



Bernardino Antonio Gomes

Trabalhos da
Sociedade Portuguesa
de Dermatologia
e Venereologia

Volume 65 - Número 4 - Outubro / Dezembro 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
Oswaldo 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 Unipessoal
Rua Virgínia Vitorino nº9 B - 1600-782 LISBOA

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: "Granuloma facial com evolução atípica"

Proveniência: Drs. Pedro Serrano, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Manuela Capitão Mor;
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

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.

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Reacções Cutâneas Adversas aos Inibidores do EGFR - Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico

Paulo Varela, Margarida Gonçalo, Cecília Moura, Ana Barroso 453

ARTIGOS ORIGINAIS

Retalho em Ilha com Pedículo Lateral - Um Refinamento da Técnica Tradicional

Felicidade Trindade, José Rosa 469

Dermatose Auto-Imune à Progesterona - Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico

Sandra Medeiros, Rodrigo Rodrigues Alves, Manuela Costa, Ana Afonso, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 477

ARTIGOS DE REVISÃO

Estudo Retrospectivo dos Fungos Patogénicos isolados no Departamento de Micologia do Hospital do Desterro em 2006 e no 1º trimestre de 2007

Joana Dias Coelho, Filipa Rocha-Páris, Célia Galhardas, Ana Barata Feio 491

População Bacteriana e Resistência aos Antimicrobianos em Úlceras de Perna Crónicas - Evolução numa Década

Marta Almeida Pereira, Teresa Baudrier, Alberto Vieira Mota, Fernanda Cotta, Correia Fonseca, Filomena Azevedo 499

Análise Retrospectiva de Melanoma Cutâneo Primário: 1996-2006

Márcia Ferreira, Virgílio Costa, Tiago Torres, Manuela Selores 509

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

Uretrites e Cervicites - Uma Actualização

Cristina Amaro, Ana Rodrigues 521

CASOS CLÍNICOS

Granuloma facial com evolução atípica

Pedro Serrano, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Manuela Capitão Mor 539

Doença de Darier Segmentar

Vasco Serrão, Pedro Ponte, Andréa Martins, M^o João Paiva Lopes 543

Queratoderma de Spiny

Inês Lobo, Isabel Amorim, Manuela Selores 551

Epidermólise Bolhosa Distrófica - A propósito de um Caso Clínico

Nuno Menezes, Dionísio de la Cruz, Antónia Furtado, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira 557

Índice

Papulose Linfomatóide	
<i>Cristina Amaro, Carlos Pereira, Paulo Lamarão, Ana Afonso, Gabriela M. Pinto</i>	561
Tumor de Células Fusiformes de Difícil Diagnóstico	
<i>João Goulão, Constança Furtado, Elvira Bárto</i>	571
Doença dos Nódulos dos Mungidores	
<i>Daniela Cunha, Cândida Fernandes, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	577
BOLSAS E PRÉMIOS	
Bolsas e Prémios atribuídos (2007)	581
ARQUIVO DA SPDV	
Notícias	583
Actas das Assembleias Gerais da SPDV (Acta nº 269)	584
LISTA DE NOMES E MORADAS DOS MEMBROS DA SPDV	589
ÍNDICE - VOLUME 65 (2007)	
<i>Índice de Assuntos</i>	599
<i>Índice de Autores</i>	602
<i>Índice Geral</i>	605

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

- Adverse Cutaneous Reactions to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors**
Paulo Varela, Margarida Gonçalo, Cecília Moura, Ana Barroso 453

ORIGINAL ARTICLES

- Island Flap with Lateral Pedicle - A Refinement of the Traditional Technique**
Felicidade Trindade, José Rosa 469
- Autoimmune Progesterone Dermatitis - Case Report and Review of the Literature**
Sandra Medeiros, Rodrigo Rodrigues Alves, Manuela Costa, Ana Afonso, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 477

