteria was 5.5 years. In the majority of the cases, mucocutaneous lesions were treated with topical corticosteroids in combination with colchicine and pentoxifylline. Patients with ocular or neurological involvement were treated with azathioprine and oral corticosteroids. **Conclusions:** The disease was diagnosed many years after the first symptom. Therefore patients should be followed regularly, since the onset manifestation, due to the risk of evolution to Behçet's disease. Oral ulcers were the onset manifestation in almost all the patients and severe disease was more frequent in males.

KEY-WORDS - Behçet's disease; Onset symptom; Clinical manifestations; Treatment.

Correspondência:

Dr.ª Elisabete dos Santos Moreira
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de S. João, E.P.E.
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Tel: 225512193
Fax: 225512193

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet, descrita pela primeira vez em 1937 por *Hulusi Behçet*¹, dermatologista turco, é uma doença inflamatória crónica multissistémica que afecta principalmente adultos jovens entre os 20 e os 40 anos de idade², e que se caracteriza por úlceras oro-genitais recorrentes, lesões cutâneas e oculares. Pode, ainda, ocorrer envolvimento articular, vascular, gastrointestinal, cardiopulmonar e neurológico.

O seu diagnóstico é baseado em critérios clínicos, pois não existe um teste laboratorial patognomónico da doença. Os critérios em vigor são os do *International Study Group for Behçet's Disease*, desenvolvidos em 1990³ (Quadro I).

A distribuição da doença é universal sendo, contudo, mais frequente nos países mediterrânicos e Médio Oriente.

A etiologia da doença de Behçet permanece desconhecida, estando provavelmente envolvidos factores ambientais, imunológicos e genéticos. São numerosos os factores desencadeantes referenciados, mas os agentes infecciosos são os mais imputados. Recentemente foi identificado um anticorpo anti-célula endotelial do tipo IgM (AECA) contra a -enolase no soro dos doentes com doença de Behçet⁴. A enolase é um componente estrutural também presente em muitos agentes infecciosos, nomeadamente, em fungos⁵ e em bactérias⁶. O AECA é capaz de induzir uma resposta imunológica complexa desencadeada por um conjunto de microorganismos

comensais ou patogénicos, que partilham antígenos com a célula endotelial.

Qualquer que seja o estímulo, o alvo primário são os pequenos vasos sanguíneos, resultando em vasculite e/ou trombose em vários órgãos⁷.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo teve como objectivo analisar os aspectos clínicos dos doentes com doença de Behçet observados na consulta de Dermatologia do Hospital de S. João, Porto, entre Janeiro de 1996 e Junho de 2006.

A avaliação foi retrospectiva e incluiu sexo, idade aquando do 1º sintoma e do diagnóstico, manifestações clínicas, tratamento e evolução da doença.

RESULTADOS

Foram analisados 16 doentes, 10 (62,5%) eram do sexo feminino e 6 (37,5%) do sexo masculino. À data do estudo a média etária foi de 42 anos (18-72 anos) e a duração média da doença foi de 10,4 anos.

Todos os doentes tinham úlceras orais e genitais (Figs. 1, 5 e 6). Tinham lesões cutâneas consistentes com doença de Behçet 87% dos doentes, 62,5% com eritema nodoso e 43,7% com pápulo-pústulas (Fig. 1). Em dois doentes foi pesquisada a patergia, tendo sido positiva num deles.

Quadro I

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE BEHÇET DO GRUPO DE ESTUDO INTERNACIONAL	
Crítérios	Requisitos
Úlceração oral recorrente	Úlceras orais observadas pelo médico ou pelo doente, recidivantes pelo menos três vezes num período de 12 meses.
Mais dois dos seguintes:	
• Úlceração genital recorrente	Úlceras ou cicatrizes genitais, observadas pelo médico ou pelo doente
• Lesões oculares	Uveíte anterior ou posterior; células no vítreo observadas com a lâmpada de fenda; ou vasculite retiniana observada por um oftalmologista
• Lesões cutâneas	Lesões eritema nodoso-like observadas pelo médico ou pelo doente; lesões pápulo-pustulares ou pseudofoliculites; ou nódulos acneiformes característicos observados pelo médico num pós-adolescente que não esteja sob corticoterapia
• Teste de patergia	Interpretada às 24 - 48 h pelo médico

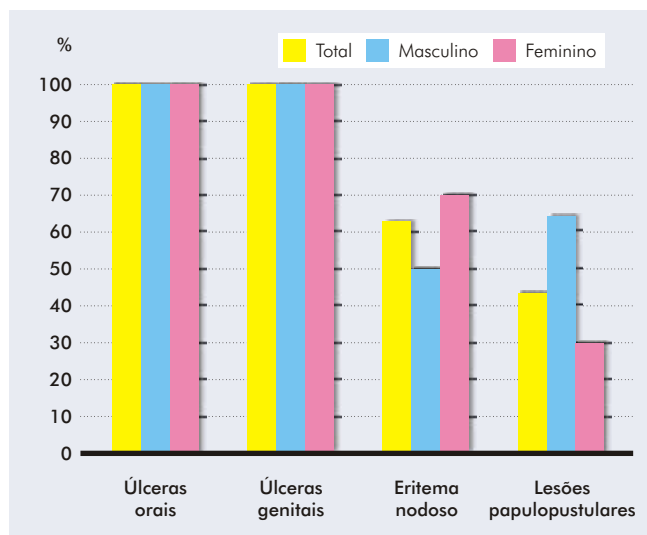


Fig. 1 - Distribuição das manifestações muco-cutâneas de acordo com o sexo.

O atingimento ocular, manifestado por uveítes anterior e posterior recorrentes e vasculite retiniana ocorreu em 37,5% da totalidade dos doentes e foi mais frequente no sexo masculino, com uma razão M/F de 5/1 (Figs. 2, 3 e 7). Um doente complicou com cegueira unilateral, 16 anos após a 1ª manifestação da doença de Behçet.

Tinham doença neurológica 18,7% dos doentes, manifestada por acidente vascular cerebral, convulsões e ataxia. O envolvimento neurológico ocorreu tardia-

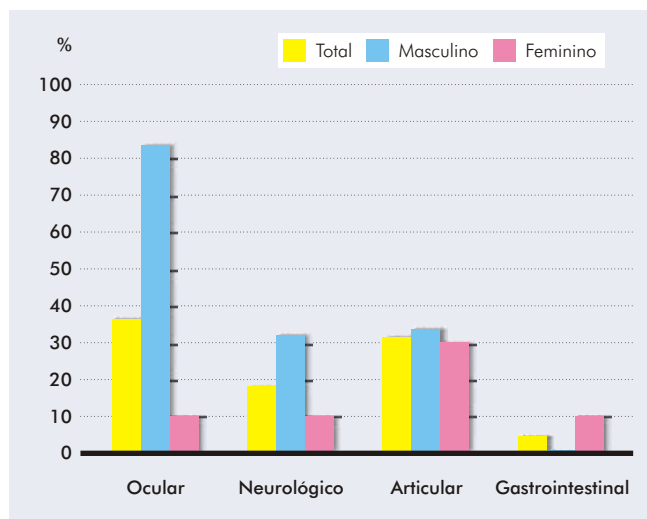


Fig. 2 - Distribuição de outras manifestações de acordo com o sexo.

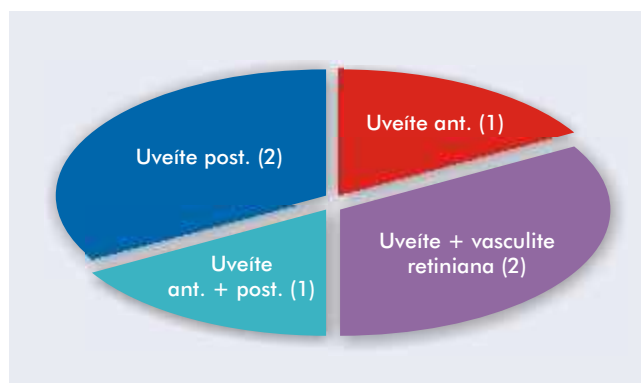


Fig. 3 - Manifestações oculares.

mente na evolução da doença, em média 8 anos após o 1º sintoma e, foi também mais frequente no sexo masculino numa razão de 2/1.

O atingimento articular pela doença de Behçet, manifestado por artrite, ocorreu em 31% dos doentes e as articulações mais afectadas foram os joelhos.

Uma doente tinha história de úlcera péptica no contexto de doença de Behçet.

A média etária à altura do 1º sintoma foi de 26 anos e aquando do diagnóstico foi de 31,5 anos (Fig. 4).

As úlceras orais foram o 1º sintoma em 14 dos 16 doentes, sendo as úlceras genitais a manifestação inicial nos outros 2. O intervalo entre o 1º e o 2º sintoma foi de $2,76 \pm 4,45$ anos. O 2º sintoma mais frequente foi a úlcera genital. Entre o 1º sintoma e o preenchimento dos critérios de diagnóstico decorreram $5,55 \pm 5,85$ anos.

A pesquisa do HLA-B51 foi efectuada a 7 doentes, tendo sido positiva em 5, três deles com doença grave.

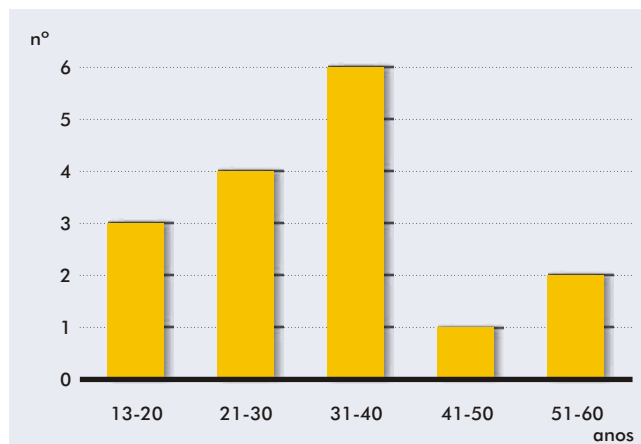


Fig. 4 - Idade à altura do diagnóstico.

Artigo de Revisão



Fig. 5 - Úlcera oral



Fig. 6 - Úlcera genital.

Os doentes com lesões primariamente mucocutâneas foram tratados com corticóides tópicos classe I ou II quase sempre em associação com a colchicina (1 ou 2 mg oral/dia, conforme tolerância) e pentoxifilina (400mg oral 2 a 3 id). Nos casos de doença mucocutânea refractária associou-se corticoterapia oral em doses variáveis (10 a 40 mg/dia) com controlo da



Fig. 7 - Uveíte anterior com sinéquias.

doença. Um doente estava medicado com dapsona 100mg oral/dia.

Os doentes com atingimento ocular e/ou neurológico, à data do estudo estavam a receber terapêutica oral com corticóides em baixa dose (0,2-0,5 mg/Kg/dia) combinados com azatioprina (50 a 150 mg/dia).

DISCUSSÃO

As úlceras oro-genitais estiveram presentes em todos os doentes e foram a manifestação inicial em todos, facto que provavelmente se atribui à referenciação dos doentes para Dermatologia.

Avaliando a distribuição por sexo, a lesão cutânea mais frequente no sexo feminino foi o eritema nodoso (70%) e no sexo masculino as pápulo-pústulas (66,6%). A patogénese das lesões pustulares na doença de Behçet é diferente da acne vulgar⁸, representando a primeira uma vasculite.

A patergia traduz uma hiperreactividade cutânea a um traumatismo local e é pesquisada através de picada estéril intradérmica na face flexural dos antebraços com agulhas de calibre 20G⁹. As picadas múltiplas aumentam a taxa de positividade da patergia na doença de Behçet¹⁰, pelo que deverão ser feitas seis picadas simultâneas, três em cada antebraço. A resposta é avaliada às 24 ou 48 horas e é considerada positiva se houver formação de pápula ou pústula estéril no local de pelo menos uma das seis picadas. A reacção é geralmente negativa ou fracamente positiva na fase inactiva da

doença¹¹. Na literatura, a positividade da patergia nestes doentes varia entre os 40 e os 98%¹². Neste estudo retrospectivo apenas se encontrou referência à realização de dois testes de patergia.

A doença grave, manifestada pelo atingimento ocular e/ou neurológico foi mais frequente no sexo masculino, tal como está referenciado na literatura, e poderá resultar da influência das hormonas sexuais ou de particularidades genéticas⁹.

Em todos os países, as manifestações clínicas mais frequentes da doença são as úlceras orais, as úlceras genitais (57-93%), as lesões cutâneas (38-99%), as lesões oculares (29-100%) e a artropatia (16-84%)¹³. No nosso estudo, a doença muco-cutânea e o envolvimento ocular foram, também, as manifestações mais comuns.

A doença é geralmente diagnosticada vários anos após o 1º sintoma¹⁴, facto também constatado neste estudo, com uma média de 5,5 anos. Assim, e pela possibilidade de evolução para doença de Behçet, os doentes com úlceras oro-genitais recorrentes devem ser seguidos regularmente e feita a avaliação dos critérios diagnósticos¹⁴.

A abordagem terapêutica da doença de Behçet depende das manifestações clínicas e da gravidade da doença. São objectivos primários do tratamento o controlo dos sintomas, a supressão da resposta inflamatória e a prevenção das recorrências e do dano irreversível de órgãos vitais.

A doença muco-cutânea é tratada com corticoterapia tópica, colchicina¹⁵ e dapsona¹⁵⁻¹⁶. Se esta terapêutica não for eficaz, pode recorrer-se à talidomida^{15,17}, à corticoterapia oral e ao metotrexato¹⁵.

A colchicina exerce a sua acção terapêutica pela inibição do metabolismo e da quimiotaxia dos neutrófilos, características que se encontram aumentadas na doença de Behçet. As náuseas, os vómitos e a diarreia são os efeitos laterais mais comuns. A depressão da medula óssea é rara, mas pode ocorrer, razão pela qual se deve obter um hemograma completo no início do tratamento e a cada três meses¹⁵.

Em algumas séries de casos, a dapsona na dose de 100 mg oral/dia mostrou-se eficaz¹⁵⁻¹⁶. O seu mecanismo de acção está relacionado com a inibição da migração dos neutrófilos.

O metotrexato oral em baixas doses, 7,5 a 20 mg/ semana é eficaz na doença muco-cutânea resistente, mas deve ser usado em doentes seleccionados¹⁵ atendendo à hepatotoxicidade dose-dependente.

A talidomida é comprovadamente eficaz nas lesões muco-cutâneas da doença de Behçet, pelas suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, no

entanto, o seu uso é limitado pelos importantes efeitos laterais, nomeadamente, a teratogenicidade e a neuropatia periférica^{15,17}.

A aplicação tópica do factor estimulador das colónias de granulócitos (G-CSF) tem efeitos benéficos nas úlceras oro-genitais, porque reduz a dor e promove a re-epitelização¹⁸. Apesar de seguro, o seu elevado custo e as recidivas pós-tratamento, limitam a aceitação deste fármaco como terapêutica de escolha nas lesões mucocutâneas da doença de Behçet.

Quando estão presentes lesões oculares ou manifestações sistémicas, são opções terapêuticas os corticóides orais habitualmente associados a outros fármacos imunossuppressores, como a azatioprina¹⁹, a ciclosporina²⁰, a ciclofosfamida²¹, o interferão²² e o clorambucil²³.

A pentoxifilina modula a motilidade dos neutrófilos²⁴ e mostrou ser eficaz no controlo da doença de Behçet, nomeadamente nas lesões muco-cutâneas²⁵ e oculares²⁵⁻²⁶, bem como nos casos de envolvimento do sistema gastro-intestinal²⁷. Nas terapêuticas de associação, o uso de pentoxifilina permitiu, em um estudo, a redução da dose dos imunossuppressores²⁵.

Recentemente, agentes anti-TNF, como o infliximab²⁸ e o etanercept²⁹ têm-se mostrado eficazes no rápido controlo das úlceras oro-genitais, das lesões cutâneas e oculares e, em algumas manifestações sistémicas. São, no entanto, necessários mais estudos para determinar a dose óptima, a duração do tratamento, a eficácia e a segurança destes fármacos.

A doença de Behçet cursa com recorrências crónicas, mesmo sob tratamento, pelo que a escolha da modalidade terapêutica deve ter em atenção os efeitos laterais de um uso a longo termo³⁰.

REFERÊNCIAS

1. Behçet H: Uber rezidivierende, aphthose, durch ein irrus verursachte geschwüre am Mund, am Aeye und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 105: 1152-7 (1937).
2. Benamou S, Bennis R, Amraoui A: A study of 285 cases of Behçet's disease. In *Behçet's Disease Basic and Clinical Aspects*. O' Duffy JD, KoKmen E, eds., New York: Marcel Dekker Inc., 1991, pp 259-267.
3. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 335: 1078-80 (1990).
4. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh Sh, Ha MK, Baik JH, Lee S, Bang D: Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell

Artigo de Revisão

- antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 48: 2025-35 (2003).
5. Sudstrom P, Aliaga GR: Molecular cloning of cDNA and analysis of protein secondary structure of *Candida albicans* enolase, an abundant, immunodominant glycolytic enzyme. *J Bacteriol* 174: 6789-99 (1992).
 6. Fontan PA, Pancholi V, Nociari NM, Fishetti VA: Antibodies to streptococcal surface enolase react with -enolase: implications in post streptococcal sequelae. *J Infect Dis* 182: 1712-21 (2000).
 7. Kalayciyan A, Zouboulis CC: An update on Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21: 1-10 (2007).
 8. Yazici H, Fresko I, Hamuryudan V, Mat C, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Tuzun Y, Yurdakul S: Behçet's syndrome: the Cerrahpasa experience members of the Behçet's syndrome research centre. *Adv Exp Med Biol* 455: 135-40 (1999).
 9. Tursen U, Gurler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 42: 346-51 (2003).
 10. Ozdemir M, Balevi S, Denis F, Mevlitoglu I: Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 32(1): 85-7 (2007).
 11. Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C: Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 52: 619-20 (1993).
 12. Lee ES, Bang D, Lee S: Dermatological manifestation of Behçet's Disease. *Yonsei Med J* 38: 380-9 (1997).
 13. Zouboulis CC: Epidemiology of Adamantiades- Behçet's disease. *Ann Med Interne* 150: 488-98 (1999).
 14. Alpsoy E, Donmez L, Bacanli A, Apaydin C, Butun B: Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology* 207: 354-6 (2003).
 15. Mangelsdorf H, White W, Jorizzo J: Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 34: 745-50 (1996).
 16. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 29 (5): 267-79 (2002).
 17. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK: Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side effects. *Br J Dermatol* 153(2): 254-73 (2005).
 18. Bacanli A, Yerebakan Dicle O, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E: Topical granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 931-5 (2006).
 19. Acican T, Gurkan OU: Azathioprine-steroid combination therapy for pulmonary arterial aneurysm in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 20(4): 171-4 (2001).
 20. Ermakova NA: Efficacy of corticosteroids and cyclosporine in treatment of retinal vasculitis in patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528: 563-5 (2003).
 21. Kaneko Y, Tanaka K, Yoshizawa A, Yasuoka H, Suwa A, Satoh T, Iwanaga S, Ogawa S, Ikeda Y, Hirakata M: Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Behçet's disease with immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 23(6): 885-7 (2005).
 22. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stubiger N: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 87(4): 423-31 (2003).
 23. Mudun BA, Ergen A, Ipcioglu SU, Burumcek EY, Durlu Y, Arslan MO: Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 9(4): 219-29 (2001).
 24. Freitas JP, Filipe P, Guerra Rodrigo F: Potential antioxidative effects of pentoxifylline. *CR Soc Biol* 189: 401-5 (1995).
 25. Oliveira-Soares R, Freitas JP, Sousa Ramalho P, Guerra Rodrigo F: Treatment with pentoxifylline in Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16: 181-2 (2002).
 26. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiyama A: Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 124: 891-3 (1996).
 27. Hisamatsu T, Kishikawa H, Fukuya H, Matsuoka K, Mizuno Y, Nishida J: Combination therapy including pentoxifylline for entero-Behçet's disease. *Bull Tokyo Dent Coll* 42(3): 169-76 (2001).
 28. Connolly M, Armstrong JS, Bucklly DA: Infliximab treatment for severe orogenital ulceration in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 153(5): 1073-5 (2005).
 29. Sommer A, Altmeyer P, Kreuter A: A case of mucocutaneous Behçet's disease responding to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 52(4): 717-9 (2005).
 30. Bang D: Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 38(6): 401-10 (1997).

EXPERIÊNCIA INICIAL COM EFALIZUMAB NA PSORÍASE

Pedro Ponte, Vasco Serrão, Ana Ferreira, Margarida Apetato
Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

RESUMO - Introdução: O efalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 desenvolvido especificamente para a psoríase, tendo como alvo a subunidade CD11a do LFA-1. A ligação do efalizumab ao CD11a inibe as interações do linfócito T com a célula apresentadora de antígeno, destabilizando a sinapse imunológica e bloqueando a migração dos linfócitos T para a pele psoriática. **Métodos:** Avaliámos retrospectivamente a eficácia e segurança do efalizumab em 23 casos consecutivos de utilização do fármaco na psoríase vulgar moderada a grave, entre Setembro de 2005 e Fevereiro de 2007. **Resultados:** Às 12 semanas, 40,9% dos doentes tinha atingido PASI 75 e 18,2%, PASI 90. A percentagem de doentes que respondeu à terapêutica aumentou até à 20ª semana, mantendo-se relativamente constante a partir da 24ª. Sete doentes interromperam o tratamento por agravamento da doença cutânea não controlado com a associação de terapêuticas sistémicas convencionais, 2 deles por eritrodermia; 3 doentes suspenderam o efalizumab por artropatia. Outros eventos adversos agudos foram considerados ligeiros a moderados, desaparecendo com a continuação do biológico e não comprometeram o tratamento. **Conclusão:** O efalizumab é uma terapêutica eficaz e segura na psoríase moderada a grave, mas existe uma variabilidade de respostas não negligenciável entre doentes. Observou-se uma tendência para o agravamento da psoríase ou de artropatia em doentes que tiveram respostas pouco significativas durante as primeiras 12 semanas de tratamento. A associação do efalizumab às terapêuticas clássicas não alterou o seu perfil de segurança.

PALAVRAS-CHAVE - Efalizumab; Psoríase; Terapêutica; Anticorpos monoclonais; Biológicos.

INITIAL EXPERIENCE WITH EFALIZUMAB IN PSORIASIS

ABSTRACT - Background: Efalizumab is a recombinant humanised monoclonal antibody IgG1 against the CD11a subunit of LFA-1, and was specifically developed for psoriasis. It inhibits the interactions between T-cells and antigen presenting cells, destabilizing the immunologic synapse and blocking T cell migration to the psoriatic skin. **Methods:** We evaluated in a retrospective analysis the efficacy and safety of efalizumab in 23 consecutive treated patients with moderate to severe plaque psoriasis, between September 2005 and February 2007. **Results:** At week 12, 40,9% of patients achieved PASI 75 and 18,2% achieved PASI 90. Response rates improved until week 20 and remained slightly the same from week 24. Seven patients stopped treatment due to cutaneous worsening uncontrolled with the association of conventional systemic therapies, 2 of them having had erythrodermia; 3 patients suspended efalizumab due to arthropathy. Other acute adverse events were considered minor to moderate, resolved treating through, and did not compromise treatment. **Conclusion:** Efalizumab is a safe and effective therapy against moderate to severe psoriasis, but there is unneglectable in between-patient variability in response. A tendency for psoriasis related events or for the development of articular symptoms occurs in patients less responsive to the first 12 weeks of treatment. Combining efalizumab with classic systemic agents did not affect its safety profile.

KEY-WORDS - Efalizumab; Psoriasis; Therapy; Monoclonal antibodies; Biological agents.

Correspondência:

Dr. Pedro Alexandre Ponte
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1150 314 Lisboa
Tel.: + 351.21.3136300
Fax: +351.21.3136380
E-mail: pedroponte@netcabo.pt

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose inflamatória crónica de base imunológica, que constitui um dos principais motivos de recurso à consulta de Dermatologia^{1,2}. É caracterizada clinicamente por placas inflamatórias eritematosas, infiltradas, com escama esbranquiçada, que reflectem a alteração da maturação dos queratinócitos e dilatação vascular³. Estima-se que afecte cerca de 2% da população mundial⁴, com variações raciais e demográficas, causando um impacto na morbilidade semelhante ou superior a outras doenças sistémicas graves como diabetes *mellitus*, artrite, depressão e cancro⁵.

A maioria dos doentes com psoríase é tratado com terapêutica tópica, mas aproximadamente 20% necessita de fototerapia e/ou terapêutica sistémica⁶. Todas estas opções de tratamento apresentam efeitos adversos potencialmente graves que limitam o seu uso a longo prazo: hepatotoxicidade e nefrotoxicidade (metotrexato e ciclosporina), teratogenicidade (retinóides orais e metotrexato) e cancro cutâneo (fototerapia)⁷⁻¹². A necessidade de alternativas eficazes e seguras, associada a uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que estão na base da psoríase, levou ao desenvolvimento de terapêuticas biológicas dirigidas a etapas-chave da doença.

A psoríase é uma doença sistémica, mediada por linfócitos T¹³. Uma molécula de adesão do linfócito T (LFA-1) liga-se à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) das células apresentadoras de antígeno; desta interacção resulta a activação e a migração de linfócitos T da circulação para a derme e epiderme¹⁴. O efalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 desenvolvido especificamente para a psoríase, tem como alvo a subunidade CD11a do LFA-1¹⁵. A ligação do efalizumab ao CD11a inibe as interacções do linfócito T com a célula apresentadora de antígeno, destabilizando a sinapse imunológica e bloqueando a migração dos linfócitos T para a pele¹⁶.

Alguns trabalhos demonstraram que a administração de efalizumab resulta no bloqueio do LFA-1 das células T na circulação e nas placas de psoríase, e está associada a melhoria clínica e histológica¹⁷. Múltiplos ensaios de fase III comprovaram a eficácia, segurança e melhoria dos índices de qualidade de vida em doentes com psoríase moderada a grave tratados com efalizumab durante 3 e 6 meses^{18,19}; o prolongamento da terapêutica até aos 27 meses manteve e, nalguns casos, aumentou a eficácia e segurança no tratamento de longo prazo²⁰.

Os numerosos ensaios clínicos publicados são conduzidos de forma controlada e podem não reflectir adequadamente a realidade da prática clínica do dia a dia. A proibição da utilização de terapêuticas associadas, os períodos de observação pós-ensaio sem tratamento, ou a judiciosa selecção de doentes por critérios de inclusão e exclusão demasiado restritivos, são alguns dos exemplos das limitações na análise dos resultados à luz da clínica.

Neste estudo pretende-se mostrar a experiência do nosso Serviço na utilização corrente de efalizumab, em doentes com psoríase moderada a grave em tratamento desde Setembro de 2005 até Fevereiro de 2007.

DOENTES E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva dos 23 casos consecutivos de doentes com psoríase tratados com efalizumab no nosso Serviço durante um período igual ou superior a 12 semanas.

Os critérios para iniciar o tratamento com efalizumab foram baseados no consenso internacional sobre a terapêutica com biológicos²¹. Incluem ter um Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) ≥ 10 , e ineficácia, intolerância, resistência ou contra-indicações a múltiplos tratamentos sistémicos (Quadro I). Antes do início da terapêutica realizaram-se colheita anamnésica, exame físico, telerradiografia do tórax e avaliação analítica para excluir trombocitopenia, doenças infecciosas, neoplasias e gravidez na população feminina.

Os doentes foram tratados com administrações subcutâneas semanais de efalizumab. Com a primeira dose - 0,7mg/Kg - os doentes receberam treino de utilização do injectável; as doses de manutenção foram de 1mg/Kg e a

Quadro I

CRITÉRIOS DE SELECÇÃO DE DOENTES PARA TERAPÊUTICA COM EFALIZUMAB

- Psoríase moderada a grave (PASI ≥ 10)
- Contra-indicações, resistência ou intolerância
- Múltiplas terapêuticas sistémicas
- Fototerapia
- Outros biológicos
- Idade > 18 anos
- Sem infecções graves
- Sem patologia foro oncológico
- Sem antecedentes de artropatia

administração efectuada pelo próprio no domicílio. Os doentes utilizaram terapêutica tópica ou sistémica quando julgado necessário pelo Médico Assistente.

A eficácia foi avaliada por determinação do PASI às 0, 4 e 12 semanas, e depois de 8 em 8 semanas dos doentes que ultrapassaram as 12 semanas de tratamento. A medida de eficácia utilizada foi a proporção de doentes com reduções do valor de PASI às 12 semanas superiores ou iguais a 50% (PASI 50), superiores ou iguais a 75% (PASI 75) ou superiores ou iguais a 90% (PASI 90).

Realizaram-se consultas de *follow-up* às 4, 8 e 12 semanas e, posteriormente, de 8 em 8 semanas. Pediram-se revisões analíticas em todas as consultas e, a partir da 12ª semana, em consultas alternadas. Registaram-se os efeitos adversos, a percentagem de doentes que interromperam o tratamento e os motivos que o determinaram. Considerou-se um *evento adverso psoriático* um agravamento atípico ou não esperado da doença e/ou a ocorrência de novas morfologias da psoríase durante o tratamento.

Documentou-se a evolução dos doentes depois da interrupção da terapêutica. Considerou-se *recaída (relapse)* a diminuição em 50% da melhoria de PASI obtida com o tratamento; considerou-se *rebound* o aumento de PASI superior a 125% do valor pré-tratamento, ou psoríase inflamatória generalizada (eritrodérmica ou psoríase pustulosa), quando ocorridos durante as 12 semanas após suspensão do tratamento.

RESULTADOS

De Setembro de 2005 a Fevereiro de 2007 foi iniciado tratamento com efalizumab a 28 doentes; até ao último mês a que se refere o estudo, apenas 23 tinham concluído pelo menos 12 semanas de terapêutica contínua. Os dados demográficos são mostrados no Quadro II. Dos 5 doentes que não preencheram os critérios de inclusão para esta análise, apenas 1 se mantém ainda em tratamento; 3 interromperam por decisão médica e 1 abandonou a terapêutica por sua iniciativa (Quadro III).

Primeiras 12 Semanas:

Todos os doentes efectuaram terapêuticas sistémicas prévias, como revela o Quadro IV. Quatro doentes tinham feito outro biológico anteriormente com respostas insatisfatórias, e 2 haviam antes participado num estudo com o efalizumab onde a resposta tinha sido completa.

Quadro II

DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS DOENTES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO (n = 23)

Idade mediana (anos)	45,0 (22-72)
Relação masculino / feminino	15: 8
Duração média da doença (anos)	21,7 (4-49)
Raça caucasiana	23 (100%)

Quadro III

DOENTES QUE NÃO CONCLUÍRAM 12 SEMANAS DE TERAPÊUTICA (n = 5)

- 1 abandono por má adesão terapêutica (2 semanas)
- 3 interrupções:
 - 1 por reacções adversas graves resistentes às medidas gerais (cefaleias intensas, náuseas, vômitos e febre nas 3 primeiras administrações)
 - 1 por agravamento intenso (8 semanas)
 - 1 por artralgias (4 semanas)

Quadro IV

TERAPÊUTICAS SISTÉMICAS ANTERIORES (n = 23)

Tratamento sistémico	n (%)
Acitretina	23 (100,0)
Ciclosporina	22 (95,7)
PUVA	19 (82,6)
Metotrexato	9 (39,1)
Etanercept	4 (17,4)
Efalizumab	2 (8,7)
UVB	2 (8,7)
Micofenolato de mofetil	1 (4,3)

A maioria dos doentes manteve terapêutica tópica associada ao efalizumab, sob indicação médica. Em 5 doentes houve necessidade de fazer inicialmente terapêutica sistémica concomitante como transição para o biológico em monoterapia - 2 doentes com acitretina (3 e 4 semanas), 2 com ciclosporina (8 semanas) e 1 com metotrexato (2 semanas).

Artigo de Revisão

No Quadro V mostram-se os resultados da terapêutica com efalizumab às 12 semanas e, na Fig. 1, a evolução da resposta ao longo desse período. Apenas 22 doentes são analisados uma vez que um deles tinha psoríase palmo-plantar que será discutida separadamente.

Quadro V

EVOLUÇÃO DA PSORÍASE ÀS 12 SEMANAS DE TRATAMENTO (n = 22)	
Tratamento sistémico	n (%)
Observação inicial (PASI)	22,8 (10,0 - 41,0)
Semana 12 (PASI)	8,9 (0,0 - 33,0)
Melhoria média (%)	58,5
PASI 50, n (%)	16 (72,7%)
PASI 75, n (%)	9 (40,9%)
PASI 90, n (%)	4 (18,2%)

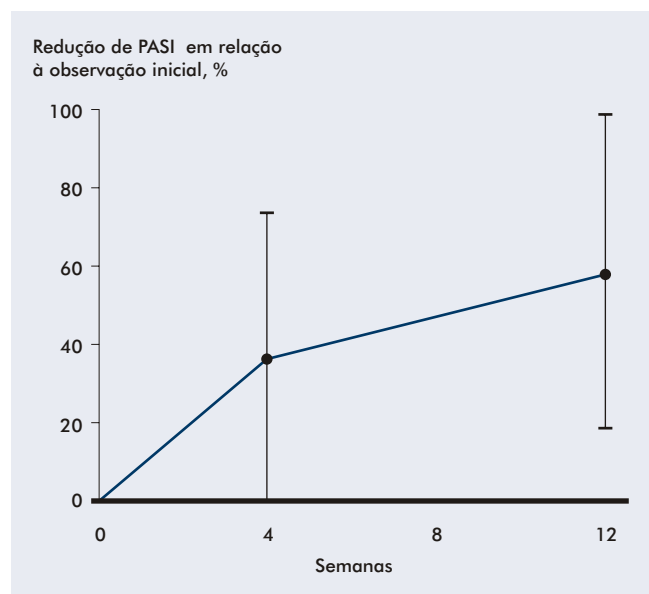


Fig. 1 - Melhoria percentual média do PASI em relação à observação inicial ao longo das 12 semanas do estudo (n = 22).

Quase 3/4 dos doentes responderam ao efalizumab (PASI \geq 50) até às 12 semanas - grupo *respondedores* (72,7%). Destes 16 doentes, 9 (40,9%) obtiveram respostas consideradas muito boas (PASI 75) e 6 (18,2%) atingiram respostas completas ou quase completas (PASI 90) - Quadro V.

Durante este período registaram-se melhorias inferiores a 50% em 6 doentes - grupo *não-respondedores* (27,3%). Destes, 3 tiveram agravamento em relação ao PASI inicial, tendo sido necessário associar terapêutica convencional. Num deles (agravamento - 10,0%) associou-se ciclosporina durante 4 semanas sem melhoria significativa. No segundo (agravamento - 22,9%) manteve-se efalizumab em monoterapia que se interrompeu às 16 semanas por gonartrite. O último (agravamento - 50,0%) correspondeu a uma erupção papular inflamatória generalizada que foi controlada para além das 12 semanas com ciclosporina, sem interrupção do biológico. Os restantes 3 doentes deste grupo (reduções de PASI entre 18,7 e 45,1% do valor inicial) mantiveram-se sob terapêutica com efalizumab com respostas muito pouco consistentes: nenhum atingiu PASI 75 e dois deles entraram mais tarde em eritrodermia psoriática.

Como relatado acima, um dos doentes foi seguido por psoríase palmo-plantar com placas hiperqueratóticas particularmente resistentes à terapêutica convencional. O tratamento com efalizumab promoveu uma resposta quase total das lesões das mãos, mas não houve resposta significativa das placas dos pés. A doente teve de interromper o tratamento às 12 semanas por artralguas intensas e limitativas para actividade diária.

As intercorrências e os efeitos adversos mencionados pelos doentes estão detalhados no Quadro VI. Além dos anteriormente referidos, a maioria destes eventos foi considerada ligeira ou moderada. Não se verificaram alterações analíticas, nomeadamente trombocitopenia, durante as 12 semanas iniciais.

Quadro VI

INTERCORRÊNCIAS E EFEITOS ADVERSOS REPORTADOS NAS PRIMEIRAS 12 SEMANAS (n = 23)	
Evento	n (%)
Agravamento da psoríase	6 (26,1)
Cefaleias	4 (17,4)
Infecção vias aéreas superiores	3 (13,0)
Artralguas	2 (8,7)
Foliculites estafilocócicas	2 (8,7)
Epigastalgias	1 (4,3)
Síndrome febril	1 (4,3)
Náuseas / vômitos	1 (4,3)
Herpes zoster	1 (4,3)

Follow-up após 12 semanas:

Dos 23 doentes em análise, 21 ultrapassaram as 12 semanas de tratamento com efalizumab. À data de conclusão do estudo, o doente com a maior duração de terapêutica contava já com 72 semanas (Quadro VII). A análise da eficácia da terapêutica a longo prazo está representada na Fig. 2.

Permanecem presentemente em terapêutica com efalizumab 13 doentes (Quadro VIII), 2 deles pertencendo originalmente ao grupo *não respondedores*. À data da última observação, 7 destes 13 doentes (53,8%) apresentava respostas completas (PASI 90), 4 (30,8%)

Quadro VII

DURAÇÃO DO TRATAMENTO		
Meses	n (%)	Doentes ainda em tratamento (n)
3	2 (8,7%)	1
4-6	4 (17,4%)	2
7-9	7 (30,4%)	3
10-12	5 (21,7%)	4
13-15	3 (13,0%)	2
≥16	2 (8,7%)	1

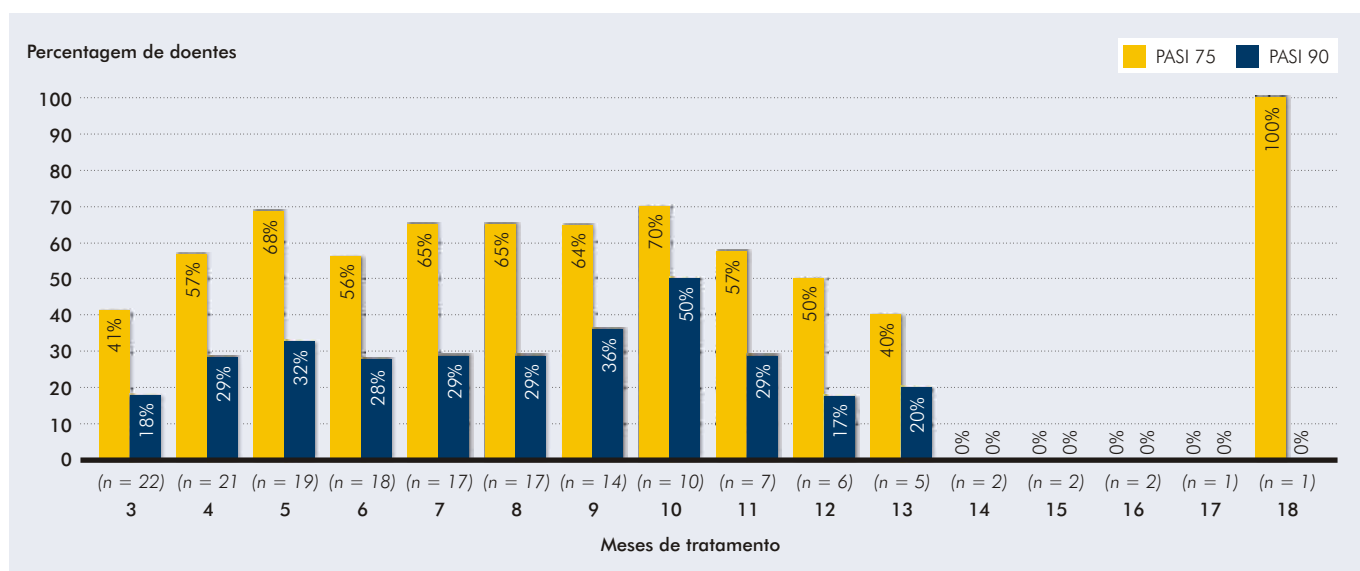


Fig. 2 - Eficácia do efalizumab no tratamento da psoríase a longo prazo.

Quadro VIII

OUTCOME DOS DOENTES (n = 23)			
Outcome	n (%)	Duração média do tratamento (semanas)	Média de redução de PASI (%)
Ainda em tratamento	13 (56,5)	38,2 ± 15,5	77,9 ± 41,0
• PASI 90	7	37,7 (24 - 52)	97,6 ± 3,0
• PASI 75	4	43,0 (12 - 72)	82,4 ± 7,4
• PASI 50	1	20	50
• PASI ≤ 50	1	40	-50
Interrupção do tratamento	10 (43,5)	34,8 ± 16,9	5,8 ± 23,1
• Agravamento da psoríase	5 (21,7)	34,0 ± 14,8	13,1 ± 18,0
• Artralgias / artrite*	3 (13,0)	28,0 ± 17,0	3,2 ± 37,3
• Eritrodermia	2 (8,7)	50,0 ± 19,8	-4,8 ± 7,2

*2 dos 3 doentes com artralgias tinham sofrido um agravamento prévio da psoríase, não quantificado como motivo de interrupção do efalizumab.

Artigo de Revisão

atingiram PASI 75, e apenas 2 tinham PASI 50 ou inferior a 50 (15,8%).

Dez doentes interromperam definitivamente a terapêutica com o biológico. No Quadro VIII pode identificar-se o *outcome* e a duração média do tratamento de todos os 23 doentes estudados.

Durante o tratamento com efalizumab, foi necessário associar outra medicação (ciclosporina, metotrexato ou acitretina) em 8 doentes (34,8%) para controlo de exacerbações da doença. Apenas num deles foi possível controlar o agravamento da psoríase associação de metotrexato durante 12 semanas - o que possibilitou a manutenção do biológico. Outros esquemas utilizados, como ciclosporina (4 doentes), metotrexato (1 doente), ciclosporina seguida de metotrexato (1 doente) ou acitretina associada a metotrexato (1 doente), revelaram-se ineficazes para o controlo tanto de eritrodermias como de agravamentos da dermatose, determinando a interrupção do anticorpo monoclonal. Não se verificaram toxicidades cumulativas com estas associações. Num doente ocorreu um agravamento da psoríase que resolveu espontaneamente com a manutenção de efalizumab em monoterapia.

No Quadro IX reportam-se as intercorrências e os eventos adversos observados após as 12 semanas de tratamento.

Quadro IX

INTERCORRÊNCIAS E EFEITOS ADVERSOS REPORTADOS PARA ALÉM DAS 12 SEMANAS

Evento	n
Agravamento da psoríase	9
Artralgias / artrite	2
Eritrodermia	2
Foliculites estafilocócicas	2
Angor inespecífico	1
Hipopigmentação local injeção	1
Deflúvio capilar	1

Interrupções de terapêutica

Dez doentes interromperam o efalizumab em definitivo (Quadro VIII). Excluindo as 2 eritrodermias que surgiram ainda durante o tratamento, registaram-se no *follow-up* pós-efalizumab 2 *rebounds*, 5 doentes com agravamento progressivo da psoríase e 1 doente sem alterações das lesões cutâneas (doente com psoríase palmo-plantar já mencionado que interrompeu a tera-

pêutica por artralgias).

Um dos *rebounds* ocorreu num doente que estava já em terapêutica combinada com ciclosporina durante 4 semanas para controlo de um agravamento da doença. Queixas de artralgias intensas determinaram a suspensão do efalizumab, mantendo sempre a ciclosporina; o *rebound* surgiu 4 semanas depois da interrupção do biológico. O outro *rebound* aconteceu num doente a que se tinha associado metotrexato para controlo de um evento adverso psoriático. Como a resposta foi pouco satisfatória, decidiu-se suspender efalizumab. O *rebound* ocorreu 5 semanas depois, não tendo sido controlado com ciclosporina e metotrexato em associação.

Houve ainda 4 interrupções temporárias do efalizumab. A primeira aconteceu por iniciativa do doente ao fim de 24 semanas, durou 2 semanas e não houve agravamento ou perda de eficácia na resposta depois de retomado o biológico. Outra ocorreu, por indicação médica devido à ausência de lesões, ao final de 40 semanas; a recaída 7 semanas depois obrigou à reintrodução do medicamento e, por má resposta, à associação com metotrexato. Um outro caso correspondeu à paragem de efalizumab para a administração parentérica de uma vacina às 4 semanas; a recaída foi controlada com ciclosporina durante 14 semanas. O último foi motivado por uma cirurgia ocular às 36 semanas de tratamento, durou 2 semanas e também determinou uma recaída; está presentemente a ser controlada com efalizumab em monoterapia.

DISCUSSÃO

O número de doentes tratados com efalizumab em ensaios clínicos ultrapassa já os 3500, o que representa a maior experiência com biológicos para o tratamento da psoríase²². Nos primeiros estudos de fase III, 22 a 27% dos doentes atingiam PASI 75, 32 a 52% PASI 50, e 4% PASI 90^{18,23}. Outro trabalho demonstrou que a terapêutica era igualmente eficaz para doentes “high-need”, em que pelo menos 2 terapêuticas sistémicas convencionais tinham sido consideradas ineficazes, mal toleradas ou contra-indicadas²⁴.

No presente trabalho, os resultados às 12 semanas são ligeiramente superiores aos da literatura: PASI 75 - 40,9%, PASI 90 - 18,2%, PASI 50 - 72,7% (Quadro V). As limitações à terapêutica de transição que todos os ensaios impõem, e que não existem na prática clínica do dia-a-dia, podem justificar os resultados mais favoráveis da nossa série. A estratégia de manter um período de 6 a 12 semanas de sobreposição de tratamentos conven-

cionais com o efalizumab é, de resto, recomendada por múltiplos autores^{22,25-27}, sem efeitos adversos adicionais.

O prolongamento da terapêutica para além das 12 semanas produziu um benefício clínico adicional em todos os ensaios de fase III onde foi estudado^{19,23,24,28}. Num deles, a manutenção de efalizumab aumentou a proporção de doentes que atingiu PASI 75 de 26,6%, às 12 semanas, para 43,8%, às 24 semanas¹⁹. Nos nossos doentes, este aumento não foi tão pronunciado, mas também foi registado (PASI 75: 41% para 58%; PASI 90: 18% para 28%). Verificou-se, aliás, uma tendência para a melhoria progressiva das respostas até ao 6º mês, com manutenção destes valores a partir daí (Fig. 2). A mesma observação foi publicada num trabalho que analisa o anticorpo monoclonal em terapêutica contínua a longo prazo (36 meses): os resultados preliminares aos 27 meses confirmaram a manutenção da proporção de doentes em PASI 75 e, inclusivamente, o aumento da percentagem de doentes com PASI 90 até aos 18 meses²⁹. Estes resultados sugerem que as respostas dos doentes que continuam a usar efalizumab melhoram ou mantêm-se com a terapêutica continuada.

Nas primeiras 12 semanas de tratamento, 26% dos nossos doentes (6 em 23) tiveram um evento adverso psoriático (Quadro VI); este valor é claramente superior ao publicado numa meta-análise que reviu estas ocorrências - 3,2%³⁰. Num dos doentes, a exacerbação esteve provavelmente relacionada com uma amigdalite e, no outro, com a interrupção da terapêutica durante 2 semanas para vacinação; nos restantes 4 o agravamento parece ter sido espontâneo, ou motivado por factor desencadeante não determinado. Em 5 dos 6 doentes, houve necessidade de associar terapêutica convencional - ciclosporina - devido a erupções inflamatórias generalizadas; 1 doente teve uma erupção inflamatória localizada, optando-se por tratar apenas com tópicos, com resposta satisfatória. Não se conhece a razão para esta variabilidade de resposta a terapêuticas biológicas, mas pensa-se poder estar associada a factores genéticos³¹.

As estratégias de associação com terapêuticas convencionais estão bem definidas na literatura^{22,27,32,33} e prevêem que o doente possa continuar o biológico. *Gisondi et al* descreveram um controlo rápido e eficaz de exacerbação da psoríase de um doente tratado com efalizumab, recorrendo a metotrexato intramuscular³⁴; esta modalidade, ainda que pouco utilizada no nosso serviço, pode ser uma alternativa válida para estas situações.

Na nossa experiência, os doentes com boa resposta ao efalizumab durante os primeiros 3 meses mantêm

melhorias muito significativas da psoríase no tratamento de longo-prazo. No Quadro VIII constata-se inclusivamente que, dos doentes que ainda estão sob terapêutica, quase todos atingiram reduções de PASI superiores a 75%, e mais de metade atingiu uma redução superior a 90%. Esta tendência foi já descrita em múltiplos ensaios e por variados autores^{28,29,32,33}.

Das 12 semanas em diante, 10 doentes tiveram de suspender a terapêutica. Em 7 deles, o motivo relacionou-se exclusivamente com eventos adversos psoriáticos (Quadro VIII). Destes 7 doentes, 2 tinham atingido PASI 50 às 12 semanas, 2 tinham atingido PASI 75 e 3 eram não respondedores; os eventos adversos psoriáticos mais graves, nomeadamente a eritrodermia, ocorreram no grupo não respondedores. Estes achados são consistentes com a literatura, onde estes eventos são mais frequentemente observados em doentes com respostas de PASI mais baixas à terapêutica³⁰.

As suspensões terapêuticas fizeram-se na sua totalidade com overlap de sistémicos convencionais, como é sugerido na literatura³³, tendo ocorrido, ainda assim, *rebounds* em 2 doentes. De acordo com um ensaio multicêntrico, a ciclosporina e o metotrexato são os fármacos melhor sucedidos na prevenção de *rebound* após a interrupção do efalizumab³⁵. Ainda que os nossos doentes tenham feito uma destas opções antes e depois de abandonarem o biológico, todos eles tinham já a doença em agravamento e não estavam estabilizados como no desenho do referido trabalho. De realçar que, embora não tenham sido detectadas toxicidades cumulativas, não existem ensaios que avaliem as combinações terapêuticas descritas, para além da associação com o metotrexato na psoríase artropática³⁸. Será prudente, por isso, a vigilância cuidada sempre que se recorre ao *overlap* do efalizumab com um agente immunossupressor.

Trabalhos recentes sugerem que o efalizumab pode ser encarado como uma alternativa para a psoríase palmo-plantar³⁹. Na nossa experiência com apenas um doente, o efalizumab resolveu parcialmente as lesões das mãos, mantendo inalteradas as dos pés; o início de artralguas inflamatórias determinou a interrupção do fármaco. Enquanto não estão disponíveis ensaios sobre a eficácia do anticorpo monoclonal para este subtipo de psoríase, poucas ilações poderão retirar-se deste único caso.

Durante o período em análise, ocorreram 4 (17,4%) eventos adversos artropáticos (Quadro VI e IX), um valor claramente superior ao descrito por outros autores numa análise dos ensaios publicados³⁶. Apenas num dos doentes com artralguas foi possível debelar a sintomato-

Artigo de Revisão

logia com a manutenção do biológico e a associação de um anti-inflamatório não esteróide, como é sugerido por alguns autores^{32,37}. Nos restantes 3 doentes foi necessária a interrupção do biológico por artropatia inflamatória. Hamilton reportou igualmente uma incidência mais elevada deste tipo de eventos na sua experiência clínica do que a descrita em ensaios³².

As intercorrências e os eventos adversos na nossa série foram essencialmente ligeiros a moderados (Quadros VI e IX), tenderam a desaparecer com a continuação do fármaco e não comprometeram o tratamento. No que se refere a infecções, as reportadas - infecções das vias aéreas superiores, infecção por herpes zoster e foliculites - não foram consideradas clinicamente graves, o que vai de encontro ao descrito na literatura⁴⁰. Não se verificaram alterações dos parâmetros hematológicos, nomeadamente trombocitopenia, ou neoplasias durante todo o período a que se refere o trabalho.