REVIEW ARTICLES

- Retrospective Study of Pathogenic Fungus isolated in the Mycology Department of Desterro Hospital in 2006 and first trimester of 2007**
Joana Dias Coelho, Filipa Rocha-Páris, Célia Galhardas, Ana Barata Feio 491
- Bacterial Populations and Antimicrobial Resistances in Chronic Leg Ulcers - A 10 Year Comparison**
Marta Almeida Pereira, Teresa Baudrier, Alberto Vieira Mota, Fernanda Cotta, Correia Fonseca, Filomena Azevedo 499
- Retrospective Analysis of Primary Cutaneous Melanoma: 1996-2006**
Márcia Ferreira, Virgílio Costa, Tiago Torres, Manuela Selores 509

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

- Urethritis and Cervicitis - An Update**
Cristina Amaro, Ana Rodrigues 521

CASE REPORTS

- Granuloma Faciale with Atypical Evolution**
Pedro Serrano, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Manuela Capitão Mor 539
- Segmental Darier's Disease**
Vasco Serrão, Pedro Ponte, Andréa Martins, M^a João Paiva Lopes 543
- Spiny Keratoderma**
Inês Lobo, Isabel Amorim, Manuela Selores 551
- Dystrophic Epidermolysis Bullosa - A Case Report**
Nuno Menezes, Dionísio de la Cruz, Antónia Furtado, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira 557

Contents

Lymphomatoid Papulosis	
<i>Cristina Amaro, Carlos Pereira, Paulo Lamarão, Ana Afonso, Gabriela M. Pinto</i>	561
Fusiform Tumour Cell of Difficult Diagnosis	
<i>João Goulão, Constança Furtado, Elvira Bárto</i>	571
Milker's Nodules	
<i>Daniela Cunha, Cândida Fernandes, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	577
SCHOLARSHIPS AND PRIZES	
Scholarships and Prizes Granted (2007)	581
ARCHIVE OF SPDV	
Announcements	583
SPDV General Meeting Reports	584
SPDV MEMBERS: NAMES AND ADDRESSES	589
LIST OF CONTENTS - VOLUME 65 (2007)	
<i>Subject Index</i>	599
<i>Author Index</i>	602
<i>General Index</i>	605

REACÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS AOS INIBIDORES DO EGFR - RECEPTOR DO FACTOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO

Paulo Varela¹, Margarida Gonçalo², Cecília Moura³, Ana Barroso⁴

Serviços de Dermatologia do ¹Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE (CHVNG/E), dos ²Hospitais da Universidade de Coimbra e do ³Instituto Português de Oncologia EPE, Lisboa;

⁴Unidade de Pneumologia Oncológica, Serviço de Pneumologia, CHVNG/E

RESUMO - Os inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico (I-EGFR) fazem parte de um conjunto de novas terapêuticas promissoras para alguns tumores sólidos, designadamente para os cancros do pulmão, cabeça e pescoço, cólon e, mais recentemente, do pâncreas. Os seus principais efeitos adversos são dermatológicos, nomeadamente erupções papulo-pustulosas e eritemato-descamativas, perioniquia e tricomegalia. Habitualmente são dependentes da dose e por vezes atenuam-se ao longo do tratamento. O seu aparecimento tem sido associado por alguns autores a uma melhor eficácia da resposta anti-tumoral.

Os efeitos dermatológicos adversos mais comuns não são devido a reacções de hipersensibilidade, estando dependentes do respectivo mecanismo de acção dos I-EGFR a nível celular.

O tratamento destas reacções secundárias encontra-se ainda por uniformizar, sendo o actual artigo uma proposta de abordagem adaptada aos diversos padrões dermatológicos e às suas intensidades, enfatizando a necessidade de prevenção e tratamento sistémico precoce, utilizando agentes que não afectem negativamente a evolução da neoplasia ou interfiram com a medicação oncológica, contribuindo para uma melhor qualidade de vida do doente.

PALAVRAS-CHAVE - Receptor do factor de crescimento epidérmico; Inibidor do EGFR; Erlotinib; Gefitinib; Cetuximab; Panitumumab; Efeitos adversos cutâneos.