CONCLUSÕES

A maioria dos doentes tratados com efalizumab responde até às 12 semanas. A manutenção ou melhoria da eficácia do tratamento persiste com a continuação do tratamento. Nalguns doentes, é possível manter respostas totais ou quase totais ao longo de 1 ano. Todavia, existe uma variabilidade de respostas não negligenciável entre doentes. Parece haver uma tendência para o agravamento da psoríase ou de artropatia em doentes que tiveram respostas pouco significativas durante os primeiros 3 meses de tratamento, e uma melhoria ou manutenção das respostas naqueles que responderam favoravelmente nesse período. A interrupção do biológico em doentes respondedores deve ser, na nossa experiência, preterida a favor da terapêutica contínua. Não se verificaram questões relacionadas com a segurança com a administração do efalizumab em monoterapia, nem com a sua associação às terapêuticas clássicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Lebowhl M: Psoriasis. *Lancet* 361: 1197-1204 (2004).
2. Gottlieb AB: Psoriasis: immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 19: 649-57 (2001).
3. Stern RS: Psoriasis. *Lancet* 350: 349-53 (1998).
4. Raychaudhuri SP, Farber EM: The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17 (suppl 2): 1-5 (2001).
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM: Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 41: 401-7 (1999).
6. Boehcke WH: Immunomodulatory drugs for psoriasis. *Br Med J* 327: 634-5 (2003).
7. Van de Kerkhof PC, Vissers WH: Established treatments of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3(2): 145-56 (2004).
8. Pearce DJ, Higgins KB, Stealey KH, et al: Adverse events from systemic therapies for psoriasis are common in clinical practice. *J Dermatolog Treat* 17(5): 288-93 (2006).
9. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY: Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol*. Mar-Apr 4(2): 189-94 (2005).
10. Wollina U, Stander K, Barta U: Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis-short-and long-term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol* 20(6): 406-10 (2001).
11. Stern RS: PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 44(5): 755-61 (2001).
12. Gasparro FP: The role of PUVA in the treatment of psoriasis. *Photobiology issues related to skin cancer incidence*. *Am J Clin Dermatol* 1(6): 337-48 (2000).
13. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, et al: Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 275: 181-9 (1983).
14. Krueger JG: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with the new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 46: 1-23 (2002).
15. Prinz JC: The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17(3): 257-70 (2003).
16. Jullien D, Prinz JC, Langley RGB: T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab: mechanisms of action. *Dermatology* 208: 297-306 (2004).
17. Gottlieb AB, Krueger JG, Bright R: Effects of the administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 42: 428-35 (2000).
18. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al: Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 3073-80 (2003).
19. Menter A, Gordon K, Carey W, et al: Efficacy and

- safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 141: 31-8 (2005).
20. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I: Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 54: S154-63 (2006).
 21. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al: Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 151 (Suppl. 69): 3-17 (2004).
 22. Cather JC, Menter A: Efalizumab: Continuous therapy for chronic psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 5(3): 393-403 (2005).
 23. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349(21): 1987-90 (2003).
 24. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, et al: CLinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 155(1): 170-81 (2006).
 25. Ortiz A, Yamauchi PS: A treatment strategy for psoriasis: transitioning from systemic therapy to biologic agents. *Skinmed* 5(6): 285-8 (2006).
 26. Papp KA, Ho V, et al: Strategies for optimizing treatment with efalizumab in moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg* 9 (Suppl 1): 26-32 (2006).
 27. Leonardi CL: Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 17(5): 393-400 (2004).
 28. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, et al: Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 52 (3 Pt 1): 425-33 (2005).
 29. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, et al: Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 54 (Suppl 1): S154-63 (2006).
 30. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al: Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 54 (Suppl 1): S171-81 (2006).
 31. Bowcock AM, Barker JN: Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 49 (2 Suppl): S51-6 (2003).
 32. Hamilton TK: Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 24: 19-27 (2005).
 33. Menter A, Leonardi CL, Sterry W, et al: Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 54 (Suppl 1): S182-8 (2006).
 34. Gisondi P, et al: Effective management of psoriasis symptom worsening during efalizumab therapy without discontinuing treatment: a case study. *J Derm Treat* 17: 172-5 (2006).
 35. Papp KA, Toth D, Rosoph L: Approaches to discontinuing efalizumab: an open-label study of therapies for managing inflammatory recurrence. *BMC Dermatol* 26(6): 9 (2006).
 36. Pincelli C, Henninger E, Casset-Semanaz F: The incidence of arthropathy adverse events in efalizumab-treated patients is low and similar to placebo and does not increase with long-term treatment: pooled analysis of data from Phase III clinical trials of efalizumab. *Arch Dermatol Res* 298(7): 329-38 (2006).
 37. Papp KA, Miller B, Gordon KB, et al: Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54: S164-70 (2006).
 38. Papp KA, Caro I, Leung HM, et al: Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 11(2): 57-66 (2007).
 39. Fretzin S, Crowley J, Jones L, et al: Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol* 5(9): 605-14 (2006).
 40. Langley RGB, Carey WP, Rafal ES, et al: Incidence of infection during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther* 27: 1317-28 (2005).

CONFRONTO CLINICOPATOLÓGICO DAS LESÕES CUTÂNEAS EXCISADAS NUM SERVIÇO DE CIRURGIA GERAL

Mariana Cravo¹, Sónia Coelho¹, Ricardo Vieira¹, António Milheiro², Eduardo Xavier da Cunha², Américo Figueiredo¹, Francisco Castro e Sousa²

¹Serviço de Dermatologia e ²Departamento de Cirurgia e Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO - A abordagem cirúrgica de uma lesão cutânea é sobretudo orientada pela suspeição clínica. Conforme a experiência diagnóstica do cirurgião, a percentagem de diagnósticos clínicos confirmada pelo estudo anatomopatológico será variável. O objectivo deste trabalho foi estabelecer um confronto clinicopatológico das lesões cutâneas excisadas por Cirurgiões Gerais, de forma a avaliar a acuidade diagnóstica destes clínicos. Analisaram-se assim os registos clínicos e histológicos dos doentes submetidos a excisão de lesões cutâneas no ano de 2003. De um total de 409 lesões, a percentagem submetida a estudo histológico foi baixa (50,1%), tendo-se verificado uma acuidade diagnóstica reduzida (58,8%). Conclui-se que a excisão de lesões cutâneas justifica um estudo histológico.

PALAVRAS-CHAVE - Lesões cutâneas; Confronto clinicopatológico; Acuidade diagnóstica; Cirurgia geral.

CLINICOPATHOLOGICAL CONFRONTATION OF THE SKIN LESIONS EXCISED IN A GENERAL SURGERY DEPARTMENT

ABSTRACT - The surgical approach of a skin lesion is mainly oriented by the clinical suspicion. The percentage of the clinical diagnosis confirmed by histology depends on the diagnostic experience of the surgeon. The purpose of this paper is to establish a clinicopathological confrontation of the skin lesions excised by general surgeons and evaluate the clinical diagnostic accuracy with regard to the histological diagnosis. We analysed the clinical and histological records of the patients submitted to excision of cutaneous lesions in 2003. From a total of 409 excised lesions, only 50.1% was submitted to histological study with a low diagnostic accuracy of 58.8%. We conclude that histological examination of all excised skin lesions is mandatory.

KEY-WORDS - Skin lesions; Clinicopathological confrontation; Diagnostic accuracy; General surgery.

Correspondência:

Dr.ª Mariana Cravo

Serviço de Dermatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel.: 239 400 420
Fax: 239 400 490
e-mail: mariana.cravo@netcabo.pt

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

No Bloco Operatório Periférico de um Serviço de Cirurgia Geral são realizadas, sob anestesia local, excisões de lesões cutâneas.

Dependendo do critério do cirurgião e tendo em conta o diagnóstico clínico, apenas algumas destas lesões são enviadas para análise anatomopatológica, no sentido de confirmar ou esclarecer o diagnóstico.

OBJECTIVO

Efectuar um confronto clinicopatológico das lesões cutâneas excisadas num Serviço de Cirurgia Geral, no sentido de avaliar a acuidade diagnóstica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os registos clínicos e histológicos de todos os doentes submetidos a excisão de lesões cutâneas no Bloco Periférico do Serviço de Cirurgia III do Departamento de Cirurgia e Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Janeiro e Dezembro de 2003.

Nos casos em que foi pedido estudo anatomopatológico realizou-se uma confrontação entre o diagnóstico clínico e o histológico de forma a determinar a acuidade diagnóstica.

RESULTADOS

No período de Janeiro a Dezembro de 2003 foram

Quadro I

LESÕES CUTÂNEAS EXCISADAS DURANTE O ANO DE 2003

Diagnóstico clínico	Total	Com EAP*	Sem EAP*	% EAP*
Quisto epidermóide/triquilémico	154	44	110	28,6
Lipoma	91	46	45	50,5
Nevo	48	45	3	93,8
Sinus pilonidalis	31	19	12	61,3
Verruga	33	23	10	69,7
Granuloma	8	3	5	37,5
Quisto sinovial	7	3	4	42,9
Fibroma	7	4	3	57,1
Quisto dermóide	4	2	2	50,0
Condiloma	3	3	0	100
Hemangioma	3	3	0	100
Pólipo	2	1	1	50,0
Foliculite	2	1	1	50,0
Hidrosadenite	2	1	1	50,0
Basalioma	1	0	1	0
Higroma	1	1	0	100
Quisto cordão espermático	1	0	1	0
"Quisto"	6	4	2	66,7
"Nódulo"	2	2	0	100
"Formação cutânea"	2	1	1	50,0
"Lesão labial"	1	1	0	100
TOTAL	409	207	202	50,1

*EAP- Estudo Anatomico-Patológico

Artigo de Revisão

excisadas 409 lesões cutâneas. Do total destas lesões apenas 207 (50,1%) foram submetidas a estudo histológico (Quadro I).

Não foram considerados diagnósticos clínicos as lesões cutâneas designadas por lesão labial, formação cutânea, nódulo e quisto.

Verificou-se uma baixa acuidade diagnóstica com uma concordância clinicopatológica de apenas 58,8% (Quadro II).

Nos casos em que não houve concordância clinicopatológica os diagnósticos definitivos foram diversificados (Quadro III).

DISCUSSÃO

Da análise dos 409 casos revistos verificou-se uma baixa percentagem de lesões submetidas a estudo anatomo-patológico. Dos 50,1% de casos com estudo histológico a confirmação do diagnóstico clínico foi também reduzida (58,8%).

O erro clínico é mais manifesto em lesões do tipo nevo melanocítico, granuloma e verruga, em que as

acuidades diagnósticas são inferiores a 35%.

Se em algumas patologias a incorrecção diagnóstica é pouco relevante e não influencia a conduta pós-operatória, por se tratarem de lesões benignas, noutras essa incorrecção é importante, visto o estudo histológico mostrar serem lesões malignas. Como a percentagem de diagnósticos clínicos incorrectos foi elevada no grupo de doentes com estudo histológico, algumas vezes com identificação de lesões malignas, a eventualidade de situação similar no grupo de doentes em que não houve confirmação histológica do diagnóstico clínico é possível.

Seria, assim, desejável que o estudo histológico de lesões cutâneas excisadas fosse sistemático, essencialmente no sentido de evitar que lesões malignas passem despercebidas e sejam diagnosticadas à posteriori em estádios clínicos mais avançados e de adequar o tratamento à patologia.

A importância do correcto diagnóstico clínico da maioria das lesões benignas reside também no facto de muitas não terem à partida indicação cirúrgica, ou desta só se justificar em determinadas situações.

Estudos retrospectivos semelhantes publicados, em

Quadro II

ACUIDADE DIAGNÓSTICA			
Diagnóstico clínico	Confirmação histológica		Total
	n	%	
Hemangioma	3	100%	3
Hidrosadenite	1	100%	1
Foliculite	1	100%	1
Lipoma	43	93,5%	46
Sinus pilonidalis	15	78,9%	19
Quisto epidérmico/triquilémico	30	68,2%	44
Fibroma	2	50,0%	4
Nevo	15	33,3%	45
Granuloma	1	33,3%	3
Verruga	6	26,1%	23
Quisto sinovial	0	0,0%	3
Higroma	0	0,0%	1
Pólipo	0	0,0%	1
Quisto dermóide	0	0,0%	2
Condiloma	0	0,0%	3
TOTAL	117	58,8%	199

Artigo de Revisão

Quadro III

CORRESPONDÊNCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA		
Diagnóstico Clínico	Diagnóstico Histológico	n
Quisto Epidérmico/Triquilémico	Pilomatrixoma	4
	Granuloma	3
	Dermatofibroma	1
	Abcesso	1
	Schwannoma benigno	1
	Basalioma	1
	Angioleiomioma	1
	Fibrose da derme	1
	Vaso trombosado	1
Lipoma	Mama supranumerária	1
	Prolongamento tecido mamário	1
	Hemangioma cavernoso	1
Nevo Melanocítico	Queratose seborreica	15
	Hemangioma	6
	Dermatofibroma	3
	Verruga vulgar	2
	Basalioma	1
	Angiofibroma	1
	Melanoma maligno nodular	1
Acantose	1	
Sinus Pilonidalis	Quisto epidermóide	4
Verruga/Papiloma Virusal	Queratose seborreica	5
	Adenoma sebáceo	2
	Fibroma mole	3
	Nevo epidérmico verrucoso	1
	Cicatriz	1
	Carcinoma espinhocelular	1
	Nevo melanocítico dérmico	1
	Nevo melanocítico composto	1
	Hemangioma capilar	1
Dermatofibroma	1	
Granuloma	Quisto epidermóide	1
	Nevo melanocítico	1
Quisto Sinovial	Quisto epidermóide	1
	Angiomoma	1
	Inespecífico	1
Fibroma	Lipoma	1
	Nevo dérmico	1
Quisto Dermóide	Dermatofibroma	2
Condiloma	Nevo melanocítico dérmico	3
Pólipo	Dermatofibroma	1
Higroma	Poroma	1
"Quisto"	Inespecífico	2
	Schwannoma benigno	1
"Lesão Labial"	Pseudoquisto mucoide	1
"Formação Cutânea"	Dermatofibroma	1

que são feitas comparações da acuidade diagnóstica entre dermatologistas, médicos de medicina geral e familiar e cirurgiões gerais mostram que esta é bastante superior no 1º grupo em relação aos outros clínicos¹⁻⁷ e dão ênfase à necessidade absoluta de estudo anatomo-patológico das lesões excisadas^{5,8}.

CONCLUSÃO

A excisão das lesões cutâneas justifica um estudo histológico. No caso de dúvida quanto à necessidade de tratamento cirúrgico o doente deve ser referenciado a consulta de Dermatologia.

BIBLIOGRAFIA

- Sellheyer K, Bergfeld WF: A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialities compared with dermatology. *J Am Acad Dermatol* 52: 823-30 (2005).
- Tran H, Chen K, Lim AC, Jabbour J, Shumack S: Assessing diagnostic skill in dermatology: a comparison between general practitioners and dermatologists. *Australas J Dermatol* 46: 230-4 (2005).
- Smith ES, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Leshin B, McMichael A: Characteristics of office-based visits for skin cancer. Dermatologists have more experience than other physicians in managing malignant and premalignant skin conditions. *Dermatol Surg* 24: 981-5 (1998).
- Fleischer AB Jr, Herbert CR, Feldman SR, O'Brien F: Diagnosis of skin diseases by nondermatologists. *Am J Manag Care* 6: 1149-56 (2000).
- Eulderink F: How accurate is the clinical diagnosis in skin tumours removed by the family physician, surgeon or dermatologist? *Ned Tijdschr Geneesk* 138: 1618-22 (1994).
- Morrison A, O'Loughlin S, Powell FC: Suspected skin malignancy: a comparison of diagnoses of family practitioners and dermatologists in 493 patients. *Int J Dermatol* 40: 104-7 (2001).
- Chen SC, Pennie ML, Kolm P, Warshaw EM, Weisberg EL, Brown KM, Ming ME, Weintraub WS: Diagnosing and managing cutaneous pigmented lesions: primary care physicians versus dermatologists. *J Gen Intern Med* 21: 678-82 (2006).
- McWilliam LJ, Knox F, Wilkinson N, Oogarah P: Performance of skin biopsies by general practitioners. *BMJ* 303: 1177-9 (1991).

A CONSULTA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS DO CENTRO DE SAÚDE DA LAPA. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO UTENTE E PADRÃO EPIDEMIOLÓGICO DAS IST

Irene Santo, Jacinta Azevedo, Jorge Cardoso

Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde da Lapa, Lisboa

RESUMO - A Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde da Lapa funciona nos moldes actuais desde 1986 e tem como objectivos a prevenção, diagnóstico e tratamento das infecções sexualmente transmissíveis (IST). O acesso é directo e o atendimento efectuado no próprio dia, com realização de exames complementares de diagnóstico e disponibilização da terapêutica. É dada ênfase ao aconselhamento e informação sobre os modos de transmissão e prevenção das IST e à observação e tratamento dos parceiros sexuais dos doentes observados.

Os autores descrevem e comparam as características sócio-demográficas e os comportamentos sexuais de risco da população utente da Consulta nos períodos 1993 a 1995 e 2005 a 2006 e avaliam as tendências evolutivas das principais IST diagnosticadas desde 1998 a 2006.

Os resultados deste estudo justificam a recomendação da criação de serviços de saúde vocacionados para a prevenção e tratamento das IST/VIH, com acesso facilitado e garantia de confidencialidade, que promovam o atendimento de grupos populacionais específicos (imigrantes, pessoas que praticam a prostituição, homo/bissexuais), nos quais tem sido descrito um aumento da incidência de IST e infecção VIH. A melhoria no acesso ao tratamento das IST constitui um passo fundamental no controlo destas infecções, contribuindo para a redução do risco da transmissão sexual do VIH.

PALAVRAS-CHAVE - Infecções Sexualmente Transmissíveis; Consulta DST Lapa; Epidemiologia das IST.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AT THE STD CLINIC OF CENTRO DE SAÚDE DA LAPA, LISBON

ABSTRACT -The STD Clinic of Centro de Saúde da Lapa, Lisbon, is a free, open access service, which provides STI and HIV screening and care, including free treatment, counselling and partner notification through patient referral. Attendees perceive confidentiality and non-discriminating attitude, so different population groups with specific needs and access barriers to health services (migrants, sex workers, men who have sex with men) come to the clinic.

The authors describe and compare epidemiological characteristics and sexual behaviours of patients attending the STD Clinic in the periods of 1993-1995 and 2005-2006 and evaluate the trends of different STIs through the nine-year period of 1998 to 2006.

Accessible and adequate health care services are needed for marginalized populations with high rates of STIs. Improvements in access to STI treatment are a major step in controlling of STIs and will reduce the risk of sexual transmission of HIV.

KEY-WORDS - Sexually Transmitted Infections; STD Clinic of Lapa; Epidemiology of STIs.

Correspondência:

Dr.ª Irene Santo

Consulta de DST

Centro de Saúde da Lapa

Rua de S. Ciro, 36, 1200-831 Lisboa

Tel. 21 3931259

Fax 21 3930153

E-mail: igsanto@sapo.pt; cralapa@hotmail.com



GEIDST

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) representa um importante problema de Saúde Pública, com um elevado peso sócio-económico, quer pela significativa morbilidade e mortalidade que provocam em indivíduos jovens, quer pelas implicações que podem ter a nível da saúde materno-infantil. As consequências das IST são frequentemente subvalorizadas do ponto de vista clínico e em termos de Saúde Pública e incluem a infertilidade, a gravidez ectópica, malformações fetais e infecções neonatais.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima em cerca de um milhão por dia o número de novos casos de IST, em todo o mundo¹. Na última década tem-se verificado, em muitos países Europeus, um recrudescimento das doenças venéreas bacterianas (gonorreia, sífilis e infecções por *Chlamydia trachomatis*) e um aumento na incidência da infecção VIH, sendo comum a co-infecção IST/VIH^{2,3}. A importância das IST como factor de risco para a aquisição da infecção pelo VIH tem sido reiterada a nível mundial, e torna a população das consultas de DST um grupo a incluir nos programas de vigilância epidemiológica, prevenção e controlo da infecção VIH/SIDA.

A inexistência em Portugal de um programa de vigilância epidemiológica das IST e o recurso limitado a meios laboratoriais diferenciados não permitem um conhecimento fundamentado da incidência destas infecções no nosso país. O sistema de notificação das Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) contempla apenas os casos de sífilis recente e infecção gonocócica⁴ e, a partir de 2006, também os casos de infecção VIH.

A abordagem correcta das infecções sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção VIH/SIDA, deve ter por base a disponibilização de cuidados médicos diferenciados e apoio psico-social, com informação sobre a transmissão e prevenção das IST/VIH^{5,6}. O diagnóstico deve ser rápido, simples e exacto, e o tratamento eficaz e precoce. O rastreio de algumas IST mais frequentes, nomeadamente da infecção por clamídia, sífilis e infecção VIH, deve ser oferecido a todos os indivíduos que recorrem aos serviços de DST. A observação, aconselhamento e tratamento dos parceiros sexuais dos doentes com IST, com o objectivo de interromper a cadeia epidemiológica, deve ser encarado como um complemento do tratamento dos doentes. A notificação pelos serviços dos casos de IST diagnosticadas é uma componente essencial para a criação de um sistema de vigilância epidemiológica das IST⁷.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A primeira consulta de "Moléstias Syphiliticas e Venéreas" foi criada em Portugal no ano de 1897, por *D. Thomaz de Mello Breyner*, no Hospital do Desterro.

Em 1927, o decreto 14.803 criou o Dispensário Central de Higiene Social de Lisboa (DCHSL), cujo primeiro director foi o *Dr. Alfredo Tovar de Lemos*, que se revelou o impulsionador da venereologia portuguesa⁸. O DCHSL, cujos serviços eram gratuitos, dispunha de quatro secções: secção de profilaxia da sífilis; secção de profilaxia anti-venérea; secção de vacinas (varíola e difteria) e serviço de inspecção e profilaxia das doenças venéreas nas "toleradas" (prostitutas registadas).

Após a extinção do Dispensário de Higiene Social de Lisboa em 1980, a "Consulta de Venereologia das Francesinhas" foi integrada no Centro de Saúde da Lapa, continuando a ser assegurada por dermatovenereologistas do Hospital de Curry Cabral e tendo como finalidade o atendimento da população feminina que praticava prostituição.

A partir de Setembro de 1986 a consulta foi reestruturada, passou a designar-se Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Tem como objectivo a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das infecções sexualmente transmissíveis e infecção VIH/SIDA na população masculina e feminina. Desde aquela data funciona como consulta aberta, gratuita, sem área geográfica, sem necessidade de referenciação e com marcação no próprio dia, no início de cada período de consulta. O rigor ético, o respeito pelo sigilo profissional e a não discriminação constituem preocupações constantes dos profissionais que trabalham na consulta.

O impacto da SIDA a nível europeu incutiu uma nova dinâmica à Consulta de DST do Centro de Saúde da Lapa, convidada a participar, a partir de 1988, em várias Acções Concertadas da Comunidade Europeia, no âmbito da investigação epidemiológica e da história natural da infecção VIH e das IST^{9,12}.

Para além da actividade assistencial, a equipa da consulta tem desenvolvido actividades de investigação científica na área das infecções sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção VIH/SIDA. Integra, desde 1992, o Grupo para o Estudo e Investigação das DST (GEIDST), Secção Especializada da SPDV e, desde 2002, participa na rede europeia de vigilância epidemiológica das IST *European Surveillance of Sexually Transmitted Infections* (ESSTI). É responsável por um Projecto/Programa de Intervenção Comunitária dirigido a trabalhadores do sexo cuja actividade decorre na rua e que foi criado em 1993 (Centro de Aconselhamento DROP-IN /

Unidade Móvel), e por um Centro de Aconselhamento e Detecção da Infecção VIH (CAD - Lapa), em funcionamento desde 1998, no Centro de Saúde da Lapa.

A CONSULTA DE DST DO CENTRO DE SAÚDE DA LAPA

Na Consulta de DST efectua-se o aconselhamento/educação para a saúde, com informação sobre a transmissão e prevenção das IST/VIH. A história clínica é complementada com a recolha de elementos epidemiológicos, incluindo eventuais práticas sexuais de risco. Após a observação do doente realiza-se a colheita de produtos biológicos para exames complementares de diagnóstico ou de rastreio das IST e, quando necessário, disponibilizam-se terapêuticas. Por último, motiva-se e “responsabiliza-se” o doente pela referenciação dos seus parceiros sexuais, para que sejam também observados e tratados.

As amostras de produtos biológicos são acondicionadas e armazenadas, segundo os requisitos necessários a cada uma, e são transportadas diariamente para serem processadas nos laboratórios das instituições com as quais a Consulta de DST tem, desde longa data, protocolos de colaboração: o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e o Laboratório Central do Hospital de Curry Cabral.

Acorrem à consulta pessoas com sintomas, procurando um diagnóstico e tratamento, e indivíduos assintomáticos que pretendem efectuar exames de rastreio das IST, porque tiveram práticas sexuais de risco, porque o parceiro sexual tem uma IST, ou porque pretendem iniciar uma nova relação.

A todos, após o consentimento informado, é efectuada o rastreio da infecção VIH com pesquisa de anticorpos pelo método Elisa, da infecção por *Chlamydia trachomatis* (Ct) por PCR da urina ou do exsudado endocervical; a serologia da sífilis com VDRL/RPR com titulação de reaginas e, eventualmente, provas treponémicas (TPHA ou FTA-Abs) e a serologia de hepatite B. O exame ginecológico é complementado pela colheita de exsudados cervical e uretral, para cultura de *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) em meio de Thayer-Martin enriquecido, sendo as placas mantidas a 37°C em anaerobiose, e do exsudado vaginal, para pesquisa de *Candida sp* e *Trichomonas vaginalis* por cultura.

No decorrer da consulta é possível realizar exames directos de exsudados uretrais, cervicais e vaginais, para o diagnóstico de uretrites, cervicites e vulvovaginites.

O diagnóstico de infecção por *Chlamydia tracho-*

omatis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* ou *Candida sp* fundamenta-se no isolamento destes agentes a partir de culturas de exsudados nos meios e nas condições necessárias ao desenvolvimento de cada um.

O diagnóstico clínico de sífilis recente sintomática pode ser confirmado pela pesquisa nas lesões do DNA do *Treponema pallidum* pela técnica do PCR. Nas lesões de herpes genital pode efectuar-se a identificação do vírus herpes simplex (HSV) tipo 1 e 2 por cultura ou PCR.

Nas infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV) o recurso à técnica do PCR permite identificar os vírus de baixo ou alto risco e a biópsia orientada por colposcopia é utilizada para diagnóstico da infecção do colo do útero. Nos casos de úlcera mole venérea o diagnóstico é essencialmente clínico e confirmado pela resposta à terapêutica e pela serologia negativa para a sífilis. O diagnóstico de infecção VIH é confirmado pelo método de Western Blot.

No final da consulta, o doente é esclarecido acerca do diagnóstico, das formas de transmissão da doença e é lembrado da necessidade de referenciar à Consulta o/s seu/s parceiro/s sexual/is.

Os medicamentos são fornecidos pela enfermeira, que administra os tratamentos injectáveis e efectua a colheita de sangue para os exames requisitados.

MOVIMENTO ANUAL DA CONSULTA: 1987 A 2006

No gráfico da Fig. 1 está registado o número total de consultas por ano e o número de doentes que vieram pela primeira vez à consulta. O número de doentes de 1ª vez na consulta aumentou progressivamente a partir de 1993, mantendo-se cerca dos mil por ano desde 2001.

Desde 1991 que a Consulta é mais procurada pelos utentes do sexo masculino do que do sexo feminino, com uma relação homem/mulher entre 1,7 e 2,2 até 1999; a partir de 2000 esta relação situa-se entre 1,3 e 1,5 (Fig. 2).

CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO UTENTE DA CONSULTA: Estudo comparativo dos períodos de 1993 a 1995 e de 2005 a 2006

Ao longo dos anos têm-se verificado modificações nas características sócio-demográficas da população que procura a consulta. Na impossibilidade de caracterizar todos os indivíduos observados desde 1987 a 2006, seleccionámos duas amostras de utentes inscritos pela primeira vez na Consulta de DST em dois períodos

GEIDST

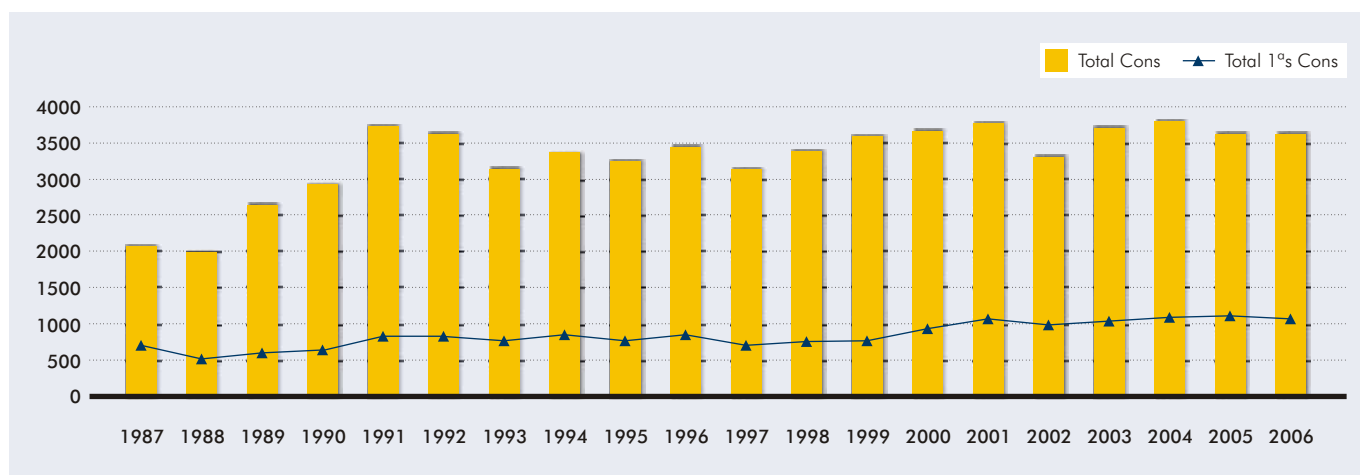


Fig. 1 - N° total de consultas por ano e de doentes inscritos pela primeira vez na consulta

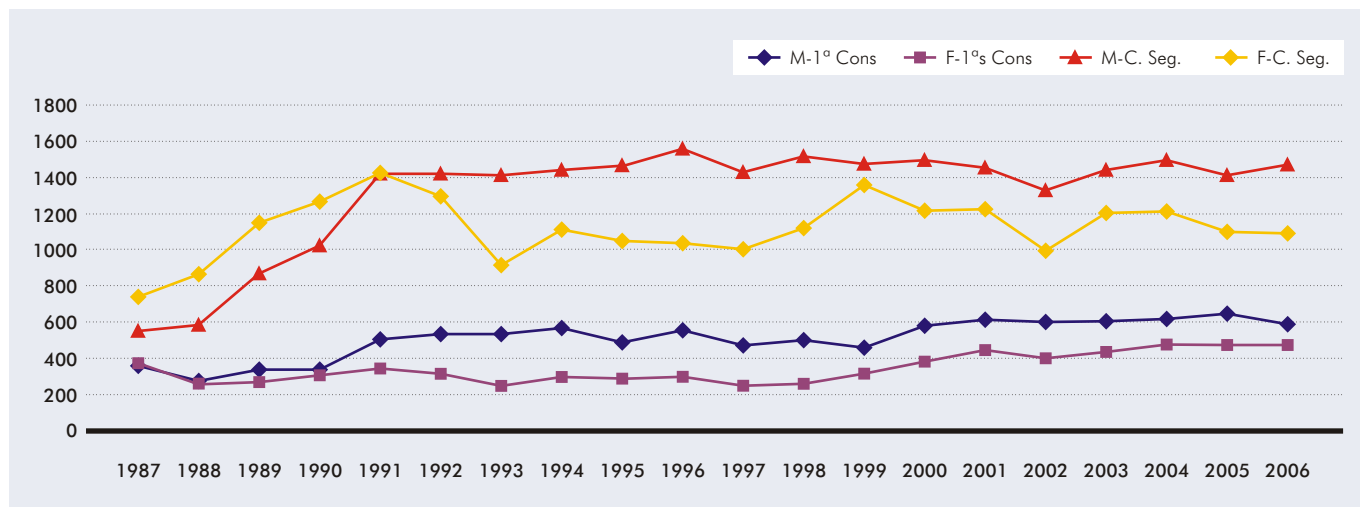


Fig. 2 - N° de consultas por ano e por sexo.

distintos: de Junho de 1993 a Dezembro de 1995 (30 meses), que designamos *amostra A* e de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2006 (24 meses), designada *amostra B* (Quadro I).

A *amostra A* é constituída por 2044 utentes, 1335 homens e 709 mulheres, com uma relação homem/mulher de 1,9; a *amostra B* engloba 2180 indivíduos, 1239 homens e 941 mulheres sendo a relação homem/mulher de 1,3.

Na *amostra A* 52,7% dos 2044 utentes tinham entre 20 e 29 anos, sendo inferior o número de doentes da *amostra B* incluído neste grupo etário, 44,7% dos 2180 que a compõem (Fig. 3).

A percentagem de indivíduos oriundos de países estrangeiros aumentou de 17,6% na *amostra A* para 31,9% na *amostra B*, sobretudo à custa dos utentes nascidos no Brasil e em países da Europa de Leste. No grupo dos estrangeiros estão também os naturais dos países de língua oficial portuguesa (PALOP) cuja percentagem, no entanto, é semelhante nos dois períodos de tempo (13,6% e 12,6%, respectivamente).

No que respeita à escolaridade, as duas amostras apresentam uma diferença acentuada, sendo mais elevado o nível de instrução dos doentes da *amostra B*: 66,1% referiram 12 ou mais anos de escolaridade, enquanto na *amostra A* apenas 24% dos utentes disseram

Quadro I

COMPARAÇÃO DA POPULAÇÃO UTENTE DOS PERÍODOS DE 1993 A 1995 E DE 2005 A 2006

Sexo	1993-1995 (AMOSTRA A)				2005-2006 (AMOSTRA B)			
	M	F	TOTAL	%	M	F	TOTAL	%
	1335	709	2044		1239	941	2180	
Idade								
<= 19	34	51	85	4,2	54	73	127	5,8
20-24	223	163	386	18,9	240	227	467	21,4
25-29	440	251	691	33,8	292	215	507	23,3
30-44	374	159	533	26	444	324	768	35,2
>=45	264	85	349	17,1	209	102	311	14,3
País Nascimento								
Portugal	1101	584	1685	82,4	852	633	1485	68,1
PALOP	184	94	278	13,6	159	115	274	12,6
Brasil	20	13	33	1,6	118	118	236	10,8
Outro	30	18	48	2,4	110	75	185	8,5
Habilitações								
Ens. Básico	798	756	1554	76	428	312	740	33,9
Ens. Sec/Sup	245	245	490	24	811	629	1440	66,1
Orientação sexual								
Homo/Bissexual	57	0	57	4,3	234	13	247	11,3
Heterossexual	1284	709	1993	97,5	1005	928	1933	88,7
Nº Parceiros (6 meses)								
0-1	919	554	1473	72	695	708	1403	64,4
2 a 4	366	38	404	19,8	422	161	583	26,7
>=5	50	117	167	8,2	122	72	194	8,9
Prática Prostituição	6	117	123	6	3	73	76	3,5
Consumo droga EV	26	37	63	3,1	13	41	54	2,5

ter formação secundária ou superior.

Relativamente à orientação sexual, embora a grande maioria dos doentes se identifique como heterossexual (97,5% e 88,7% respectivamente no 1º e no 2º período), a percentagem de homens que referiram sexo com homens (HSH) passou de 4,3% em 1993-1995 para 18,9% em 2005-2006. Neste último período 1,4% das mulheres (13/941) referiram sexo com mulheres.

Questionados acerca do número de parceiros sexuais

nos 6 meses anteriores à consulta, 1473 (72%) doentes da amostra A e 1402 (64,3%) da B referiram apenas um/a parceiro/a; 167 (8,2%) e 195 (8,9%) em cada amostra, respectivamente, referiram 5 ou mais parceiros. Neste grupo estão incluídas 117 (16,5%) mulheres da amostra A e 73 (7,8%) da amostra B, que afirmaram praticar a prostituição. O consumo de drogas por via endovenosa foi referido por apenas por 3,1% e 2,5% dos utentes de cada amostra. Na Fig. 4 está registada para

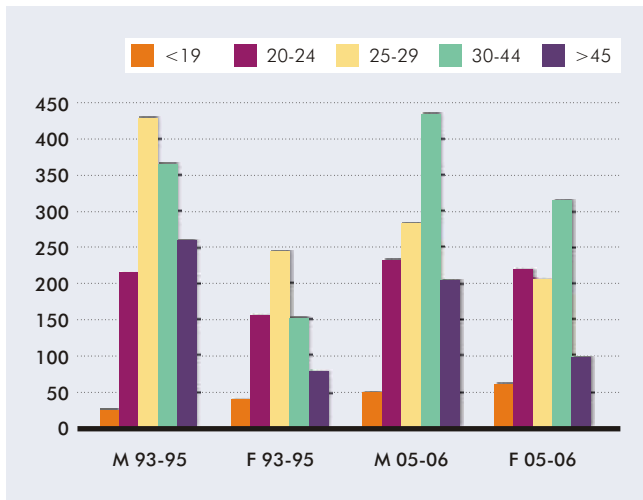


Fig. 3 - Distribuição por grupos etários e sexo nos períodos 1993 a 1995 e 2005 a 2006.

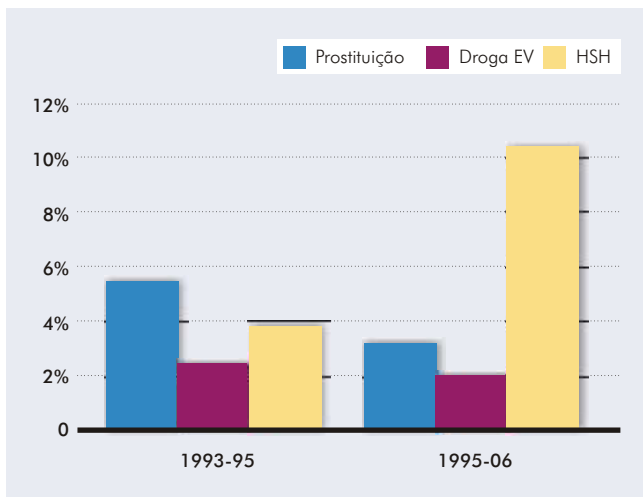


Fig. 4 - Distribuição por "grupos específicos" nos períodos 1993 a 1995 e 2005 a 2006.

cada período a percentagem de utentes que compõem os designados "grupos específicos": mulheres que praticam a prostituição, homens que têm sexo com homens e utilizadores de drogas endovenosas.

PADRÃO EPIDEMIOLÓGICO DAS IST NA CONSULTA

IST diagnosticadas no período de 1998 a 2006

No Quadro II registamos os diagnósticos efectuados

no período entre Janeiro de 1998 e Dezembro de 2006. Os casos de herpes genital e de infecção HPV são registados aquando do diagnóstico inicial na consulta, não sendo contabilizadas as recidivas.

No período em estudo foram efectuadas 32.419 consultas a 13.236 utentes (7666 homens e 5570 mulheres), sendo a relação homem/mulher 1,4, com um número médio de 2,5 consultas/ano por utente.

Foram diagnosticados 4516 episódios de infecções sexualmente transmissíveis, 2633 no sexo masculino e 1883 no sexo feminino. Para além das IST, foram diagnosticadas outras patologias, das quais salientamos, pela sua importância e pelo peso que representa para a consulta, 754 casos de candidíase vulvovaginal, infecção genital feminina que surge frequentemente associada. Sublinha-mos ainda os 47 diagnósticos de neoplasia do colo do útero (5,8 casos/ano), na sua maioria CIN 1 ou CIN 2 associado a infecção HPV.

A infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV), na forma de condilomas acuminados, foi a infecção sexualmente transmissível mais frequente para os dois sexos no conjunto dos anos, totalizando 875 casos. Seguiu-se a infecção por Clamídia, com 597 episódios e em terceiro lugar a infecção VIH, com 543 diagnósticos efectuados na Consulta. Foi efectuado o diagnóstico de sífilis recente em 427 utentes e de herpes genital em 397. A infecção gonocócica foi responsável por 262 episódios, sendo a menos prevalente das seis principais IST. A úlcera mole venérea deixou de ser observada na Consulta a partir de 2002, tendo sido contabilizados 14 casos nos 4 anos precedentes.

Com excepção dos condilomas acuminados, a análise por sexos mostra diferenças na frequência de cada uma das restantes IST. A infecção VIH foi diagnosticada em 5,2% dos 7666 homens e 2,8% das 5570 mulheres que vieram à consulta no período em análise. A sífilis recente foi também mais frequente no sexo masculino (4,4%) do que no sexo feminino (1,6%). Pelo contrário, a *Chlamydia trachomatis* foi mais diagnosticada nas mulheres (5,3%) do que nos homens (4%). No sexo feminino salienta-se ainda a importância da infecção por *Trichomonas vaginalis*, responsável por vaginite em 6% das mulheres, sendo mais frequente do que a Clamídia.

Na Fig. 5 estão registadas as curvas de frequência das IST mais diagnosticadas ao longo dos 9 anos. Salienta-se a descida acentuada das curvas referentes à infecção VIH e sífilis recente entre 1999 e 2001, para subirem nos 2 anos seguintes, revelando o VIH uma relativa estabilidade desde 2004. A sífilis recente passa de 1,8% em 2001 para 2,9% em 2003 e 3,4% em 2006. As curvas da infecção

Quadro II

ESTATÍSTICA NOSOLÓGICA DA CONSULTA DE 1998 A 2006																		
	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1ª consulta no ano	729	427	714	507	849	599	910	678	844	614	845	623	917	714	933	698	925	710
1ª vez na consulta	502	250	458	309	577	373	620	444	597	395	607	435	617	472	644	467	600	473
Total consultas	2009	1379	1928	1666	2065	1589	2071	1670	1919	1387	2040	1636	2104	1694	2053	1574	2066	1569
Diagnósticos																		
Infecção VIH 1	71	17	71	37	37	19	28	10	26	18	40	13	37	16	40	13	42	8
Infecção VIH 2	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	1	-	-	1	-	1	-	-
Sífilis Recente	53	16	49	15	52	21	20	8	26	8	37	6	19	9	31	2	49	6
Infecção Gonocócica	22	2	17	5	17	6	12	5	27	5	27	5	15	7	38	1	47	4
Inf. C. trachomatis	4	9	16	24	18	29	33	38	29	31	36	32	42	34	69	50	56	47
Uretrite Masculina	26	-	19	-	17	-	21	-	17	-	6	-	13	-	31	-	44	0
Cervicite Muco-Purulenta	-	31	-	28	-	10	-	23	-	11	-	10	-	10	-	28	0	30
Tricomoníase	-	25	-	48	-	57	-	47	-	23	-	21	-	30	-	43	0	40
Herpes Genital (1ºdiag)	13	5	23	6	20	7	29	15	29	18	35	24	33	21	35	23	46	25
Úlcera MoleVenérea	7	-	2	-	-	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infecção HPV (1ºdiag)	61	35	52	48	34	41	44	37	51	39	51	40	57	55	75	58	57	40
Molusco contagioso	-	-	-	-	3	1	13	6	2	3	11	5	12	3	12	6	7	5
Pediculose / Escabiose	7	2	3	4	5	1	2	1	-	-	-	-	1	-	7	2	5	0
HBs Ag +	-	-	-	-	3	2	8	1	4	5	6	2	6	4	11	-	5	4
HCV Ac	-	-	-	-	3	5	5	6	6	4	7	2	6	6	2	2	4	1
Sífilis Indeterminada	44	22	19	23	46	17	42	20	22	36	26	8	9	9	19	21	33	11
TOTAL	308	164	271	238	255	218	258	218	243	201	283	168	250	205	370	250	395	221
Diagnósticos IST	472		509		473		476		444		451		455		620		616	
CIN	-	11	-	5	-	4	-	3	-	5	-	2	-	8	-	3	-	6
Candidíase vv	-	50	-	80	-	110	-	116	-	121	-	98	-	63	-	42	-	74

por Clamídia e do herpes genital têm uma tendência de subida ao longo de todo o período, passando a Ct de 1,1% em 1998 para 6,3% em 2006, enquanto o herpes genital sobe de 1,6% para 4,3%. A partir de 2001, também a gonorreia sobe, atingindo 3,1% em 2006.

Estudo comparativo das IST diagnosticadas nos períodos de 1993 a 1995 e 2005 a 2006

Efectua-se o estudo comparativo dos dados relativos aos diagnósticos efectuados nos períodos de 1993 a 1995 e de 2005 a 2006, e registados por sexo no Quadro III.

Foram diagnosticadas infecções sexualmente trans-

missíveis em 847 (41,4%) dos 2044 utentes da já referida amostra A (1993-95) e em 822 (37,7%) dos 2180 da amostra B (2005-06), totalizando, respectivamente, 1115 e 948 episódios de IST.

Comparando o número de casos das seis IST mais frequentes (Fig. 6), verifica-se uma tendência de subida das infecções por *Chlamydia trachomatis*, de 3,9% para 7,9%, e do herpes genital de 2,5% para 4,5%. A infecção VIH. (4,1% e 4,3%) mantém-se estável. A infecção HPV tem uma descida acentuada, de 18,6% para 9,4%, sobretudo no sexo masculino. A sífilis recente passa de 5,6% para 2,6% e a gonorreia de 4% para 2,4%. No sexo feminino as infecções por *Trichomonas vaginalis* descem de 9,7% para 5%.

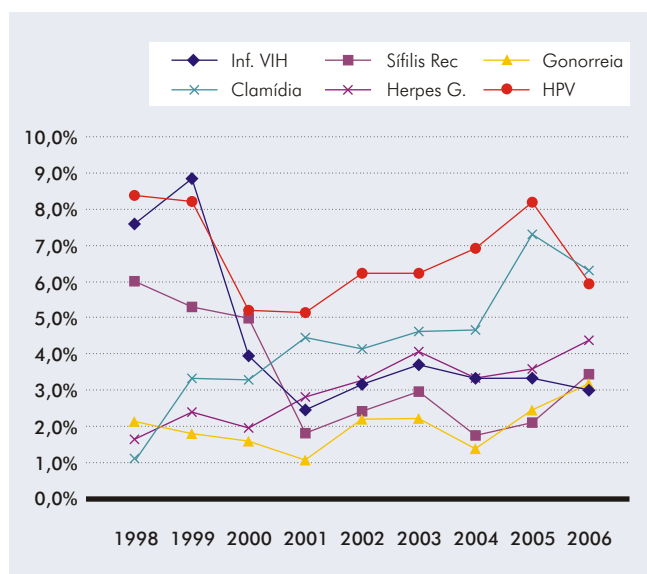


Fig. 5 - Evolução da incidência das IST diagnosticadas na Consulta entre 1998 e 2006.

IST diagnosticadas em grupos populacionais específicos: 2005 e 2006

Analisando os resultados de 2005 e 2006, procu-

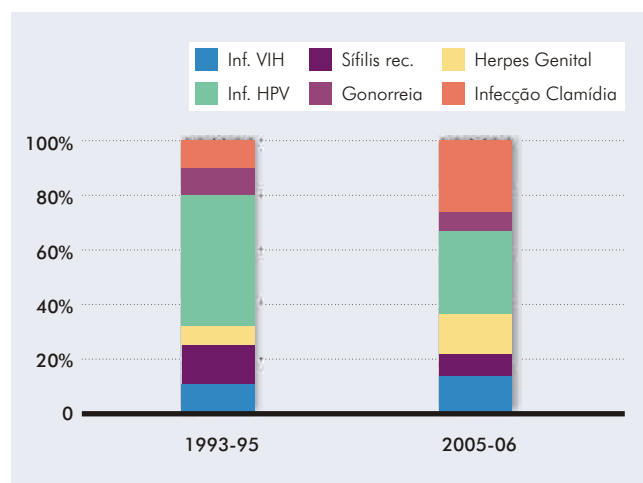


Fig. 6 - Distribuição relativa das IST diagnosticadas nos períodos 1993 a 1995 e 2005 a 2006.

ramos avaliar a importância das IST em dois grupos específicos da população da Consulta, habitualmente referidos como tendo maior risco para a aquisição de infecções sexualmente transmissíveis.

Os diagnósticos referentes à população feminina (Fig. 7) são comparados com os efectuados nas mulheres que

Quadro III

DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DAS IST DIAGNOSTICADAS NOS PERÍODOS 1993 A 1995 E 2005 A 2006

Sexo	1993-1995				2005-2006			
	M n=1335	F n=709	TOTAL n=2044	%	M n=1239	F n=941	TOTAL n=2180	%
Infecção VIH	48	35	83	4,1	72	21	93	4,3
Sífilis recente	78	37	115	5,6	51	5	56	2,6
Sífilis indeterminada	87	46	133	6,5	56	40	96	4,6
Úlcera mole venérea	40	12	52	2,5	0	0	0	0,0
Herpes genital	41	10	51	2,5	56	42	98	4,5
Infecção HPV	272	108	380	18,6	118	88	206	9,4
Gonorreia	49	34	83	4,1	48	5	53	2,4
Infecção por Clamídia	34	46	80	3,9	94	79	173	7,9
Uretrite masculina	47	-	47	3,5	48	-	48	3,9
Cervicite mucopurulenta	-	20	20	2,8	-	40	40	4,3
Tricomoníase	-	69	69	9,7	-	47	47	5,0
Molusco contagioso	-	-	-	-	16	10	26	1,2
Escabiose/Pediculose	1	1	2	0,1	10	2	12	0,6
Nº Episódios	697	418	1115		569	379	948	

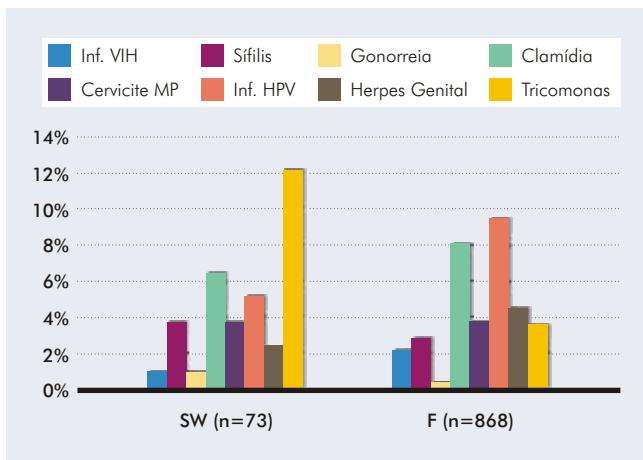


Fig. 7 - Distribuição relativa das IST diagnosticadas no sexo feminino em 2005-2006.

praticam a prostituição (SW - sex workers) e os dados da população heterossexual masculina (Fig. 8) são comparados com os obtidos nos homens que têm sexo com homens (HSH).