ADVERSE CUTANEOUS REACTIONS TO EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS

ABSTRACT - Epidermal growth factor receptor inhibitors are a new class of drugs useful in lung, head and neck, colon and pancreatic cancer. Its main side-effects are cutaneous, namely papulopustular rash, xerosis, pruritus and nail changes. These are dose dependent and usually their intensity decreases with treatment maintenance. Some analyses suggest a positive correlation of the rash to better clinical response to these drugs and increased survival.

The management of these cutaneous adverse effects are still controversial and the current paper proposes standardized protocols of treatment adapted to different dermatologic patterns of reaction and intensities. It is emphasized the importance of prevention and early systemic treatment, using drugs that doesn't have an harmful effect on the cancer neither interfere with oncologic medication, adding to a better patient quality of life.

KEY-WORDS - Epidermal growth factor receptor; EGFR inhibitor; Erlotinib; Gefitinib; Cetuximab; Panitumumab; Cutaneous adverse reactions.

Correspondência:

Dr.ª Paulo Varela

Serviço de Dermatologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE
Rua Conceição Ferenandes
4430 Vila Nova de Gaia

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

O receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) faz parte da família ErbB dos receptores da membrana celular, expressando-se normalmente em vários tecidos humanos, com a função de controlar o crescimento, a diferenciação e a proliferação celular. Em várias neoplasias, nomeadamente nos tumores sólidos, há desregulação ou expressão aumentada do EGFR o que provoca um descontrolo do crescimento e da proliferação celular, da angiogénese e da metastização tumoral. O EGFR pode ser inibido de duas formas: através de um anticorpo monoclonal dirigido ao domínio extracelular do receptor, ou através de pequenas moléculas que inibem o domínio intracelular da tirosina quinase¹.

O mecanismo de inibição do EGFR, representa uma das mais promissoras e actuais áreas de desenvolvimento da terapêutica do cancro com moléculas alvo. Nos últimos anos e de acordo com normas de orientação pré-definidas, tem vindo a tornar-se prática comum o uso dos I-EGFR no tratamento do cancro do cólon, pulmão, pâncreas e cabeça e pescoço¹. Encontra-se ainda em estudo a aplicação destes fármacos em tumores de outros órgãos, como a mama² e bexiga³ também dependentes desta via (EGFR) para o seu desenvolvimento.

Dos múltiplos agentes investigados encontram-se disponíveis 4 fármacos: dois anticorpos monoclonais (administração endovenosa) - cetuximab (ErbixTM, Merck-Serono) e panitumumab (VectibixTM, Amgen) e dois inibidores da tirosina quinase (administração por via oral) - erlotinib (TarcevaTM, Roche) e gefitinib (IressaTM, Astra-Zeneca).

Em Maio de 2003 foi aprovado pela FDA o uso do gefitinib para tratamento de 3^a linha de cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Contudo em Junho de 2005 o seu uso passou a ser restrito a doentes previamente incluídos em ensaios clínicos (foi retirado do mercado americano, mantendo-se contudo registado em alguns países).

O erlotinib em monoterapia foi aprovado pela FDA em Novembro 2004 e pela EMEA em Outubro de 2005, para tratamento de CPNPC doença avançada (único I-EGFR com benefícios demonstrados na sobrevida - estudo BR.21), após falha da primeira ou segunda linha de QT⁴. O erlotinib foi também aprovado para tratamento de cancro do pâncreas em associação com gemcitabina.

O cetuximab e mais recentemente o panitumumab, foram aprovados para tratamento do carcinoma colo-rectal metastizado⁵. O cetuximab associado à radioterapia tem ainda aprovação no tratamento dos carcino-

mas espinocelulares da cabeça e pescoço⁶.

Os efeitos laterais dos inibidores do EGFR diferem substancialmente da QT convencional, destacando-se a toxicidade cutânea e gastrointestinal (diarreia). Efeitos adversos como as náuseas, o vómito, a quebra do estado geral e a alopecia, normalmente as consequências mais penosas para o doente, são desprezíveis, e a toxicidade hematológica é inexistente¹.

Aguardam-se neste momento os resultados de estudos promissores em curso que testam nos diversos órgãos a associação da QT clássica com os novos agentes alvo, a associação das novas moléculas entre si, a sua utilização em diferentes estádios da doença (mais precoces) e o seu papel como adjuvante de cirurgia ou radioterapia^{7,8}.

A possibilidade recente de utilização dos inibidores do EGFR na prática clínica, apesar de uma mais valia no controlo da doença, fez-se obviamente acompanhar dos efeitos laterais já descritos, nomeadamente os dermatológicos, revelando-se um problema muito incómodo para o doente e de difícil resolução para o Oncologista⁹.

A intervenção dermatológica precoce permite atenuar ou anular a toxicidade cutânea, levando a uma maior aderência à terapêutica por parte do doente e possibilitando a manutenção do tratamento em doses integrais. Tal facto certamente levará a melhores taxas de resposta, maior sobrevida e principalmente melhor controlo de sintomas relacionados com o cancro e melhor qualidade de vida para o doente oncológico.

Neste sentido é feita uma revisão da fisiopatologia, da clínica e da prevenção e tratamento das reacções cutâneas adversas aos inibidores do EGFR.

FISIOPATOLOGIA

O EGFR pertence à família dos receptores que, após activação, fosforilam uma tirosina quinase (TK) intracelular e, através da activação sequencial de outros sistemas de sinalização intracelular, transmitem a mensagem do exterior da célula até aos genes existentes no núcleo^{9,10}. Quando estimulado pelos seus ligandos endógenos (EGF, TGF- α , amphiregulin e heparin binding-EGF) o EGFR controla vários processos celulares como a proliferação, diferenciação, regeneração e apoptose, adesão, motilidade e angiogénese^{9,13}. Tem sido implicado na hiperproliferação, indiferenciação e aumento da motilidade das células neoplásicas e na angiogénese que facilita o desenvolvimento tumoral e os seus inibidores (I-EGFR) têm demonstrado actividade anti-neoplásica em particular no tratamento do CPNPC,

Educação Médica Contínua

no carcinoma colorectal metastático e no carcinoma espinocelular metastático ou recidivante da cabeça e pescoço, e estão em estudo experimental noutros tipos de neoplasias¹⁰. Estes I-EGFR são essencialmente de dois tipos: os anticorpos monoclonais que se ligam de forma competitiva à porção extracelular e impedem a activação do receptor pelos seus ligandos naturais, como o cetuximab e panitimumab, e as pequenas moléculas inibidoras da TK, como o gefitinib e o erlotinib, que são activas por via oral e competem a nível intracelular com a adenosina trifosfato para a ligação ao domínio tirosina kinase do receptor, a porção do EGFR responsável pela transmissão do sinal aos outros sistemas intracelulares de sinalização^{10,13}.

Os efeitos adversos dos I-EGFR a nível da pele são muito frequentes, habitualmente dependentes da dose e comuns a todos estes fármacos, tanto os anticorpos monoclonais como os inibidores da TK do receptor ainda que mais frequentes e intensos com os primeiros^{10,11}. Os resultados terapêuticos têm mostrado que, tendencialmente, os efeitos cutâneos adversos se encontram habitualmente associados a uma melhor eficácia da resposta anti-tumoral^{10,11}. Desta forma, e dada ainda a diferente estrutura química destas moléculas, os efeitos adversos mais comuns destes fármacos não são certamente devido a reacções imunológicas de hipersensibilidade ao fármaco, ainda que estas possam ser pontualmente observadas. Sugere-se, assim, que os mecanismos fisiopatológicos implicados nestas reacções adversas estão directamente dependentes do mecanismo de acção dos I-EGFR a nível celular e que é comum aos dois tipos de fármacos: inibição da activação dos genes dependentes do EGFR, nomeadamente os genes que controlam a passagem à fase S do ciclo celular e a consequente proliferação celular.