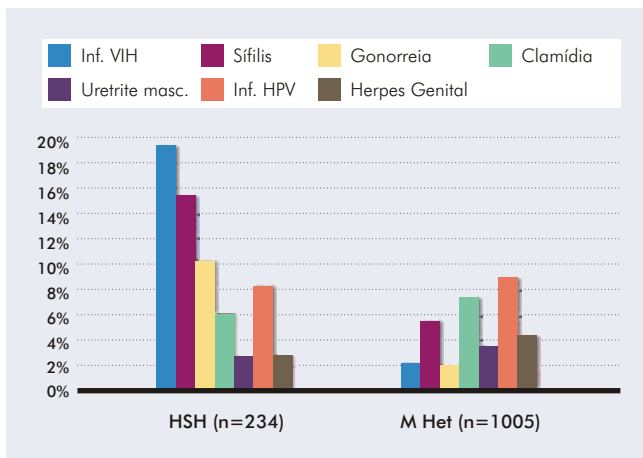


Fig. 8 - Distribuição relativa das IST diagnosticadas no sexo masculino em 2005-2006.

No período em análise, 73 (7,8%) das 941 mulheres observadas referiram praticar a prostituição. A frequência de IST foi ligeiramente mais elevada no grupo das SW (39,7%) do que nas restantes mulheres (36,6%). Acresce o facto de 12 (16,4%) prostitutas terem um diagnóstico prévio de infecção VIH, o que se verificou apenas em 8 (0,9%) das restantes mulheres.

A tricomoníase, a sífilis recente e a gonorreia foram

mais frequentes no grupo das mulheres prostitutas. Das restantes IST é de realçar a infecção HPV, pela diferença nos valores obtidos em cada grupo (5,5% nas SW e 9,7% nas outras) e o facto do VIH ter sido mais diagnosticado na população feminina não prostituta (2,5%) do que nas SW (1,5%).

No que respeita ao estudo comparativo dos HSH com a população heterossexual masculina (Fig. 8) as diferenças são mais marcadas. A frequência de diagnósticos foi de 49,1% e 36,6%, respectivamente, nos HSH e nos heterossexuais. A infecção VIH foi a patologia mais frequente nos homo/bissexuais (19,7%), seguida da sífilis recente (15,8%) e da gonorreia (10,7%), ultrapassando largamente os valores obtidos nos heterossexuais masculinos (VIH 2,5%, sífilis 6,0% e gonorreia 2,3%). A infecção HPV foi a mais frequente na população masculina heterossexual, não havendo diferenças assinaláveis nos dois grupos (9,5% heterossexuais e 9% HSH). Tal como foi referido para as mulheres, também alguns homens tinham um diagnóstico prévio de infecção VIH, com maior peso no grupo dos HSH (9,4%) do que nos restantes (0,9%).

CONCLUSÕES

Os grupos etários são os esperados numa consulta de DST, que é dirigida à população sexualmente activa.

O aumento na consulta de imigrantes oriundos de vários países, sobretudo Brasil e Europa de Leste é um reflexo das mudanças verificadas no nosso país nesta década. Por outro lado, tratando-se de uma consulta aberta, é facilitado o acesso aos imigrantes, incluindo os indocumentados.

A menor procura da Consulta pelas mulheres que praticam a prostituição poderá estar relacionada com a disponibilização, desde 1995, de uma consulta de DST dedicada ao atendimento de mulheres prostitutas, efectuada semanalmente no Centro de Aconselhamento DROP-IN, localizado numa zona tradicional de prostituição feminina da cidade de Lisboa. Por outro lado, é conhecida a elevada presença de estrangeiras no meio prostitucional, que podem estar condicionadas na deslocação aos serviços de saúde por factores ligados à migração clandestina e ao controlo por redes de tráfico.

A atitude de não discriminação e confidencialidade da equipa da Consulta de DST poderá ter influenciado de forma positiva a procura pelos homo/bissexuais, grupo populacional específico no qual tem sido referido, na última década, o aumento de incidência de algumas IST (sífilis, gonorreia, VIH e clamídia, incluindo o



GEIDST

linfgranuloma venéreo).

Embora a infecção HPV seja a IST mais frequente no conjunto dos anos, salienta-se o peso da infecção VIH e das infecções bacterianas (clamídia, sífilis e gonorreia) nos grupos populacionais específicos, mulheres prostitutas e homens que têm sexo com homens.

A elevada prevalência da infecção VIH nos anos 1998 a 2000 poderá estar relacionada com o encaminhamento preferencial, para a Consulta de DST, dos doentes seropositivos rastreados no Centro de Aconselhamento e Detecção do VIH (CAD), a funcionar desde 1998. Os valores encontrados a partir de 2001 têm-se mantido estáveis, entre 2,4 e 3,7%.

As variações encontradas para algumas IST, nomeadamente a tendência de subida do herpes genital e das infecções bacterianas (clamídia, sífilis e gonorreia) estão de acordo com o referido na literatura da especialidade, a partir de 2000, para a região da Europa Ocidental.

Agradecimentos:

A todos os profissionais de saúde que têm colaborado na Consulta de DST do Centro de Saúde da Lapa ao longo dos anos, pela sua disponibilidade e entusiasmo. Graças ao esforço pessoal de todos e, sobretudo, ao trabalho de equipa, tem sido possível manter a qualidade da assistência prestada.

Aos profissionais dos vários laboratórios das instituições com as quais a Consulta de DST tem protocolos de colaboração, em especial o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e o Laboratório Central do Hospital de Curry Cabral.

BIBLIOGRAFIA

1. www.euro.who.int/aids: Trends in sexually transmitted infections and HIV in the European Region, 1980-2005.
2. www.euro.who.int/aids: Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections, 2002.
3. Fenton KA, Lowndes CM: Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 80: 255-63 (2004).
4. www.dgs.pt: Estatísticas de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 1996-2000 e 2001-2005.
5. www.euro.who.int: Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. WHO headquarters 2003.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 55: 1-94 (2006).
7. Lowndes CM, Fenton KA: Surveillance systems for STIs in the European Union: facing a changing epidemiology. *Sex Transm Infect* 80: 264-71 (2004).
8. Lacerda MH, Cardoso J: O Futuro das Doenças Sexualmente Transmissíveis na Dermatologia. *Trab Soc Port Derm Ven* 55(3): 247-51 (1997).
9. European Study Group: European Community Concerted Action on HIV seroprevalence among sexually transmitted disease patients in 18 European sentinel networks. *AIDS* 7: 393-400 (1993).
10. European Working Group on HIV infection in female prostitutes: HIV infection in European female sex-workers: epidemiological link with use of petroleum based lubricants. *AIDS* 7: 401-8 (1993).
11. Batter V: and the European Study Group: Trends in HIV seroprevalence among patients with sexually transmitted diseases in 17 European sentinel networks, 1990-1996. *AIDS* 14: 871-80 (2000).
12. Mak RP, EUROPAP: European Intervention Projects AIDS/HIV Prevention Prostitutes. Gent, Academia Press, 1996.

ERITEMA DISCRÓMICO PERSTANS

Margarida Dias¹, Francisco de Miranda¹, Manuela Faria Maya²
Serviços de ¹Dermatologia e ²Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,
Hospital de Egas Moniz, Lisboa

RESUMO - O eritema discrómico perstans ou *ashy dermatosis* é uma dermatose crónica caracterizada por máculas hiperpigmentadas de dimensões variadas, localizadas no tronco, face e extremidades. A sua etiologia permanece desconhecida. Os autores discutem uma possível ligação a prova epicutânea positiva à parafenilenodiamina.

PALAVRAS-CHAVE - Eritema discrómico perstans; *Ashy dermatosis*; Dermatose cinzenta.

ERYTEMA DYSCHROMICUM PERSTANS

ABSTRACT - *Erythema dyschromicum perstans* or *ashy dermatosis* is a chronic skin disorder characterized by hyperpigmented maculas of various sizes on the trunk, face and extremities. Although the exact cause of it remains unknown we discuss its possible relation to paraphenylenediamine.

KEY-WORDS - *Erythema dyschromicum perstans*; *Ashy dermatosis*; *Dermatosis cinicienta*.

Correspondência:

Dr.ª Margarida Dias
Serviço de Dermatologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Hospital de Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa
Tel. : 213650375

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O eritema discrómico perstans foi descrito pela primeira vez em 1957 por *Ramirez* com a designação de “dermatosis cenicienta”. É uma dermatose caracterizada por máculas hiperpigmentadas de coloração acinzentada, assintomática e lentamente progressiva. Atinge ambos os sexos, sem predileção por grupo etário e não se encontra associada a qualquer manifestação interna^{1,2}. A sua incidência é mais elevada nas peles mais pigmentadas³.

Descrevemos um caso de eritema discrómico perstans e discutimos a possível ligação entre a dermatose e a sensibilidade cutânea à parafenilenodiamina.

CASO CLÍNICO

Em 2000, um doente do sexo masculino, raça caucasiana, fototipo IV, recorreu à nossa consulta de dermatologia por máculas pigmentadas assintomáticas

com cerca dois anos de evolução. A observação clínica mostrava múltiplas máculas com limites irregulares de coloração cinzento-azulada que se estendiam perifericamente tornando-se confluentes em toalha, localizadas nas axilas, pescoço, área da cintura, tronco e virilhas. As lesões mais recentes tinham coloração eritematosa que gradualmente evoluía para a coloração descrita acima. As mucosas não estavam envolvidas (Figs. 1 e 2). Desde há cinco anos o doente trabalhava na indústria gráfica, manipulando tintas nos processos finais de produção. Esporadicamente ingeria AINE (piroxicam) por lombalgias, mas as lesões continuaram a progredir em número e tamanho após a suspensão daquele medicamento.

Os exames laboratoriais efectuados (rotinas, imunologia, serologia para HIV, hepatite B e hepatite C) foram normais ou negativos.

O exame histológico de biopsia cutânea mostrou: degeneração focal da camada basal, incontínência pigmentar proeminente e um infiltrado inflamatório discreto com um padrão liquenóide (Figs. 3 e 4). O



Fig. 1 - Máculas cinzento-azuladas de limites irregulares nas axilas, pescoço e hiperpigmentação no tronco.



Fig. 2 - Máculas acinzentadas na axila direita.

estudo em microscopia electrónica mostrou macrófagos contendo grânulos de melanina na derme superior com distribuição perivascular.

Foram efectuadas provas epicutâneas com a série standard recomendada pelo GPDC, série do vestuário, série de tintas e as tintas usadas pelo doente no seu local de trabalho, cujos resultados foram positivos à parafenilendiamina (PPDA), mistura de caínas, n-isopropil-n-fenil-p-fenilendiamina (IPPD), timerosal, diaminodifenilmetano, benzocaína, dibucaína e à tinta azul de impressão trazida pelo doente. As provas fotoepicutâneas foram negativas e os fototestes mostraram valores normais para o fototipo do doente.

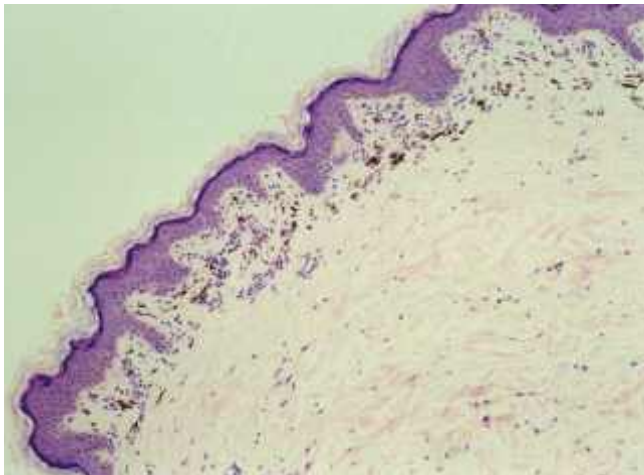


Fig. 3 - Moderado infiltrado inflamatório liquenóide e incontinência pigmentar proeminente (H&E; 100x).

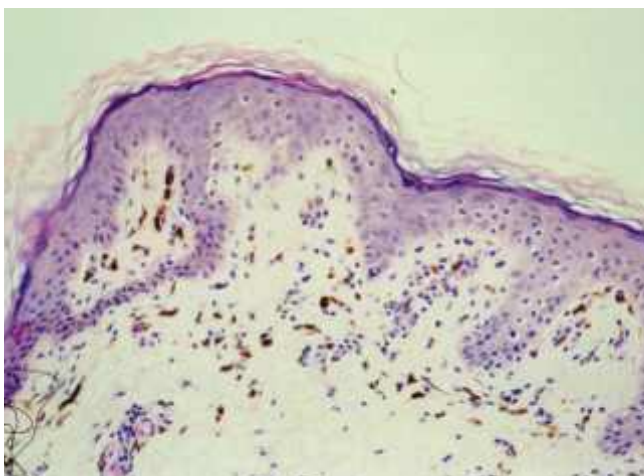


Fig. 4 - Vacuolização discreta da camada basal (H&E; 200x)

DISCUSSÃO

A presença de máculas hiperpigmentadas assintomáticas associadas a aspectos histológicos de degeneração das células basais, infiltrado inflamatório e marcada incontinência pigmentar permitem o diagnóstico de eritema discrômico perstans ou “ashy dermatosis” no nosso doente. Os achados histológicos, embora não específicos, mostram um moderado infiltrado linfocitário perivascular localizado na derme superior, incontinência pigmentar associada a melanofagocitose dérmica e vacuolização da membrana basal. Corpos de Civatte também podem estar presentes⁴.

Alguns autores consideram o eritema discrômico perstans e o líquen plano como variantes da mesma doença, partilhando aspectos clínicos e histopatológicos^{5,6,7}. A etiologia da doença é desconhecida. Na maioria dos casos não se encontra associada a qualquer ingestão, inalação ou substância contactante⁸. Por vezes, tem sido associada a alterações imunológicas^{9,10} ou ambientais como no caso descrito de um canalizador com reacção alérgica positiva ao cloreto de cobalto¹¹. *Bhutani* sugeriu como possível factor desencadeante o contacto com a parafenilendiamina¹². O nosso doente tinha uma reacção positiva à tinta de impressão azul e à PPDA. A PPDA é uma amina aromática usada nos corantes capilares, corantes de couro, tintas de impressão, produtos usados em fotografia, fax, filmes de RX e litografia. É um potente alergeno de contacto em cabeleireiras e outras profissões¹³. As reacções liquenóides a produtos com PPDA são raras e a ocorrência de lesões à distância podem ser explicadas pela absorção percutânea de PPDA¹⁴.

O nosso doente começou a trabalhar na indústria gráfica 3 anos antes do início da dermatose e nunca usou tintas capilares. Além da reacção positiva ao PPDA, os testes efectuados mostraram reacção positiva à tinta de impressão de cor azul. As tintas de impressão são compostas de diferentes pigmentos dispersos num veículo associado a vários aditivos. Não nos foi possível obter do fabricante da tinta a sua composição química ou a informação da existência nela de PPDA ou de diaminodifenilmetano, motivo pelo qual não podemos estabelecer uma relação de causa efeito com a dermatose. Algumas das outras reacções positivas podem reflectir reacção cruzada entre a PPDA e outros compostos do grupo “para”.

As várias terapêuticas utilizadas no tratamento do eritema discrômico perstans têm sido pouco ou nada eficazes^{2,8,15}. A clofazimina parece ter efeitos benéficos devido não só à associação de um mecanismo anti-

Caso Clínico

inflamatório e imunomodulador, mas também a um efeito de camuflagem das lesões ao produzir uma coloração mais uniforme da pele¹⁶. O nosso doente foi informado da natureza benigna da sua dermatose e recusou qualquer terapêutica. Iniciou funções administrativas no escritório da tipografia e as suas lesões mostraram-se estacionárias.

BIBLIOGRAFIA

- Ramirez CO: The ashy dermatosis (erythema dyschromicum perstans): Epidemiological study and report of 139 cases. *Cutis* 3: 244-7 (1967).
- Tschen JA, Tschen EA, Mc Gavran MH: Erythema dyschromicum perstans. *J Am Acad Dermatol* 2: 295-302 (1980).
- Bhutani LK, Bedi TR, Pandhi RK, Nayak NC: Lichen planus pigmentosus. *Dermatologica* 149: 43-50 (1974).
- Person JR, Rogers RS: Ashy dermatosis. An apoptotic disease? *Arch Dermatol* 117: 701-4 (1981).
- Naidorf KF, Cohen SR: Erythema dyschromicum perstans and lichen planus. *Arch Dermatol* 118: 683-5 (1982).
- Miyagawa S, Komatsu M, Ocuchi T, Shirai T, Sakamoto K: Erythema dyschromicum perstans. Immunopathologic studies. *J Am Acad Dermatol* 20: 882-6 (1989).
- Berger RS, Hayes TJ, Dixon SL: Erythema dyschromicum perstans and lichen planus: are they related? *J Am Acad Dermatol* 21: 438-42 (1989).
- Novick NL, Phelps R: Erythema dyschromicum perstans. *Int J Dermatol* 24: 630-3 (1985).
- Molinero J, Vilata JJ, Nagore E, Obón L, Grau C, Aliaga A: Ashy dermatosis in an HIV antibody-positive patient. *Acta Derm Venereol* 80: 78-9 (2000).
- Urano-Suehisa S, Tagami H, Iwatsuki K: Unilateral ashy dermatosis occurring in a child. *Arch Dermatol* 120: 1491-3 (1984).
- Zenorola P, Bisceglia M, Lomuto M: Ashy dermatosis associated with cobalt allergy. *Contact Dermatitis* 31: 53-4 (1994).
- Bhutani LK: Ashy dermatosis or lichen planus pigmentosus: What is in a name? *Arch Dermatol* 122: 133 (1986).
- Armstrong DKB, Jones AB, Smith HR, Ross JS, White IR, Rycroft RJG, Mc Fadden JP: Occupational sensitization to p-phenylenediamine: A 17-year review. *Contact dermatitis* 41: 348-9 (1999).
- Sharma VK, Mandal SK, Sethuraman G, Bakshi NA: Para-phenylenediamine-induced lichenoid eruptions. *Contact Dermatitis*; 41: 40-1 (1999).
- Martins A, Lopes MJ; Rodrigues JC: Eritema discrómico perstans (Ashy dermatosis). A propósito de um caso clínico. *Trab Soc Port Dermatol Vereol* 64 (1): 71-5 (2006).
- Piquero-Martin J, Pérez-Alfonso R, Abrusci V, Briceño L, Gross A, Mosca W, Tapia F, Convit J: Clinical trial with clofazimine for treating erythema dyschromicum perstans. *Int J Dermatol* 28: 198-200 (1989).

EXPRESSÃO ATÍPICA DA DOENÇA DE BEHÇET

J. Goulão, M. Capitão-Mor, F. Menezes Brandão
Serviço de Dermatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO - A doença de Behçet é uma doença crónica multissistémica, de etiologia desconhecida, cujo diagnóstico clínico pode ser difícil por não haver nenhum sintoma ou marcador analítico patognomónico. O diagnóstico baseia-se nos critérios do "International Study Group" (ISG).

Descrevemos o caso de uma doente jovem, do sexo feminino, cujo quadro clínico preenche os critérios de diagnóstico de DB, à excepção da sua instalação súbita.

PALAVRAS-CHAVE - Doença de Behçet; Doença inflamatória intestinal.

BEHÇET'S DISEASE WITH ATYPICAL ONSET

ABSTRACT - Behçet's disease (BD) is a chronic multisystemic disease with unknown aetiology. There are no pathognomonic symptoms or laboratory markers for the diagnosis¹, which has to be based on the criteria of the International Study Group (ISG)².

We report a case of a young woman with clinical criteria of BD, except for its acute onset.

KEY-WORDS - Behçet's disease; Inflammatory bowel disease.

Correspondência:

Dr. João Goulão
Serviço de Dermatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951 Almada
Tel: 212942141
Fax: 212957004
E-mail: joaogoulao@hotmail.com

Caso Clínico

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 25 anos de idade, que inicia, 5 dias antes do internamento, quadro clínico caracterizado por úlceras aftosas, muito dolorosas, da mucosa oral, vulvar e anal, pápulo-pústulas dispersas pelo tegumento e episódios de diarreia sem sangue. Perante este quadro, recorreu ao Serviço de Urgência, tendo ficado internada. A doente não referia queixas oftalmológicas, dores abdominais ou artralgias. À observação encontrava-se febril (39°C), muito prostrada e queixosa, com afta no 1/3 externo do lábio superior (Fig. 1) e com ulceração profunda, de bordos escavados e irregulares que atingia toda a metade inferior do pequeno lábio esquerdo da vulva (Fig. 2). Em todo o tegumento tinha papulo-pústulas dispersas, com maior densidade nas axilas e pernas (Fig. 3).



Fig. 1 - Afta no 1/3 externo do lábio superior.



Fig. 2 - Ulceração profunda na metade inferior do pequeno lábio esquerdo da vulva.

O hemograma estava normal, sem leucocitose e neutrofilia, bem como os outros parâmetros analíticos.

A observação por anoscopia revelou a existência de úlceras anais. Devido ao quadro intensamente doloroso, que não permitiu nesta fase outro tipo de exames endoscópicos mais invasivos, decidiu-se iniciar terapêutica com prednisolona 60mg/dia, *p. os*, colchicina 2mg/dia, mesalozina supositórios e Ultraproct® pomada. No 3º dia de internamento verificou-se necrose de toda a metade inferior do pequeno lábio esquerdo (Fig. 4).

Quadro laboratorial irrelevante.

As lesões de pseudofoliculite desapareceram no fim da 1ª semana de internamento. Após melhoria sintomatológica, por volta da 2ª semana de internamento, foi feita rectossigmoidoscopia que revelou a existência de úlcera anal posterior e hemorróidas internas. O quadro clínico evoluiu favoravelmente e a doente teve alta no



Fig. 3 - Papulo-pústulas dispersas pelo tegumento.



Fig. 4 - Necrose da metade inferior do pequeno lábio esquerdo, ao 3º dia de internamento.

24º dia de internamento, sem aftas orais, e ulceração vulvar praticamente reepitelizada. Reduziu-se a corticoterapia para 50mg/dia e manteve-se o restante tratamento. Em ambulatório, por volta do 3º mês após alta clínica, realizou colonoscopia que não evidenciou qualquer tipo de lesões específicas, encontrando-se, actualmente, a doente sem queixas, sem recorrência de úlceras e medicada com prednisolona (40mg/dia) e colchicina (1mg/dia).

DISCUSSÃO

Hipócrates fez a 1ª descrição sintomatológica desta doença no Sec.V, dc. Em 1908, *Bluthe*, reconhece a tríade de irite, úlceras mucocutâneas e genitais. Em 1936, *Behçet*, publica o caso de um doente com doença

ocular, úlceras genitais e orais, ficando a doença conhecida por doença de Behçet (DB)².

Trata-se de uma doença crónica multissistémica, que se comporta de modo errático, com surtos de exacerbação intervalados por períodos de remissão. A etiologia permanece desconhecida. Dados epidemiológicos sugerem que factores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da doença.

A patogénese envolve processos de natureza vascular e respostas auto-imunes. Os neutrófilos e complexos imunes circulantes parecem ser os responsáveis das lesões mucocutâneas que, histologicamente, se caracterizam por reacção vascular neutrofílica ou mesmo vasculite leucocitoclásica².

Afecta sobretudo o adulto jovem com um pico de incidência entre os 20 e 35 anos de idade² e é mais frequente nos países mediterrânicos (*i.e.* Turquia) e Japão.

O prognóstico depende dos órgãos atingidos e do sexo, estando o sexo masculino associado a uma maior incidência de envolvimento sistémico e evolução clínica mais grave³.

O diagnóstico baseia-se nos critérios do "International Study Group" (ISG)², em que a história de aftas orais é determinante para o diagnóstico e para além deste critério são precisos mais dois dos seguintes: úlcera genital, lesões cutâneas, oculares e "teste de picada" positivo.

O diagnóstico diferencial de DB e doença de Crohn (DC) não é linear, ambas podem acompanhar-se de sintomatologia geral, gastrointestinal, ulcerações cutâneas perianais (especialmente na DC) e oro-genitais (sobretudo na DB) e outras manifestações dermatológicas inespecíficas, pelo que alguns autores sugerem que a DB faz parte do espectro da doença inflamatória intestinal^{4,5}.

No caso presente a instalação abrupta do quadro e a existência de sintomatologia gastrointestinal suscita a discussão diagnóstica entre as 2 entidades. Contudo, a existência de aftas orais e ulcerações genitais, associadas a outras lesões dermatológicas, bem como a ausência endoscópica de lesões intestinais (embora a observação tenha sido efectuada com o doente já sob tratamento), é mais sugestivo de DB, apesar do seu início súbito pouco comum.

BIBLIOGRAFIA

1. Rhee S-H, Kim Y-B, Lee E-S et al.: Comparison of Behçet's disease and recurrent aphthous ulcer according to characteristics of gastrointestinal symptoms. J

Caso Clínico

- Korean Med Sci 20: 971-6 (2005).
2. Moschella S L: Neutrophilic Dermatoses - Behçet's disease *In* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1st ed., Mosby, 2003, pp 418-421.
 3. Tursen U, Gurler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 42: 346-51 (2003).
 4. Yim CW, White RH: Behçet's syndrome in a family with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 145: 1047-50 (1985).
 5. Tolia V, Abdullah A, Thirumoorthi MC et al.: A case of Behçet's disease with intestinal involvement due to Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 84: 322-5 (1989).

DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN CUTÂNEA

Carolina Gouveia, R. Oliveira Soares, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes
Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO - Os autores relatam o caso de mulher de 49 anos de idade que recorreu a consulta de Dermatologia por pequenas pápulas eritemato-rosadas, rodeadas por telangiectasias, localizadas na face, com 1 ano de evolução. Colocada a hipótese diagnóstica de rosácea, iniciou metronidazol tópico. Em consulta realizada um mês mais tarde, constatou-se aumento do número e da dimensão das pápulas e nódulos hemisféricos, eritemato-rosados, disseminados pela face. A doente negava febre, astenia, perda de peso ou outros sintomas constitucionais e mantinha um bom estado geral e de nutrição. O restante exame objectivo não revelava outras alterações.

Efectuou-se biópsia de uma pápula. O estudo complementar que incluiu avaliação analítica, radiografia de tórax, TAC da cabeça, pescoço e tórax, e ecografia abdominal e pélvica excluiu envolvimento de outros órgãos. O exame histopatológico e imunohistoquímico (histiócitos que marcavam com proteína S100) satisfizeram critérios diagnósticos de doença de Rosai-Dorfman cutânea.