Na realidade, o EGFR é largamente expresso nas células residentes da pele normal, nomeadamente nos ceratinócitos da epiderme basal e suprabasal e da bainha folicular externa dos folículos pilosos, nos sebócitos, nas glândulas sudoríparas e ainda em células dendríticas da pele e células do tecido conjuntivo da derme^{12,13}. Os ceratinócitos também produzem EGF, uma proteína transmembranar que por acção de metaloproteases liberta a porção extracelular que se liga ao EGFR ceratinocitário, promove a homo ou heterodimerização do receptor e a consequente activação da TK intracelular. Este efeito autócrino do EGF está envolvido na formação do epitélio estratificado especializado que é a epiderme, nomeadamente na proliferação do ceratinócito basal e na sua migração ao longo das camadas da epiderme e, a redução do EGFR nas camadas mais

superficiais da epiderme favorece a diferenciação ceratinocitária. Esta actividade é importante na homeostase cutânea, no crescimento ungueal e dos anexos pilosos, na angiogénese e também em processos de cicatrização e em dermatoses inflamatórias como a psoríase^{12,13}.

A inibição do receptor ceratinocitário por estes fármacos ocasiona alterações epidérmicas significativas, com paragem da divisão dos ceratinócitos basais em fase G1, indução precoce da sua diferenciação, aumento das moléculas de adesão interceratinocitária que dificultam a migração até às camadas mais superficiais e diminuição da sua sobrevivência com activação da apoptose. Ainda, os I-EGFR induzem, pelo menos em ceratinócitos em cultura, o aumento de produção de quimiocinas como a CCL2 (MCP-1 ou *monocyte chemoattractant protein-1* e RANTES), CCL5 ou RANTES e CXCL10 (INF- γ *inducible protein 10*) que atraem e activam monócitos e neutrófilos e outras como a CCL3 (MIP-1 α ou *macrophage inflammatory protein-1 α*), CCL18 (*macrophage inflammatory protein-4*) e a CXCL9 (CXC *chemokine ligand 9*) que atraem predominantemente os linfócitos T, e aumentam a expressão de genes, como o NF- κ B, envolvidos na síntese de citocinas pró-inflamatórias.

Assim, sob o efeito dos I-EGFR, e à semelhança do que se passa com os ratinhos que não exprimem EGFR, a espessura epidérmica é significativamente reduzida, quase não se observa camada granulosa, o estrato córneo é rudimentar, fino, mais compacto e sem a estrutura em "cesto de basket", por vezes com paraqueratose, aumentam os ceratinócitos apoptóticos e pode ocorrer acantólise^{12,13}. Estas alterações ocasionam a perda da função de barreira epidérmica, tanto na sua capacidade de reter água no estrato córneo como de prevenir a penetração de irritantes e microorganismos na pele. Assim se poderá explicar a xerose e descamação observada quase invariavelmente nestes doentes ao fim de algumas semanas de tratamento e as lesões eczematosas ou eritematodescamativas generalizadas, excepcionalmente com erosões cutâneas ou fissuras dolorosas, especialmente nas polpas digitais e regiões palmoplantares, quando a fragilidade epidérmica é extrema^{9,11}.

O ambiente de citocinas e quimiocinas libertado pelos ceratinócitos e a reacção gerada pelos ceratinócitos em apoptose, tal como na "satellite cell necrosis" da doença do enxerto contra hospedeiro, atraem linfócitos citotóxicos à epiderme. As alterações da barreira epidérmica induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, 6 e 8 e TNF- α) também responsáveis pelo componente inflamatório destas reacções adversas, nomeadamente a vasodilatação e edema da derme e os infiltra-