A doença de Rosai-Dorfman ou histiocitose sinusal com linfadenopatia é uma forma rara de histiocitose cuja característica clínica mais importante consiste na presença de linfadenopatias cervicais múltiplas, volumosas. Qualquer cadeia ganglionar pode ser atingida e a doença pode ter localização extra-ganglionar, nomeadamente na pele. A forma exclusivamente cutânea é rara e com manifestação clínica muito variada, o que dificulta o diagnóstico. Embora benigna e geralmente auto-limitada, pode ter curso arrastado e carácter agressivo. Têm sido descritas várias modalidades terapêuticas, com eficácia variável. Os autores optaram pela destruição das lesões por laser de CO₂, com melhoria. A propósito do caso apresentado, é feita breve revisão da literatura.

PALAVRAS-CHAVE - Doença de Rosai-Dorfman cutânea; Histiocitose sinusal com linfadenopatia; Laser de dióxido de carbono.

CUTANEOUS ROSAI-DORFMAN DISEASE

ABSTRACT - A 49-year-old female patient complained for 1 year of small erythematous papules surrounded by telangiectases on her face. With a diagnosis of rosacea she initiated topical metronidazole. A month later bigger papules and dome-shaped nodules scattered over the face, especially over cheeks and nose were observed. She denied recent weight loss, fatigue or fever. The remaining physical examination was unremarkable.

A biopsy of a papule was performed. A systemic workout including laboratory tests, head, neck and chest computed tomographic scans and abdominal and pelvic ultrasound scans showed no involvement of other organs. Histology and immunohistochemical studies (histiocytes that stained positively for S100 protein) satisfied diagnostic criteria for cutaneous Rosai-Dorfman disease.

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML) is a histiocytosis that usually presents with multiple, massive, cervical lymphadenopathy. Any nodal site may be involved and the disease may involve extranodal sites, namely the skin. A purely cutaneous form is rare and has variable clinical appearance, which accounts for the difficulty of the diagnosis. The disease is frequently benign and self-limited; the course may be protracted and occasionally aggressive. Several therapeutical agents have been used, with varying degrees of success. The authors chose CO₂ laser therapy, with improvement.

A short literature review of Rosai-Dorfman disease is performed.

KEY-WORDS - Cutaneous Rosai-Dorfman disease; Sinus histiocytosis with lymphadenopathy; Carbon dioxide laser.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Carolina Gouveia

Clínica Universitária de Dermatologia

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 Lisboa

Tel: 217805197/217961577

Fax: 217954447

Email: carolinafgouveia@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Rosai-Dorfman ou histiocitose sinusal com linfadenopatia é forma rara de histiocitose cuja característica clínica mais importante consiste em linfadenopatia cervical volumosas múltipla, bilateral¹. É frequentemente acompanhada por febre, suores nocturnos, leucocitose neutrofílica, elevação da velocidade de sedimentação e hiperglobulinémia policlonal². A doença foi descrita inicialmente por *Destombes* em 1965³ mas entendida como entidade distinta em 1969 por *Rosai e Dorfman*^{1,3}. Qualquer cadeia ganglionar pode ser atingida e a doença pode ter localização extraganglionar, nomeadamente na pele, vias respiratórias superiores, órbita, esqueleto ou testículo².

A forma puramente cutânea foi descrita pela primeira vez em 1978³; é rara (cerca de 3% dos casos)⁴ e com manifestação clínica muito variada, o que dificulta o diagnóstico⁵. Benigna e geralmente auto-limitada, pode ter curso arrastado e carácter agressivo, com compromisso estético significativo⁶.

CASO CLÍNICO

Os autores relatam o caso de mulher de 49 anos de idade que recorreu à consulta de Dermatologia do Hospital de Santa Maria em Setembro de 2006 por pápulas eritemato-rosadas de pequenas dimensões, rodeadas por telangiectasias, na face (preferencialmente região malar), assintomáticas, com 1 ano de evolução. Dos antecedentes pessoais salientava-se hipertensão arterial, hipercolesterolémia e adenopatia cervical direita de 1,5cm de diâmetro, indolor, com 3 meses de evolução, em investigação pelo médico de família, que tinha solicitado realização de citologia aspirativa. A doente negava febre, astenia, perda de peso ou outros sintomas constitucionais e tinha um bom estado geral e de nutrição. Colocada a hipótese diagnóstica de rosácea, iniciou metronidazol tópico.

Em consulta realizada 1 mês mais tarde, constatou-se aumento do número e da dimensão das lesões, que constituíam pápulas e nódulos hemisféricos, eritemato-rosados, de superfície lisa e brilhante e consistência firme, disseminados pela face, ocupando preferencialmente as regiões malar e pirâmide nasal (Fig. 1). A doente conservava bom estado geral e mantinha-se assintomática; a adenopatia cervical já não era palpável e o restante exame objectivo não revelava outras alterações, nomeadamente adenopatias ou organomegalias.

Foi submetida a biópsia de duas pápulas e a estudo complementar que incluiu avaliação analítica (hemograma, bioquímica, coagulação, velocidade de



Fig. 1a - Pápulas e nódulos hemisféricos, eritemato-rosados, de superfície lisa e brilhante, ocupando preferencialmente as regiões malares e pirâmide nasal.



Fig. 1b - Pormenor das lesões cutâneas.

sedimentação eritrocitária, imuno-electroforese, anticorpos antinucleares, anticorpos anti-DNA_{ds} enzima de conversão da angiotensina) e imagiológica (radiografia de tórax, tomografia axial computadorizada (TAC) da cabeça, pescoço e tórax, e ecografia abdominal e pélvica). Analiticamente salientava-se aumento da velocidade de sedimentação (56mm/1^a hora) e títulos de IgG positivos para os vírus herpes simplex 1 e 2 e Epstein-Barr. Os exames imagiológicos excluíram envolvimento de outros órgãos. A citologia aspirativa da linfadenopatia cervical, realizada anteriormente, revelou "infiltrado inflamatório misto, inespecífico, compatível com linfadenite reactiva".

O exame histopatológico mostrou infiltrado granulomatoso na derme (que em pequena ampliação esboça aspecto nodular) (Fig. 2), constituído por histiócitos de grandes dimensões, células histiocitoides e número variável de linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Foi possível visualizar algumas imagens sugestivas de emperipolesis, que designa a presença de leucócitos intactos no citoplasma dos histiócitos (Fig. 3). Não se observou qualquer imagem de atipia celular. A marcação imunohistoquímica evidenciou histiócitos que coravam positivamente para a proteína S100 (Fig. 4).

Os aspectos clínicos, histológicos e imunohistoquímicos satisfaziam critérios diagnósticos de doença de Rosai-Dorfman cutânea.

No caso apresentado, dado o compromisso psicológico importante, optou-se pela destruição das lesões por laser de CO₂, com melhoria parcial, como se pode constatar pelas imagens obtidas quatro semanas após terapêutica (Fig. 5).

A doente continua a ser seguida em consulta de Dermatologia, tendo sido submetida a terapêutica adicional

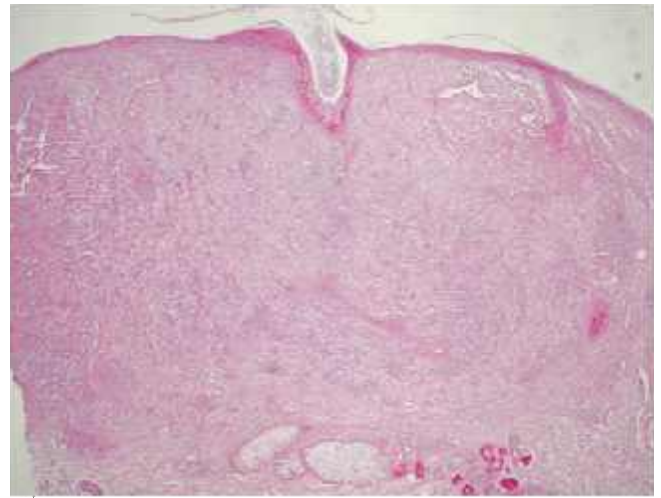


Fig. 2 - Infiltrado granulomatoso ocupando a derme, de aspecto nodular em pequena ampliação (H&E).

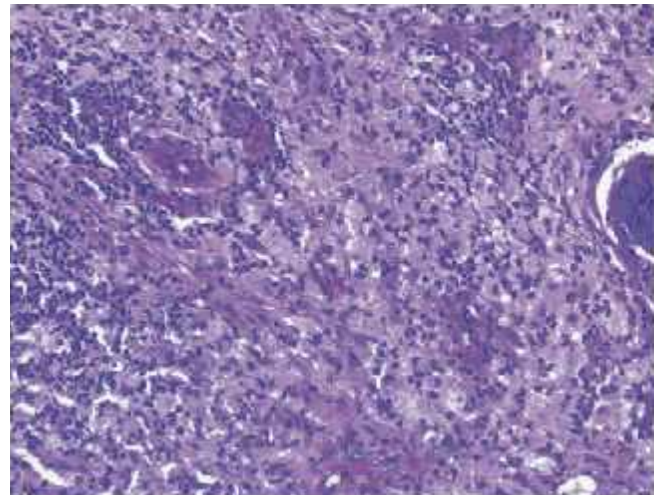


Fig. 3 - Histiocitos grandes, de citoplasma claro, vacuolado e limites mal definidos; linfócitos no interior do citoplasma de histiocitos (emperilopiose); fibrose moderada (H&E).

com laser de CO₂, com vista à melhoria completa da dermatose.

DISCUSSÃO

Histiocitose sinusal com linfadenopatia (doença de Rosai-Dorfman) é proliferação histiocitária rara, geralmente benigna que se caracteriza por linfadenopatia cervical volumosa, bilateral, em regra assintomática. No

Caso Clínico

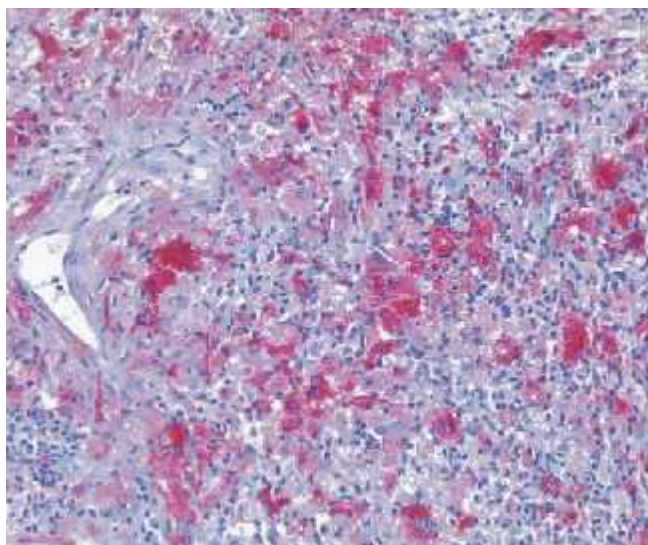


Fig. 4 - Estudo imunohistoquímico: os histiocitos marcam com a proteína S100.

entanto, pode ser unilateral, qualquer cadeia ganglionar pode estar envolvida e têm sido descritos casos de localização exclusivamente extra-ganglionar¹. Esta histiocitose, de distribuição geográfica ubiqüitária, atinge com maior frequência crianças e adultos jovens, nas duas primeiras décadas de vida. É rara em asiáticos. A prevalência é ligeiramente maior nos indivíduos de sexo masculino, com uma proporção masculino:feminino de 1,4:1².

A etiopatogenia é desconhecida, embora se coloque a hipótese de resultar de perturbação da imunidade celular ou de uma resposta inadequada a agente infeccioso, nomeadamente viral (vírus herpes simplex, herpes 6 e 8, vírus Epstein-Barr)². No entanto, estudos de hibridização *in situ* não têm sido capazes de demonstrar, de forma consistente, a presença daqueles vírus em todas as lesões ganglionares. Atendendo a que o vírus herpes 6 é frequentemente encontrado em diferentes doenças reactivas ou infecciosas do tecido linfóide, a associação a este agente parece ser não causal¹. A



Fig. 5a - Fotografia tirada 4 semanas após primeira sessão com laser CO2: melhoria parcial.



Fig. 5b - Pormenor das lesões, 4 semanas após primeira sessão com laser CO2: melhoria parcial.

positividade IgG para o s vírus herpes simplex 1 e 2 e Epstein-Barr no caso descrito mais não faz do que reforçar a inespecificidade daquela associação.

Clinicamente, a presença de linfadenopatia cervical volumosa é o achado mais frequente (87%), seguindo-se, por ordem decrescente, a adenopatia axilar (24%), inguinal, mediastínica e outras (segundo *Juan Rosai*, comunicação pessoal). Ocorre febre em 68% dos casos; podem existir outras manifestações sistêmicas como perda ponderal (9%), mal-estar (4%) e suores nocturnos (2%). Os doentes conservam, em regra, bom estado geral. Pelo menos 40% dos indivíduos afectados tem doença extra-ganglionar^{1,3,7}. As áreas mais frequentemente envolvidas são pele (10%) e tecidos moles, vias respiratórias altas, pálpebras, órbitas, sistema nervoso central (SNC), glândulas salivares *major*, ossos, pulmão e testículos. Praticamente qualquer órgão pode ser atingido. As lesões ósseas são habitualmente multicêntricas, líticas, com características semelhantes às da histiocitose X (*Juan Rosai*, comunicação pessoal). A presença de lesões cutâneas (localizadas com maior frequência na pálpebra e região malar, podendo ser isoladas ou múltiplas, papulares ou nodulares, eritematosas ou de aspecto "xantomatoso")^{1,3}, tem sido associada a tendência para remissão parcial ou total da doença². Em 13% dos casos ocorrem perturbações imunológicas (auto-anticorpos anti-eritrocitários, lúpus eritematoso)³. Tem sido descrita a associação a linfoma não-Hodgkin¹.

Em situações mais raras, como a do caso clínico descrito, a doença de Rosai-Dorfman pode manifestar-se apenas por lesões cutâneas, sem atingimento de gânglios linfáticos e sem outras alterações sistêmicas. A idade de apresentação é mais elevada que nos casos com sintomas sistêmicos (entre os 15 e os 68 anos, com pico aos 45 anos), o que se verifica também na doente apresentada (49 anos). Ao contrário da forma sistémica, o sexo feminino é mais afectado; indivíduos asiáticos e de raça branca são, nesta forma da doença, preferencialmente atingidos. Nos negros, a forma puramente cutânea é excepcional. O quadro clínico é inespecífico, pois as lesões elementares variam desde pápulas e nódulos a placas ou combinações daquelas, com colorações de eritemato-rosado a acastanhadas, violáceas ou amareladas, sugerindo, no último caso, uma patologia histiocitária⁴. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, agrupadas ou disseminadas. Quando a manifestação principal corresponde a placa, observam-se muitas vezes pápulas satélite⁶ (*J. Rosai*, comunicação pessoal). Não parece existir localização preferencial^{4,7}, embora a face seja frequentemente atingida. Têm sido

descritas manifestações cutâneas menos habituais e, conseqüentemente, menos sugestivas como acne-rosácea *simile*, acneiformes, pustulosas, vasculíticas, paniculite-like, ou mesmo sob a forma de dermite exfoliativa psoriasiforme generalizada ou eczema^{2,7}.

No exame histológico é fundamental a observação da célula de Rosai-Dorfman (RD): histiocitos com citoplasma abundante, amorfo, claro, de aspecto vacuolado, de bordos mal definidos e núcleo grande, vesicular, com nucléolos pequenos^{2,3}. Uma característica histopatológica importante, embora não patognomónica, é a visualização de linfócitos intactos no citoplasma dos histiocitos, que resulta de um processo de migração activa designado como *emperipoiesis*. As alterações nos gânglios linfáticos afectados consistem em fibrose capsular e pericapsular, seios ganglionares dilatados contendo número abundante de histiocitos, e cordões medulares com numerosos plasmócitos². As restantes características são semelhantes às das lesões cutâneas, mas, em relação àquelas, observa-se mais *emperipoiesis* e menos fibrose. (*J. Rosai*, comunicação). Na pele, as lesões caracterizam-se por um infiltrado celular denso da derme (e por vezes do tecido celular subcutâneo) com fileiras de histiocitos e linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e ocasionalmente eosinófilos em proporção variável. Podem observar-se, em alguns casos, ectasia e espessamento da parede venular, e agregados linfóides, por vezes com centros germinativos à periferia. Embora o infiltrado tenha em geral um aspecto nodular em pequena ampliação^{2,3}, foram descritos outros padrões que importa reconhecer para evitar erro diagnóstico: padrão intersticial, granuloma supurativo (rico em neutrófilos) e xantomatoso³. Um trabalho recente demonstrou que as lesões de Rosai-Dorfman, para além da grande variabilidade morfológica, podem ter comportamento dinâmico ao longo do tempo³.

O estudo imunohistoquímico, característico, evidencia histiocitos que coram positivamente pela proteína S100, marcador de linhagem de células dendríticas/células de Langerhans¹⁻⁹. Ultraestruturalmente não se detectam grânulos de Birbeck nos histiocitos. Outra alteração por vezes identificada é a positividade para o CD68^{2-4,6-9}, marcador da linhagem monócito/macrófago. Este dado leva a que alguns autores considerem as células de RD como histiocitos/macrófagos "instáveis", capazes de produzir quer histiocitose de células de Langerhans, quer histiocitose de células não-Langerhans, dependendo de estímulos variados³. A imunomarcagem positiva para o CD1a em alguns casos, documentada mais recentemente, suscita polémica

Caso Clínico

adicional, ao situar a doença de Rosai-Dorfman entre a histiocitose X e a histiocitose de células indeterminadas¹.

Histiocitose sinusal com linfadenopatia é patologia geralmente benigna e auto-limitada, ocasionalmente agressiva, com morbidade significativa e, raramente, com desfecho fatal por compromisso de funções vitais. A associação a perturbações imunológicas, o atingimento ganglionar disseminado ou o envolvimento do fígado, rim ou pulmão são considerados factores de mau prognóstico¹. Na forma cutânea existe um índice elevado de remissões espontâneas, após período de duração variável, não previsível⁶. No entanto, algumas lesões recidivam² ou persistem apesar da terapêutica⁴. Em casos raros, lesões cutâneas com expansão rápida podem interferir com a função vital de determinado órgão condicionando, ocasionalmente, um desfecho fatal⁷. Até à data, não há registo de doença de Rosai-Dorfman cutânea que tenha progredido para a forma sistémica^{7,8}. Mas há quem discuta que os casos puramente cutâneos possam estar associados a lesões sistémicas subclínicas, que se poderão vir a manifestar mais tarde^{3,7}. Efectivamente, estão descritos casos raros de uveíte crónica associados à doença de Rosai-Dorfman cutânea^{4,9}, provavelmente causados por infiltração histiocitária, o que leva a questionar se não se trata de forma sistémica, extra-ganglionar, da doença.

Atendendo à benignidade da patologia na maior parte dos casos, a atitude pode ser expectante. A terapêutica é apenas necessária para lesões destrutivas, doença disseminada ou com compromisso físico ou psicológico importante. Na doença cutânea isolada a indicação prende-se sobretudo com razões cosméticas. Têm sido descritas várias modalidades terapêuticas com eficácia variável, entre as quais corticoterapia tópica e intralesional⁸, radioterapia superficial⁷, crioterapia^{3,7}, exérese cirúrgica, talidomida em dose elevada (300 mg/dia)⁹, isotretinoína oral (100 mg/dia)⁴, dapsona (100 mg/dia)⁶ e, em casos de doença sistémica agressiva, corticosteróides, alcalóides da vinca ou agentes alquilantes⁷.

No caso apresentado, devido ao compromisso psicológico importante, optou-se pela destruição das lesões com laser de CO₂, com melhoria completa de algumas lesões e parcial de outras, que foram submetidas à mesma terapêutica. Uma vez que a doente não tinha

outras adenopatias palpáveis que pudessem ser submetidas a biópsia excisional, não é possível determinar com segurança de se trata efectivamente da forma cutânea isolada. Só o seguimento ao longo dos anos permitirá classificar a doença como cutânea ou sistémica e, em termos evolutivos, como curada, recidivante, persistente ou progressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman WT, Barrett T: Histiocytoses. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (ed), *Dermatology*, 1ª ed, Mosby, 2003, pp 1441-1443.
2. Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. In McKee PH, Calonje E, Granter SR (ed), *Pathology of the Skin*, 3ª ed, Elsevier Mosby, 2005, pp 1479-1482.
3. Wang KH, Chen WY, Liu HN, Huang CC, Lee WR, Hu CH: Cutaneous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological profiles, spectrum and evolution of 21 lesions in six patients. *Br J Dermatol* 154: 277-86 (2006).
4. Wartman DG, Perry A, Werchniak AE: Multiple nodules and plaques on the face and trunk. Cutaneous Rosai-Dorfman disease (RDD). *Arch Dermatol* 142(11): 1501-6 (2006).
5. Rubenstein MA, Farnsworth NN, Pielop JA, Orenge IF, Curry JL, Drucker CR, Hsu S: Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Dermatol Online J* 12(1): 8 (2006).
6. Chan CC, Chu CY: Dapsone as a potential treatment for cutaneous Rosai-Dorfman disease with neutrophilic predominance. *Arch Dermatol* 142: 428-30 (2006).
7. Ang P, Tan SH, Ong BH: Cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as pustular and acneiform lesions. *J Am Acad Dermatol* 41: 335-7 (1999).
8. Satter EK, Graham BS, Steger JW: Response of cutaneous Rosai-Dorfman disease to topical and intralesional steroids. *Br J Dermatol* 149(3): 672-4 (2003).
9. Tjju JW, Hsiao CH, Tsai TF: Cutaneous Rosai-Dorfman disease: remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol* 148(5): 1060-1 (2003).

DOENÇA DE PAGET DA MAMA

Felicidade Trindade¹, Nuno Borges², Conceição Cardoso², Ana Ferreira¹
Serviços de ¹Dermatologia e ²Cirurgia 5, Hospital dos Capuchos, Lisboa

RESUMO - A doença de Paget da mama (DPM) caracteriza-se clinicamente por lesões de eczema no mamilo ou aréola. Está associada com carcinoma da mama em 97% dos casos, com ou sem evidência de nódulo na palpação mamária ou alterações imagiológicas.

Apresenta-se um caso clínico de uma doente de 66 anos, com um quadro com cerca de 2 anos de evolução de uma placa eritematosa e descamativa, ao nível do mamilo e aréola mamária esquerda.

Na palpação mamária não se detectou a presença de nódulos ou de adenopatias axilares.

A biopsia da lesão confirmou o diagnóstico de doença de Paget. A mamografia e a ecografia mamária não demonstraram alterações.

A doente foi submetida a intervenção cirúrgica - mastectomia simples. No exame histológico da mama observou-se a presença de carcinoma intraductal.

A DPM pode estar associada com nódulos mamários, alterações mamográficas ou tumor mamário oculto. Em 25% dos casos não existe massa palpável nem alterações mamográficas, mas ocorre carcinoma mamário, pelo que se deve ter elevado nível de suspeita.

PALAVRAS-CHAVE - Doença de Paget da mama; Carcinoma intraductal.

PAGET'S DISEASE OF THE BREAST

ABSTRACT - Paget's disease of the breast is clinically defined by the finding of scaling, eczematous skin in the nipple-areolar complex. It is associated with underlying breast cancer in 97% of cases, with or without an associated breast mass or mammographic abnormality.

We present a case of a 66 year-old woman with an erythematous, scaly plaque of the nipple-areolar complex, with 2 years of evolution. No breast mass or lymphadenopathy was detected.

A skin biopsy confirmed the diagnosis of Paget's disease. Mammography and ultrasonography demonstrated no underlying abnormality in the breast.

A simple mastectomy was performed and a ductal carcinoma was detected.

Paget's disease of the breast may be associated with a breast mass, mammographic abnormality or occult breast cancer. In 25 percent of the cases, there is neither an underlying mass nor a mammographic abnormality, but an occult breast carcinoma is present.

KEY-WORDS - Paget's disease of the breast; Ductal carcinoma.

Correspondência:

Dr.ª Felicidade Trindade
Serviço de Dermatologia
Hospital dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa
E-mail: felicidade.trindade@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Em 1874 foi descrita por *James Paget* a associação entre uma lesão persistente, eczematosa e descamativa do mamilo, e subsequente neoplasia da mama¹, tendo *George Thin* em 1881 descrito a alteração histológica característica desta lesão, depois denominada doença de Paget da mama².

A doença de Paget da mama (DPM) caracteriza-se clinicamente por uma lesão eczematosa envolvendo o mamilo e aréola mamária, estando associada em até 97% dos casos a neoplasia da mama ipsilateral, mesmo quando não há evidência de nódulo na palpação mamária ou alterações imagiológicas suspeitas, devendo por isso ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas persistentes do mamilo e aréola mamária³.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente de 66 anos, sexo feminino, raça caucasiana, com um quadro com cerca de 2 anos de evolução de uma placa eritematosa e descamativa, assintomática, com crescimento progressivo, ao nível do mamilo e aréola mamária esquerda, sem retracção cutânea ou corrimento mamilar (Fig. 1). Nos antecedentes pessoais e familiares não havia história de neoplasias. A palpação mamária bilateral não revelou massas ou adenopatias axilares. A mamografia e a ecografia mamária foram normais.

Na biopsia cutânea da lesão do mamilo, o exame histológico foi compatível com doença de Paget da



Fig. 1 - Doença de Paget da mama.

mama, sendo o exame imunohistoquímico para o marcador c-erbB-2 positivo (+++); não se observou na amostra de biopsia cutânea presença de carcinoma ductal invasivo nem de carcinoma *in situ* (Fig. 2).

A doente foi submetida a mastectomia simples tendo o exame histopatológico confirmado doença de Paget da mama associado a carcinoma intraductal de alto grau nuclear, que distava a 0,8 cm da margem profunda da peça de ressecção.

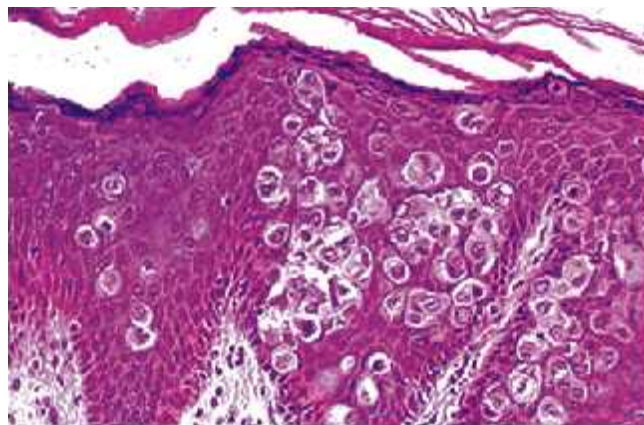


Fig. 2 - Células de Paget na epiderme (H&E).

DISCUSSÃO

A DPM corresponde 1 a 3% de 213.000 casos de carcinoma da mama diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, com uma incidência de 1,1% no conjunto das neoplasias da mama no sexo feminino. No sexo masculino a DPM é uma patologia muito rara com uma incidência de 1,1 % das neoplasias da mama masculina, que por sua vez no global têm uma incidência inferior a 1% da incidência das neoplasias da mama feminina^{4,5}.

Nas séries publicadas a idade média de diagnóstico situa-se entre os 50 e 60 anos, embora tenham sido descritos casos em idades compreendidas entre os 26 e 88 anos^{6,7}.

A etiopatogénese das Células de Paget no mamilo tem sido objecto de controvérsia, relativamente à sua origem nas células de carcinoma mamário, que justificaria a associação com Carcinoma Mamário subjacente, identificado em 97% dos casos. A hipótese com mais fundamento tem por base a teoria epidermotrópica, por oposição à teoria transformacional, sustentando a primeira, que as células de Paget no mamilo são provenientes de um carcinoma mamário subjacente,

cujas células migram através do sistema ductal da mama infiltrando posteriormente a epiderme do mamilo⁸.

A teoria transformacional propõe uma transformação dos queratinócitos do mamilo em células de Paget, correspondendo a um carcinoma *in situ*, que é independente de qualquer carcinoma mamário subjacente⁹.

Corroboram a teoria epidermotrópica os marcadores imunohistoquímicos, nomeadamente as citoqueratinas 8, 18 e 19 que são positivas simultaneamente nas células de Paget e nas células dos ductos mamários, sendo negativas nas células da epiderme do mamilo⁷. Vários estudos têm mostrado positividade das células de Paget para a mucina, glicogénio, caseína, CEA, HMFG 1 e 2, enquanto os queratinócitos circundantes são negativos para esses marcadores, justificando a origem glandular das células de Paget¹⁰⁻¹³.

É postulado que o mecanismo pelo qual as células neoplásicas de origem glandular se infiltram e disseminam na epiderme do mamilo e aréola adjacente, é induzido por um factor de mobilidade, a heregulina α , que actua através do receptor c-erbB-2¹⁴. Os queratinócitos epidérmicos segregam a heregulina α , que desencadeia uma reacção de quimiotaxia entre os queratinócitos e as células que expressam receptores para a heregulina α , nomeadamente as células de Paget. A ligação da heregulina α ao seu receptor (c-erbB-2) origina uma resposta de quimiotaxia com migração das células neoplásicas da mama para a epiderme do mamilo (Fig. 3)^{15,16}.

O marcador molecular c-erbB-2 é tipicamente hiperexpresso nos tumores de origem glandular, incluindo a neoplasia da mama, com positividade em 91% dos casos de DPM^{17,18}.

A teoria transformacional apoia-se no facto de em 3% dos casos não se identificar carcinoma subjacente, sugerindo recentemente alguns autores a existência de uma célula precursora, célula de Toker, que evolui para célula de Paget postulando que no processo de malignização adquirem características de epitélio glandular^{19,20}.

No exame objectivo detecta-se dermite ao nível do mamilo. Pode observar-se eritema, descamação, vesículas ou ulcerações. Por vezes, ocorre melioria espontânea das lesões, o que não deve ser um indicador de que a doença de Paget não está presente. O tratamento tópico também pode mascarar as lesões. A lesão inicialmente pode estar circunscrita no mamilo, estendendo-se a toda a aréola, com a evolução da doença. A ulceração, presença de crostas, corrimento seroso ou sanguinolento e retracção do mamilo são indicadores de doença prolongada²¹. É habitualmente unilateral, embora tenham sido descritos casos com envolvimento bilateral²².

A observação histológica caracteriza-se por células malignas intraepiteliais (células de Paget), isoladas ou em pequenos grupos, na epiderme do mamilo, sendo caracteristicamente grandes com citoplasma pálido, núcleo grande e nucléolo proeminente.

A duração média, entre o início dos sinais e sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 6 a 8 meses, sendo os sintomas mais frequentes a dor e prurido no mamilo⁷.

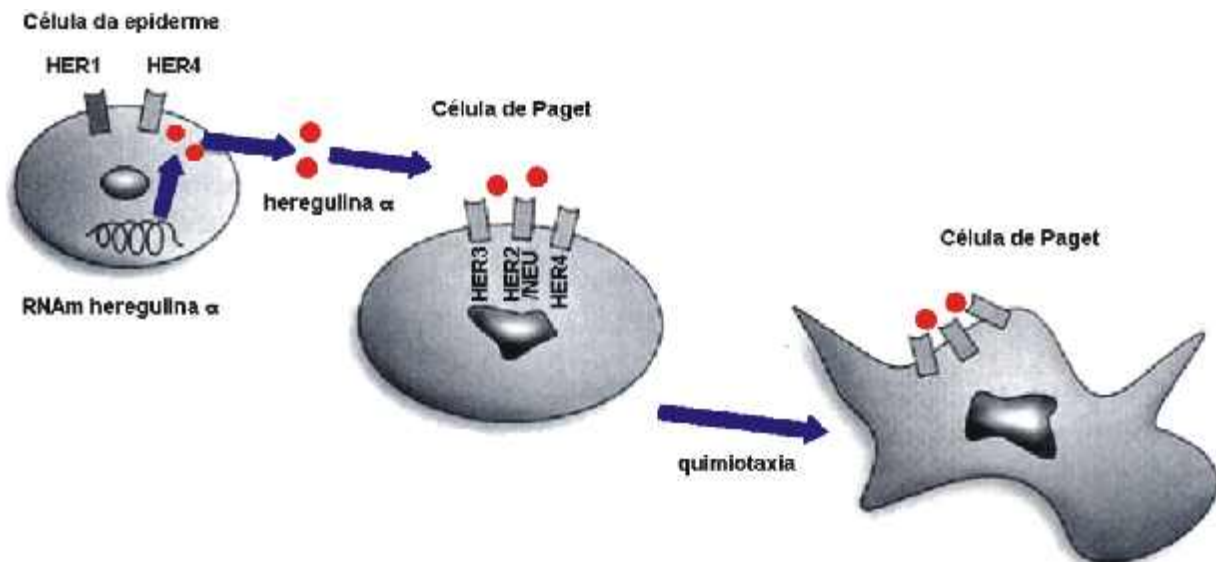


Fig. 3 - Fisiopatologia da Doença de Paget da mama.

Caso Clínico

O diagnóstico diferencial da DPM é feito com eczema, dermatoses erosivas, doença de Bowen, carcinoma basocelular, melanoma de extensão superficial, adenoma do mamilo e pênfigo vulgar^{9,17,18}.

Concomitantemente com DPM identifica-se em 50% dos casos um nódulo palpável no exame clínico mamário, que com frequência se localiza a mais de 2cm do complexo mamilo-areolar. Em 20% dos casos, ocorrem alterações mamográficas na ausência de nódulo palpável e em 25% não se identifica nódulo palpável nem alterações mamográficas, mas existe carcinoma mamário. Apenas em 3% dos casos, não existe associação entre a DPM, massa palpável, alterações mamográficas e carcinoma mamário^{3,23}.

Muito embora a probabilidade de carcinoma invasivo da mama na DPM seja baixa quando a mamografia é normal, a existência de um carcinoma intraductal não pode ser excluída, demonstrando inclusive uma série, a presença em até 64% dos casos de multifocalidade^{23,24,31}.

O tratamento da DPM depende da forma de apresentação, nomeadamente da presença ou ausência de nódulo palpável, tipo histológico e estadiamento da neoplasia da mama.

A cirurgia conservadora da mama com excisão do complexo mamilo-areolar e posterior radioterapia, é uma abordagem possível. Outra opção é a mastectomia, devendo-se proceder a linfadenectomia axilar no caso de diagnóstico prévio de carcinoma invasivo^{6,24}.

Na ausência de massa palpável a mastectomia simples com ou sem reconstrução mamária é a opção tradicional com recidiva local de até 5% em algumas séries^{21,24,25}.

O prognóstico depende essencialmente do tipo histológico e estadiamento da neoplasia da mama. Nas doentes com nódulo palpável e carcinoma invasivo a sobrevida aos 5 anos varia entre 37 e 43%; no caso de ausência de massa palpável e presença de carcinoma intraductal a sobrevida aos 5 anos varia entre os 90 e 100%. A invasão ganglionar axilar é importante para o prognóstico. O estadiamento tumoral da neoplasia da mama tem maior impacto prognóstico do que a presença ou ausência de doença de Paget da mama^{21,26}.

A doente apresentada encontra-se neste segundo grupo com uma sobrevida aos 5 anos superior a 90%.

REFERÊNCIAS

1. Paget J: On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1874 (10): 87.
2. Thin G: On the connection between disease of the nipple and areola and tumors of the breast. *Trans Pathol Soc Lond* (32): 218 (1881).
3. Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA: Paget's disease of the breast. *Cancer* 26(3): 680-5 (1970).
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics, 2006. *Cancer J Clin* 56(2): 106-30 (2006).
5. Berg JW, Hutter RV: Breast cancer. *Cancer* 75 (1 Suppl): 257-69 (1995).
6. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, 3rd CW: Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 187(2): 171-7 (1998).
7. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA: Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 8(2): 139-46 (1986).
8. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG: Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous duct and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 49(11): 956-61 (1999).
9. Jamali FR, Jr RA, Deckers PJ: Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 76(2): 365-81 (1996).
10. Bussolati G, Pich A: Mammary and extramammary Paget's disease. An immunocytochemical study. *Am J Pathol* 80(1): 117-28 (1975).
11. Kirkham N, Berry N, Jones DB, Taylor-Papadimitriou J: Paget's disease of the nipple. Immunohistochemical localization of milk fat globule membrane antigens. *Cancer* 55(7): 1510-12 (1985).
12. Nadji M, Morales AR, Girtanner RE, Ziegels-Weissman J, Penneys NS: Paget's disease of the skin. A unifying concept of histogenesis. *Cancer* 50(10): 2203-6 (1982).
13. Vanstapel MJ, Gatter KC, C DW, Millard PR, Desmet VJ, Mason DY: Immunohistochemical study of mammary and extra-mammary Paget's disease. *Histopathology* 8(6): 1013-23 (1984).
14. Meissner K, Riviere A, Haupt G, Loning T: Study of neu-protein expression in mammary Paget's disease with and without underlying breast carcinoma and in extramammary Paget's disease. *Am J Pathol* 137(6): 1305-9 (1990).
15. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, CR DP: Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 92(8): 622-8 (2000).
16. Anderson JM, Ariga R, Govil H, Bloom KJ,

- Francescatti D, Reddy VB, Gould VE, Gattuso P: Assessment of Her-2/Neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in mammary Paget disease and underlying carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 11(2): 120-4 (2003).
17. Vielh P, Validire P, Kheirallah S, Campana F, Fourquet A, LDB: Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol Res Pract* 189(2): 150-5 (1993).
 18. Lammie GA, Barnes DM, Millis RR, Gullick WJ: An immunohistochemical study of the presence of c-erbB-2 protein in Paget's disease of the nipple. *Histopathology* 15(5): 505-14 (1989).
 19. Decaussin M, Laville M, Mathevet P, Frappart L: Paget's disease versus Toker cell hyperplasia in a supernumerary nipple. *Virchows Arch* 432(3): 289-91 (1998).
 20. SC Van der Putte, Toonstra J, Hennipman A: Mammary Paget's disease confined to the aréola and associated with multifocal Toker cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 17(5): 487-93 (1995).
 21. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW: Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 78(6): 722-3 (1991).
 22. Fernandes FJ, Costa MM, Bernardo M: Rarities in breast pathology. Bilateral Paget's disease of the breast-a case report. *Eur J Surg Oncol* 16(2): 172-4 (1990).
 23. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Anderson IT: Paget disease of the nipple: radiologic pathologic correlation. *Radiology* 189(1): 89-94 (1993).
 24. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM: Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 4(4): 287-92 (1997).
 25. Paone JF, Baker RR: Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 48(3): 825-9 (1981).
 26. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, Wazer DE, Recht A, Pierce LJ: Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 97(9): 2142-9 (2003).

ESCLEREDEMA ASSOCIADO A MIELOMA MÚLTIPLO

J. Goulão¹, M. Monteiro², C. Lohmann³, F. Delerue³, J. Barata³, C. Furtado¹, E. Bártolo¹, F. Menezes Brandão¹
Serviços de ¹Dermatologia, ²ORL e ³Medicina Interna, Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO - O escleredema, também conhecido por escleredema de Buschke, é uma doença fibromucínosa do tecido conjuntivo rara e de etiologia desconhecida. Caracteriza-se por endurecimento, simétrico, difuso e progressivo da pele e geralmente associa-se a infecções, diabetes mellitus, paraproteinemia e mieloma múltiplo¹. É frequentemente autolimitada, regredindo 3 a 6 meses após o seu início^{1,2}. Em 50% dos doentes desaparece ao fim de 2 anos^{1,2}. Histologicamente caracteriza-se por fibrose da derme e depósitos de mucina dissecando os feixes de colagénio³. Até à data não existe nenhum tratamento eficaz⁴.

PALAVRAS-CHAVE - Escleredema; Mieloma múltiplo; Mucínose.

SCLEREDEMA ASSOCIATED WITH MULTIPLE MYELOMA

ABSTRACT - Scleredema, also referred to as Buschke's scleredema, is a rare, fibromucinous connective tissue disorder of unknown aetiology, characterized by a diffuse, symmetrical, nonpitting induration of the skin. Its occurrence has been documented in association with febrile illness, Diabetes Mellitus, Paraproteinemia and Multiple Myeloma¹. Scleredema typically has a self-limited course, with the disease resolving in three to six months, in 50 % within two years^{1,2}. The histological findings include fibrosis of the skin and deposits of mucin between dermal collagen bundles³. Up to date, no therapy has been found to be consistently effective for this disorder⁴.

KEY-WORDS - Scleredema; Multiple mieloma; Mucínose.

Correspondência:

Dr. João Goulão
Serviço de Dermatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951 Almada
Tel: 212942141
Fax: 212957004

Caso Clínico

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 61 anos de idade, internado para estudo de anasarca, macroglossia e edema cervical de instalação progressiva (Figs. 1 e 2).

Referia dificuldade na linguagem e deglutição, restrição dos movimentos cervicais e cintura escapulo-umeral. Negava história de infecção recente, diabetes mellitus, fenómeno de Raynaud e sintomas sugestivos de envolvimento visceral. Referia hábitos tabágicos e alcoólicos severos. Objectivamente tinha edema duro da face, pescoço, tronco e membros superiores, sem poupar as mãos (Fig. 3), membros inferiores e macroglossia.

As análises sanguíneas revelaram: Hb-14,1 g/dL; leucócitos-10500/L; VS-97 mm/h; proteínas totais- 4,9



Fig. 1 - Macroglossia e edema cervical.



Fig. 2 - Anasarca e edema duro da parede abdominal.



Fig. 3 - Edema dos membros superiores, atingindo as mãos.

g/dL com gamaglobulina normal. As concentrações plasmáticas de IgG, IgA e IgM foram de 1076 mg/dL, 127 mg/dL e 56 mg/dL, respectivamente. A imuno-electroforese revelou cadeias leve Kappa de 181 mg/dL e lambda de 253 mg/dL. A proteinúria de 24h foi de 0,24 g; β 2-microglobulina de 3,1 mg/dL; proteína de Bence Jones negativa; anticorpos antinucleares, serologia de hepatites e de HIV foram negativas. O exame da medula óssea foi sugestivo de discrasia plasmocitária (17,3% de plasmócitos).

Foi efectuada biópsia cutânea da coxa direita, que demonstrou aumento da espessura da derme com fibrose. Dissecando os feixes de colagénio, observavam-se na H&E espaços que, na coloração histoquímica de azul de Alcian, coravam de azul, revelando depósitos de mucina. Estes aspectos sugeriram o diagnóstico de escleredema (Fig. 4). A pesquisa de substância amilóide em biópsias da gordura abdominal, gânglios linfáticos e glândula submaxilar foi negativa.

O doente iniciou terapêutica com corticóides, talidomida e posteriormente melfalan. A resposta à terapêutica foi má, com progressiva deterioração do estado clínico, falecendo ao fim de quatro semanas.

DISCUSSÃO

O escleredema foi inicialmente descrito por *Buschke* em 1902. Esta entidade clínica, de etiologia desconhecida^{5,6}, manifesta-se por espessamento e endurecimento progressivo do tegumento, por aumento da actividade dos fibroblastos com deposição de colagénio e glico-

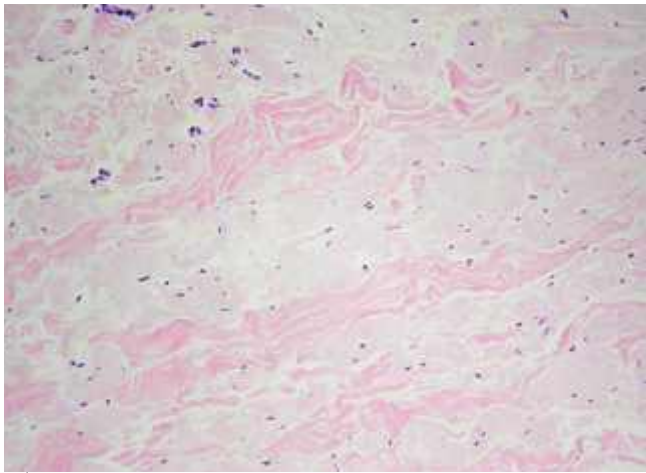


Fig. 4 - Exame histopatológico de biópsia cutânea da coxa direita: aspectos sugestivos de escleredema.

saminoglicanos na derme⁷, com predileção pela face, pescoço, ombros e segmentos proximais dos membros superiores, poupando geralmente as mãos. Este edema duro, pode ser precedido por erupção eritematosa transitória^{5,8}. Os doentes podem referir dificuldade em abrir os olhos devido ao edema periorbitário, e por vezes, sintomas de doença pulmonar do tipo restritivo⁵. O envolvimento sistémico, extracutâneo, é raro³. A ausência de fenómeno de Raynaud e de envolvimento visceral, permite fazer o diagnóstico diferencial com a esclerodermia (esclerose sistémica progressiva)⁹. Ao contrário do habitual o doente tinha manifestações extracutâneas, como macroglossia e envolvimento das membranas serosas, derrame pleural e ascite.

O escleredema é classificado em três variedades clínicas^{3,5,10,11}. O grupo I, "escleredema adultorum", (tipo clássico, descrito por Buschke), caracteriza-se por início súbito, após infecção respiratória aguda, com evolução benigna, prognóstico excelente e remissão ao fim de alguns meses. O grupo II, "escleredema diabeticorum", de instalação progressiva com evolução crónica, associa-se às formas graves de diabetes mellitus. A associação destas duas entidades clínicas não está bem esclarecida; sabe-se, no entanto, que os doentes diabéticos com escleredema têm dificuldade em controlar a sua diabetes e sofrem mais complicações^{5,12}. Nestes doentes é clinicamente característica a transição abrupta da pele sã para a pele envolvida pelo processo patológico¹². O grupo III inclui os vários tipos de escleredema não associados às doenças acima mencionadas, tais como, gamopatias monoclonais e mieloma múltiplo. Rimon et al, citado por Basarab et al⁴ e Daoud et al¹⁰,

fizeram uma revisão de todos os doentes publicados entre 1963 e 1986 com escleredema não associado a infecção aguda e constataram que em 25% dos casos se associavam a gamapatia monoclonal. Esta associação foi descrita pela primeira vez em 1974, por Korting et al⁷. A etiologia continua desconhecida, mas é possível que a gamapatia e o escleredema tenham na sua origem o mesmo factor etiopatogénico e que as imunoglobulinas monoclonais sejam produzidas como resultado de uma estimulação antigénica crónica existente no escleredema⁷. A patogenia também é desconhecida, tendo sido sugerido que os factores plasmáticos circulantes, possivelmente relacionados com a paraproteína, terão algum papel no desenvolvimento das lesões cutâneas^{9,10,13,14}. Alguns autores sugerem que a coexistência da doença hematológica associada a manifestações cutâneas têm significado prognóstico¹⁵.

Na maioria dos casos a proteína M é do tipo IgG, com predomínio de cadeias K¹⁰, ao contrário do que se verificou neste doente. É pois importante que perante um indivíduo com escleredema, o mieloma seja excluído^{2,10,11}.

Do ponto de vista histológico, o escleredema caracteriza-se por fibrose acelular da derme, com bandas espessas de colagénio com grandes espaços entre si preenchidos por mucina^{3,5,6,16,17}. No escleromixedema é bem evidente a proliferação de fibroblastos na derme⁹. Para além do escleromixedema existem outras doenças caracterizadas por fibrose da derme com endurecimento e espessamento da pele, tais como a esclerodermia, morfeia, fascíte eosinofílica, nevo do tecido conjuntivo do tipo colagénio, collagenoma familiar cutâneo e quelóides⁹.

Actualmente não está estabelecido nenhum tratamento eficaz para o escleredema⁵. Têm sido publicados múltiplas modalidades terapêuticas, incluindo PUVA banho, ciclosporina, metotrexato, fotofereze extracorporal e radioterapia¹⁸. Estão também descritos casos bem sucedidos após tratamento com feixe de electrões⁵ e PUVA creme¹⁶. Nos casos de escleredema associado a mieloma múltiplo as alterações cutâneas respondem, geralmente, ao tratamento da gamapatia maligna^{7,10,11}.

BIBLIOGRAFIA

1. Hager C, Sobhi H, Hunzelmann N et al.: Bath-PUVA therapy in three patients with scleredema adultorum. J Am Acad Dermatol 38: 240-2 (1998).
2. Schmidt C, Gattuso P, Messmore H et al.: Scleredema and smoldering myeloma. J Am Acad Dermatol 26:

Caso Clínico

- 319-21 (1992).
3. Dziadzio M, Anastassiades C, Hawkins P et al.: From scleredema to AL amyloidosis: disease progression or coincidence? Review of the literature. *Clin Rheumatol* 25: 3-15 (2005).
 4. Basarab T, Burrows P, Munn E et al.: Systemic involvement in scleredema of Bushke associated with IgG-kappa paraproteinemia. *Br J Dermatol* 136: 939-42 (1997).
 5. Tamburin L, Pena J, Meredith R et al.: Scleredema of Buschke successfully treated with electron beam therapy. *Arch Dermatol* 134: 419-22 (1998).
 6. Ioannidou D, Krasagakis K, Stefanidou M et al.: Scleredema adultorum of Buschke presenting as periorbital edema: A diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 52: S41-44 (2005).
 7. Grudeva-Popova J, Dobrev H: Biomechanical measurement of skin distensibility in scleredema of Bushke associated with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol* 25: 247-9 (2000).
 8. Roccatagliata G, Chaves M, Alba J et al.: Scleredema adultorum de Bushke y carditis. *Arch Argent Pediatr* 98: 116-9 (2000).
 9. Ohta A, Uitto J, Oikarinen AI et al.: Paraproteinemia in patients with scleredema. Clinical findings and serum effects on skin fibroblasts in vitro. *J Am Acad Dermatol* 16: 96-107 (1987).
 10. Daoud S, Lust J, Kyle R et al.: Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 40: 507-35 (1999).
 11. Santos-Juanes J, Osuna C, Iglesias C et al.: Treatment with chemotherapy of scleredema associated with Ig A myeloma. *Int J Dermatol* 40: 720-1 (2001).
 12. Schmults C: Scleredema. *Dermatology Online Journal* 9(4): 11.
 13. Ratip S, Akin H, Ozdemirli M et al.: Scleredema of Bushke associated with Waldenström's macroglobulinemia. *Br J Dermatol* 143: 450-2 (2000).
 14. Bayer-Garner B, Smoller B: The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 48: 497-507 (2003).
 15. Paredes-Suárez C, Fernández-Redondo V, Blanco V et al.: Multiple myeloma with scleredema-like changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19: 500-2 (2005).
 16. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM et al.: Cream PUVA therapy for scleredema adultorum. *Br J Dermatol* 142: 1058-9 (2000).
 17. Rongioletti F, Rebora A: Cutaneous Mucinoses: Microscopic Criteria for Diagnosis. *Am J Dermatopathol* 23: 257-67 (2001).
 18. Bowen A, Lynn S, Zone J: Scleredema adultorum of Bushke treated with radiation. *Arch Dermatol* 139: 780-4 (2003).

MUCINOSE ERITEMATOSA RETICULADA - TRATAMENTO COM PUVA TÓPICO

Cristina Amaro¹, Raquel Santos¹, Ana Afonso², Gabriela M. Pinto¹
Serviços de ¹Dermatologia e ²Anatomia Patológica, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - A mucinose eritematosa reticulada - *Reticular Erythematous Mucinoses* (REM) - é uma dermatose crónica rara, de etiologia e fisiopatologia ainda não totalmente esclarecidas. Localiza-se na maioria das vezes ao tronco sendo, clinicamente, caracterizada por máculas e pápulas eritematosas com padrão reticulado e, histologicamente, por um infiltrado mononuclear e depósitos de mucina na derme. Os antimaláricos de síntese têm sido utilizados como terapêutica de primeira linha, com resultados variáveis. Os autores apresentam o caso de uma doente com REM em que, após realização de estudo fotobiológico que não detectou fotossensibilidade aos UVA, foi efectuado PUVA tópico, com boa resposta. A fototerapia poderá vir a ser uma alternativa válida à terapêutica com antimaláricos, sem os potenciais efeitos secundários destes últimos.

PALAVRAS-CHAVE - Mucinose eritematosa reticulada (REM); Mucinose; UVA; PUVA tópico; Antimaláricos.

RETICULAR ERYTHEMATOUS MUCINOSIS - TREATMENT WITH TOPICAL PUVA

ABSTRACT - *Reticular erythematous mucinosis (REM) is a rare chronic dermatosis. The pathogenesis and aetiology of REM remain undefined at present. It typically affects the trunk and is clinically characterized by reticular macular erythema or erythematous papules and, histological, by a mononuclear cell infiltrate and deposits of mucin in the dermis. Antimalarial drugs have been appointed as first line therapy with variable therapeutic results. The authors report the case of a patient who underwent photobiological study with no apparent sensitivity to UVA and, thereafter, was treated with topical PUVA with good results. Phototherapy might be a valid alternative to systemic antimalarials, avoiding potentially known side effects of this last therapy.*

KEY-WORDS - *Reticular erythematous mucinosis (REM); Mucinoses; UVA; Topical PUVA; Antimalarials.*

Correspondência:

Dr.ª Cristina Amaro
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º8
1069-166 Lisboa
Email: cristinaamaro@netcabo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A REM, foi descrita pela primeira vez, em 1974, por Steigleder e cols.¹. Alguns anos antes, em 1960, Perry e cols.² tinham descrito uma forma de “mucínose cutânea em placas”, que viria a ser reconhecida com parte do mesmo espectro da REM³.

Desde então, raros casos têm sido mencionados na literatura, persistindo incertezas quanto à sua etiologia e fisiopatologia. Algumas perguntas pioneiras permanecem sem resposta. Postula-se acerca de uma provável etiologia viral, imunológica^{4,5} ou mesmo genética⁶, desconhecendo-se o motivo pelo qual a fotossensibilidade é característica marcante nalguns doentes^{7,8} e inexistente noutros.

Além dos antimaláricos de síntese, têm sido publicados escassos relatos de outras terapêuticas alternativas e com menores efeitos secundários⁹, nomeadamente na área da fototerapia^{10,11}.

CASO CLÍNICO

Em Janeiro de 2006, uma doente do sexo feminino, 36 anos de idade, fototipo III, foi observada na consulta externa de Dermatologia por uma dermatose com cerca de 10 anos de evolução, grosseiramente simétrica, localizada ao tronco (face anterior do tórax, mamas e região interescapular). Era constituída predominantemente por máculas e pápulas eritematosas, com padrão reticulado (Figs. 1 e 2). A doente referia prurido e agravamento das lesões, com exacerbação do eritema, após exposição



Fig. 1 - Lesões de REM na face anterior do tronco.



Fig. 2 - Lesões de REM na região dorsal.

solar. Tinha aplicado múltiplos tópicos, nomeadamente corticosteróides e anti-fúngicos, sem qualquer melhoria.

Os antecedentes pessoais eram irrelevantes e não fazia qualquer outra medicação habitual.

A avaliação analítica efectuada revelou: hemograma, com contagem celular diferencial, velocidade de sedimentação e exame bioquímico sumário dentro da normalidade. O estudo imunológico, com doseamento de ANA, anti-DNA, complemento e imunocomplexos circulantes, foi negativo. A função tiroideia não tinha alterações.

Foi realizada biópsia das lesões cutâneas, que demonstrou a presença de infiltrado linfocítico perivascular e perifolicular (Fig. 3), com abundantes depósitos de mucina em toda a derme (Fig. 4); a epiderme não tinha alterações valorizáveis.

Tendo em conta a clínica e o exame histológico, foi efectuado o diagnóstico de REM.

A doente foi submetida a estudo fotobiológico, através da utilização de painel de lâmpadas fluorescentes Waldmann UVAB 800K (espectro de emissão UVA de 320 a 400nm - máximo nos 365nm - e UVB de 285 a 350nm - máximo nos 310 a 315nm). Para o cálculo da dose eritematosa mínima (DEM) aos UVA foram irradiadas 6 áreas das nádegas, com cerca de 4,5 cm² cada, de pele clinicamente sã, com doses crescentes de UVA (1-9 J/cm²). Para determinação da DEM-UVB efectuou-se irradiação idêntica, de 6 áreas da região lombar, com doses crescentes de UVB (25-250 mJ/cm²). A DEM-UVA foi a esperada para o fototipo da doente (>9 J/cm²), estando a DEM-UVB diminuída (50 mJ/cm²) (Fig. 5).

Caso Clínico

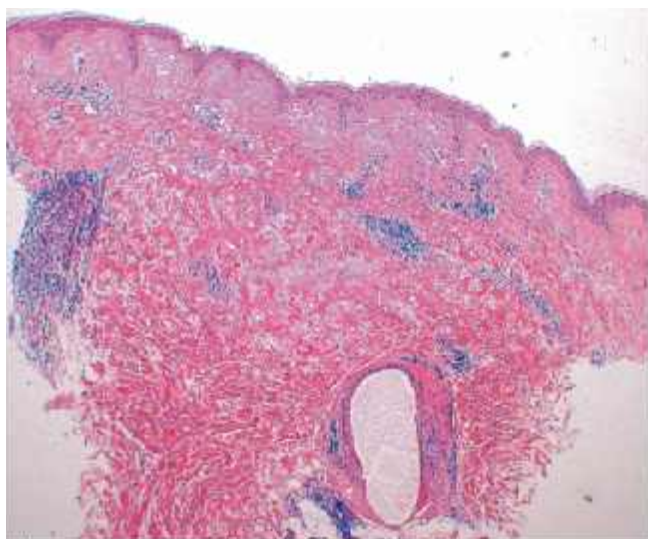


Fig. 3 - Infiltrado linfocítico perivascular e perifolicular (H&E, 20x).

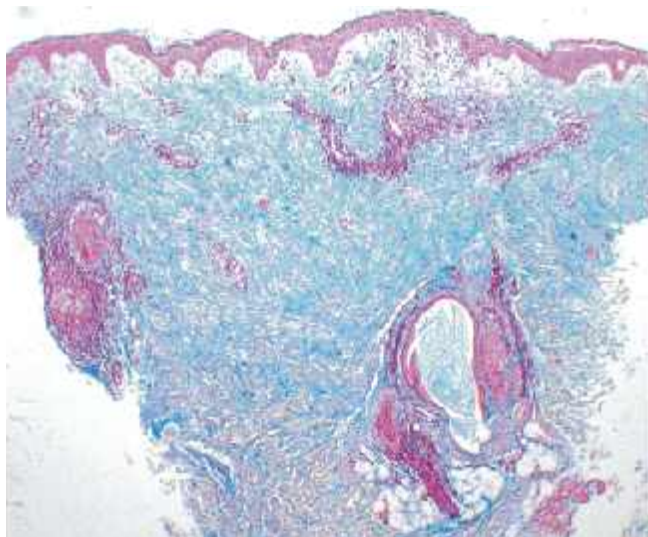


Fig. 4 - Abundantes depósitos de mucina na derme (Azul-alcian, 16x).

Após confirmação, pelo estudo fotobiológico, da ausência de fotossensibilidade à radiação UVA, decidiu-se iniciar terapêutica com PUVA tópico, dados os bons resultados obtidos anteriormente com este método terapêutico, noutras dermatoses inflamatórias localizadas. Foi efectuada uma primeira sessão com aplicação de 8-metoxi-psoraleno (8-MOP; Oxsoralen® USB) a 0,1% loção, seguida de irradiação imediata com 0,5 J/cm² UVA, não tendo surgido novas lesões, nem agravamento



Fig. 5 - Fototestes: diminuição da DEM-UVB (50 mJ/cm²).

das já existentes. Assim, prosseguiu-se esta terapêutica em regime trissemanal, com dose inicial de 0,5 J/cm², com aumento gradual de 0,25 J/cm²/sessão até uma dose máxima de 2,75 J/cm². Foram realizadas 23 sessões de UVA, correspondentes a uma dose cumulativa de 40,5 J/cm². Ao longo do tratamento, assistiu-se a uma progressiva redução da infiltração e do eritema lesionais, com hiperpigmentação residual (Fig. 6). A doente mantém-se sem recidiva, nem aparecimento de novas lesões aos 8 meses de *follow-up* (Fig. 7 e 8).



Fig. 6 - Redução do eritema, com discreta hiperpigmentação residual na face anterior do tronco.

Caso Clínico

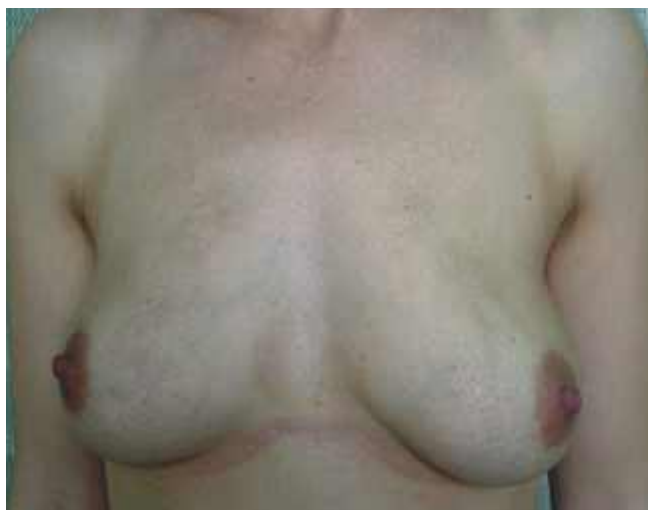


Fig. 7 - Regressão completa da hiperpigmentação e ausência de novas lesões, na face anterior do tronco, aos 8 meses de *follow-up*.



Fig. 8 - *Follow-up* aos 8 meses: ausência de lesões na face posterior do tronco.

DISCUSSÃO

A REM é uma mucinose cutânea que afecta maioritariamente mulheres na segunda ou terceira décadas da vida⁵. As lesões são geralmente limitadas ao tronco, mas por vezes a sua cronicidade e extensão podem conduzir a importante sintomatologia depressiva.

Até à data, o estímulo para um aumento da produção de mucinas nos doentes com REM, não está totalmente definido. A fototoxicidade, infecções virais, autoimunidade e, mais recentemente, a descoberta de polimorfismos genéticos semelhantes em dois irmãos⁶, vêm sendo apontados como prováveis factores etiológicos. Tem sido descrita a sua associação a algumas doenças sistémicas, especialmente doenças autoimunes como o lúpus eritematoso (LE), púrpura trombocitopénica idiopática, tiroidite de Hashimoto e, outras, como diabetes *mellitus*, hipertireoidismo, neoplasias, miopatias e polineuropatias^{6,10,12,13}. De facto, a fotossensibilidade ocasional, a associação a doenças autoimunes e o achado de imuno-fluorescência positiva, com depósitos de IgM na membrana basal, em 5 casos clínicos^{4-6,14,15}, leva alguns autores a considerarem a REM um provável subtipo de LE. A evolução de REM para LE foi descrita em apenas num doente¹⁶, com distintas características histológicas. O uso sistemático da técnica de imunofluorescência, no estudo histopatológico das lesões de REM, irá conduzir, provavelmente, a uma mais elevada percentagem de positividades.

A investigação fotobiológica destes doentes tem reve-

lado resultados pouco consensuais e a realização de testes de provocação, com os vários tipos de radiação, tem sido decepcionante. Morison e cols.⁸ descreveram um doente no qual foi possível obter lesões histologicamente compatíveis com REM após irradiação (2 a 2,5x DEM) da pele não lesada com UVB, UVC e radiação solar; as novas lesões surgiram ao vigésimo oitavo dia após exposição e os resultados da irradiação com UVA, infra-vermelhos e PUVA sistémico foram negativos. De forma semelhante, Yamazaki e cols.¹¹ constataram o aparecimento, 2 semanas após a irradiação com UVB (1DEM, 2DEM, 4DEM) e UVA (9 J/cm²), de novas pápulas eritematosas em pele lesional. Mais recentemente, Adamski e cols.¹⁷ puderam comprovar, em 3 doentes, o aparecimento de novas lesões em pele previamente não envolvida após irradiação com UVA (3 x 10J/cm²). O tempo de decorrido entre a irradiação e o aparecimento das lesões variou entre 1 a 7 dias. A radiação UVB (3DEM) não provocou qualquer reacção local.

A enorme disparidade entre as técnicas e as doses de provocação utilizadas não permitiu, até à data, a standardização dos métodos de fotoprovação a aplicar no estudo da REM. O tempo que medeia a exposição UV e a indução de lesões cutâneas poderá explicar a ausência de história de fotossensibilidade nalguns doentes¹⁷.

A terapêutica com antimaláricos tem sido classicamente de primeira linha, existindo registos de rápida resposta às 4 a 6 semanas^{4,18}, mas igualmente de falências terapêuticas e recidivas múltiplas^{4,9,18}.

Existem 2 casos publicados com recurso à fototerapia^{10,11}. Os UVA¹⁰ poderão actuar directa ou indirectamente no processo de degradação do ácido hialurónico, através da indução de citocinas pro-inflamatórias, nomeadamente IL1, que por sua vez, leva a activação de enzimas como as proteo-glicanases dos fibroblastos dérmicos. Estas citocinas poderão, igualmente, conduzir a uma *down-regulation* da síntese do ácido hialurónico pelos fibroblastos da derme. Por outro lado, a irradiação com UVA leva à libertação de radicais livres de oxigénio, capazes de fragmentar os depósitos de mucina.

Apesar da inexistência de casos publicados, na literatura revista, sobre a utilização do PUVA tópico na REM, e dado que a primeira sessão de PUVA tópico (8-MOP + 0,5 J/cm² UVA) não desencadeou novas lesões na doente apresentada, optou-se por continuar com esta forma de fototerapia, com sucesso terapêutico.

A variabilidade etiológica da REM, associada a outros prováveis factores desencadeantes, como o calor e variações hormonais, poderão estar na origem da disparidade de resultados observada nos estudos fotobiológicos e nas diferentes terapêuticas até hoje instituídas nesta entidade clínica.

O PUVA tópico poderá vir a revelar-se uma alternativa válida aos antimaláricos de síntese no tratamento da REM, embora seja necessário avaliar os resultados deste método terapêutico em maior número de doentes, de modo a comprovar a sua eficácia a curto e longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Steigleder GK, Heinz G, Linker U: REM syndrome: Reticular erythematous mucinosis (round-cell erythematosis), a new entity? Br J Dermatol 91: 191-9 (1974).
2. Perry HO, Kierland RR, Montgomery H: Plaque-form of cutaneous mucinosis: Arch Dermatol 82: 980-5 (1960).
3. Quimby SR, Perry HO: Plaque-like cutaneous mucinosis: its relationship to reticular erythematous mucinosis. Arch Dermatol 6: 856-61 (1982).
4. Pozo J, Martínez W, Almagro M, Yebra MT, García-Silva J, Fonseca E. Reticular erythematous mucinosis syndrome: Report of a case with positive immunofluorescence. Clin Exp Dermatol 22: 234-6 (1997).
5. Gasior-Chrzan B, Husebekk A: Reticular erythematous mucinosis syndrome: report of a case with positive immunofluorescence. J Eur Acad Dermatol Venereol 18 (3): 375-8 (2004).
6. Caputo R, Marzano A, Turlaki A, Marchini M: Reticular erythematous mucinosis occurring in a brother and sister. Dermatology 212: 385-7 (2006).
7. McFadden N, Larsen TE: Reticular erythematous mucinosis and photosensitivity: a case study. Photodermatol 5(6): 270-2 (1988).
8. Morison WL, Shea CR, Parrish JA: Reticular erythematous mucinosis syndrome. Report of two cases. Arch Dermatol 115(11): 1340-2 (1979).
9. Rubegni P, Sbrano P, Risulo M, Poggiali S, Fimiani M: A case of reticular erythematous mucinosis treated with topical tacrolimus. Br J Dermatol 150: 155-77 (2004).
10. Meewes C, Henrich A, Krieg T, Hunzelmann N: Treatment of reticular erythematous mucinosis with UV-A1 radiation. Arch Dermatol 140: 660-2 (2004).
11. Yamazaki S, Katayama I, Kurumaji Y, Yokozeki H, Nishioka K: Treatment of reticular erythematous mucinosis with a large dose of ultraviolet B radiation and steroid impregnated tape. J Dermatol 26: 115-8 (1999).
12. Braddock SW, Davis RB: Reticular erythematous mucinosis and thrombocytopenic purpura. Report of a case and review of the world literature, including plaque-like mucinosis. J Am Acad Dermatol 19: 859-68 (1988).
13. Micalizzi C, Parodi A, Rebora A: Myopathy, destructive arthropathy and peripheral neuropathy in a patient with reticular erythematous mucinosis and monoclonal gammopathy. Dermatology 199: 371-2 (1999).
14. Dodd HJ, Sarkany I, Sadrudin A: Reticular erythematous mucinosis syndrome. Clin Exp Dermatol 12(1): 36-9 (1987).
15. Cohen PR, Rabinowitz AD, Ruszkowski AM, DeLeo VA: Reticular erythematous mucinosis syndrome: review of the world literature and report of the syndrome in a prepubertal child. Pediatr Dermatol 7(1): 1-10 (1990).
16. Pozo J, Peña C, Almagro M, Yebra MT, Martínez W, Fonseca E: Systemic lupus erythematosus presenting with a reticular erythematous mucinosis-like condition. Lupus 9: 144-6 (2000).
17. Adamski H, Gall F, Chevrant-Breton J: Positive photobiological investigation in reticular erythematous mucinosis syndrome. Photodermatol Photoimmunol Photomed 20: 235-8 (2004).
18. Braddock S, Kay D, Maennle D, Thomas L et al.: Clinical and immunological studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. J Am Acad Dermatol 28: 691-5 (1993).

Bolsas e Prémios Atribuídos

BOLSA CABRAL DE ASCENSÃO (2007)

Suporte para estágios formativos no estrangeiro - membros da SPDV
(Patrocínio: SPDV)

- **Isabel Fonseca**
Hospital Gregório Marañon
Madrid, Espanha, 1 de Maio a 31 de Julho de 2007
- **Paulo Manuel Leal Filipe**
Laboratoire de Photobiologie, INSERM
Paris, França, 1 a 30 de Junho de 2007
- **Nuno Menezes**
Universidade de Miami
Miami, EUA, 1 de Julho a 31 de Agosto de 2007
- **Felicidade Trindade**
Hospital Universitário de Medicina de Graz
Graz, Áustria, 2 de Julho a 10 de Agosto de 2007

BOLSA SÁ PENELLA (2007)

Deslocação para apresentação de trabalhos em reuniões científicas no estrangeiro - membros da SPDV
(Patrocínio: SPDV / Laboratórios Pierre Fabre)

- **"Axillary tumor" (Poster)**
"Scleromyxedema - Thalidomide therapy" (Poster)
Andrea Martins
16th EADV Congress
Viena, Áustria, 16 a 20 de Maio de 2007
- **"A clinical case of lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Rowell's syndrome or only a subset of subacute lupus erythematosus?" (Comunicação oral)**
João Borges da Costa
65th AAD Meeting
Washington DC, USA, 2 a 6 de Fevereiro de 2007
- **"Multiple primary melanomas: Review of 16 cases" (Poster)**
- **"CD30 + T-Cell Lymphoma in association with malignant melanoma" (Poster)**
- **"Improvement in Actinic Keratoses after capecitabine therapy for colon cancer" (Poster)**
Vasco Vieira Serrão
11th World Congress on Cancers of the Skin
Amesterdão, Holanda, 8 a 11 de Junho de 2007
- **"Natural killer-cell lymphoma" (Comunicação oral)**
Márcia Ferreira
11th World Congress on Cancers of the Skin
Amesterdão, Holanda, 8 a 11 de Junho de 2007
- **"Island pedicle flap with a single lateral pedicle - A modification of the traditional technique" (Comunicação oral)**
Felicidade Trindade
21st World Congress of Dermatology
Buenos Aires, Argentina, 30 de Setembro a 5 de Outubro de 2007
- **"Liver abnormalities in patients with generalized pustular psoriasis of Von Zumbush" (Comunicação oral)**
João Borges da Costa
21st World Congress of Dermatology
Buenos Aires, Argentina, 30 de Setembro a 5 de Outubro de 2007

NOTÍCIAS

Do nosso colega Professor Doutor A. Poiares Baptista recebemos para divulgação os textos que se seguem, referentes a reuniões recentes no âmbito da dermatopatologia.

REUNIÕES DE ANATOMIA PATOLÓGICA CUTÂNEA (DERMATOPATOLOGIA)

Nos últimos dias de Junho, tiveram lugar, em Lisboa, duas importantes e significativas reuniões dedicadas à dermatopatologia, uma sob o patrocínio do Grupo de Dermatologia da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (Grupo *Sá Penella*), fundado em 1989, integrada no programa de formação e de desenvolvimento, outra no âmbito da actividade do *Club Unna-Darier*, de carácter europeu, fundado em 1979.

IV CURSO DE AUTOAVALIAÇÃO EM DERMATOPATOLOGIA

À semelhança dos anos anteriores, realizou-se nos dias 21 e 22 de Junho passado, o IV Curso de Autoavaliação em Dermatopatologia, da iniciativa do Grupo Português de Dermatopatologia *Sá Penella*, da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. A sua organização esteve a cargo das Dr.^{as} *Esmeralda do Vale* e *Isabel Viana*, do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa. O curso é de realização bienal, alternando com o curso de formação em dermatopatologia que tem lugar, no Hospital da Universidade de Coimbra, da responsabilidade do Prof. *Óscar Tellechea*.

De carácter teórico-prático, o curso tem sido destinado a dermatologistas e anatomo-patologistas em formação ou já formados. Este ano contou com a participação dos dermatopatologistas de renome, e membros do *Club Unna-Darier*, Drs. *Lorenzo Cerroni* (Universidade de Graz, Áustria), *E. Calonge* (St. Thomas Hospital, Londres) e *H. Kutzner* (Friedrichshafen, Alemanha). Foram explanados diversos temas, nomeadamente da patologia tumoral dos tecidos moles e da patologia inflamatória, técnicas de biologia molecular para o diagnóstico de doenças infecciosas, etc. Igualmente foram expostas 40 lâminas histológicas (20 em cada dia) para observação directa, com discussão posterior.

O curso teve 55 inscritos, dos quais 11 de anatomia patológica e 44 de dermatologia (2 colegas suíços) sendo 29 médicos internos. É de realçar, à semelhança dos anteriores, o seu valor pedagógico e científico.

A sua realização regular, assim como os cursos de formação, são a confirmação da qualidade e actividade do Grupo Português de Dermatopatologia, formado por dermatologistas e anatomo-patologistas que se dedicam ao estudo da anatomia patológica cutânea. De sublinhar que este grupo tem tido, desde o seu início, 3 reuniões anuais.

REUNIÃO DO CLUB UNNA - DARIER

No passado dia 23 de Junho, teve também lugar a reunião anual do Colégio Dermatopatológico *Club Unna-Darier*, este ano efectuada em Lisboa e organizada pela Dr.^a *Esmeralda do Vale*.

O *Club Unna-Darier* foi fundado em 1979, em Paris, por um grupo de dermatologistas dedicados à histopatologia cutânea: - *Jean Civatte* (Paris) *E. Wilson-Jones* (Londres), *G.K. Steigleder* (Colónia), *J. Mascaro* (Barcelona), *R. Andrade* (México), *S. Bélaich* (Paris) e *Poiares Baptista* (Coimbra). Dele fizeram parte vários reconhecidos dermatopatologistas, hoje já

Arquivo da SPDV

retirados, como *E. Grosshans* (Strasbourg), *A. Kint* (Gent), *Balus* (Roma), *Moulin* (Lyon), *Niemi* (Helsinki), *Delacretaz* (Genève), *Neil Smith* (Londres), *Schnitzler* (Paris), *Hornstein* (Erlangen), *Gartman* (Berlim), *Bourlond* (Bruxelas), etc. Actualmente o *Club* é constituído por cerca de 30 membros. A sua actividade tem sido muito regular, com uma reunião anual, em local do membro que a organiza. Em Maio de 1986 realizou-se em Coimbra. Em cada reunião os participantes obrigatoriamente apresentam o material histológico de dois casos anatomo-clínicos para observação e discussão.

Na reunião de Lisboa estiveram presentes *Martin Black* (Londres), *E. Calonje* (Londres), *Cavalier-Balloy* (Paris), *L. Cerroni* (Graz), *B. Cribier* (Strasbourg), *J. Kanitakis* (Lyon), *H. Kerl* (Graz), *H. Kutzner* (Friedrichshafen), *E. Marinho* (Paris), *M. Pippione* (Turin), *F. Rongioletti* (Genova), *C. Stefano* (Londres), *O. Tellechea* (Coimbra), *C. Tomasini* (Turim), *Esmeralda do Vale* (Lisboa) e *G. Tsoitis* (Salónica). Estiveram presentes, como assistentes, *Poiars Baptista*, membro fundador, *Garcia e Silva*, antigo membro, e *Isabel Viana*, colaboradora na organização.

Os casos apresentados e discutidos foram de elevado interesse e de grande qualidade, uns por dificuldade de diagnóstico outros pela raridade ou aspectos atípicos.

A próxima reunião terá lugar em Bruxelas, organizada pela Dr.^a *Josette André*, do Centro Hospitalar Universitário St. Pierre.



Handwritten text or signature below the portrait.