Educação Médica Contínua

dos inflamatórios linfocitários ou neutrofilicos, perifoliculares ou não, que constituem o exantema pápulo-pustuloso da face e tronco. Este simula uma reacção acneiforme pela sua localização, mas não se observam comedões e está muitas vezes associado a eritema subjacente, telangiectasias e importantes sintomas subjectivos (ardor e prurido). A grande abundância de EGFR nos folículos pilo-sebáceos desta área poderá justificar a localização electiva das reacções pápulo-pustulosas à face, V do decote e dorso, ainda que muito frequentemente as pústulas não sejam foliculares^{11,12,14}. Ainda, na sequência da atrofia epidérmica há uma diminuição da protecção natural da pele face à radiação solar que pode ser um factor adicional de agravamento desta reacção pápulo-pustulosa. O EGF libertado habitualmente após a exposição aos raios ultravioletas B e, que em condições normais induz proliferação ceratinocitária, na presença dos I-EGFR parece ainda sensibilizar os ceratinócitos para a apoptose, sendo mais um factor de inflamação nesta reacção adversa¹².

As alterações da proliferação e diferenciação ceratinocitária a nível da bainha do folículo piloso, nomeadamente na regular progressão da fase anagénica para a catagénica, poderão justificar as alterações do crescimento do pelo (alopécia ou redução do crescimento piloso no couro cabeludo e hipertricose facial e tricomegália) e as modificações da textura da haste capilar (cabelos distorcidos e irregularmente encaracolados). Estas alterações podem ocasionar respostas inflamatórias perifoliculares com a infiltração de linfócitos, plasmócitos e células gigantes com destruição do folículo piloso e alopecia cicatricial, excepcionalmente observada ao fim de tratamentos mais longos^{10,11,13,14}.

As alterações do crescimento ungueal (lentificação do crescimento e irregularidades do prato ungueal) associadas à fragilidade epidérmica e inflamação da região periungueal podem explicar a perioniquia que, devido à penetração repetida de irritantes ou agentes microbianos nas pregas proximal e laterais da unha, se podem complicar com surtos de inflamação mais aguda (abscessos) ou lesões tipo granuloma piogénico periungueal, que ocorrem tardiamente em mais de 10% destes pacientes^{11,12,15}.

QUADRO CLÍNICO

A reacção cutânea adversa mais frequente à terapêutica com I-EGFR é a erupção papulo-pustulosa^{11,14,16} (Figs. 1 a 3). Tem sido descrita sob variadas designações na literatura, tais como erupção acneiforme, foliculite



Fig. 1 - Doente de 45 anos, 7 dias após infusão de cetuximab erupção papulo-pustulosa exuberante no rosto.



Fig. 2 - O mesmo doente da Fig. 1: erupção papulo-pustulosa exuberante na metade superior do tronco.

supurativa, "rosácea-like"^{11,14,16}.

A incidência da erupção papulo-pustulosa varia segundo as séries publicadas na literatura, mas está geralmente compreendida entre 60 a 80%¹⁶. É indepen-

Educação Médica Contínua



Fig. 3 - Doente mais idosa, com erupção papulo-fustulosa exuberante.

dente da idade do doente, da raça, sexo ou dos antecedentes pessoais de acne¹⁶.

As lesões elementares são papulo-pustulas (Fig. 4), geralmente assintomáticas ou com discreto prurido, que afectam predominantemente a face (nariz, regiões malaras, sulcos nasogenianos, mento e frente), área do decote, terço superior do dorso e, menos frequentemente, couro cabeludo, membros, parede abdominal e nádegas¹⁶⁻¹⁸. O exantema poupa palmas e plantas, bem como mucosas¹⁹ e pode ter progressão cefalo-caudal nalguns doentes²⁰. O diagnóstico diferencial com acne é linear, uma vez que não existem comedões¹⁶. Manifesta-se em geral uma a três semanas após início do fármaco, atingindo a gravidade máxima entre a 3^a e 5^a



Fig. 4 - Detalhe das lesões papulo-pustulosas, no rosto.

semana¹⁶. Mesmo com a manutenção do fármaco, poder-se-á observar uma estabilização ou melhoria da dermatose, mantendo a mesma evolução flutuante durante o tratamento. Caso se interrompa o fármaco, a reacção é completamente reversível em algumas semanas, sem cicatrizes, mas por vezes com hiperpigmentação residual¹⁶. O exame histológico mostra um infiltrado inflamatório na derme superficial perifolicular e/ou uma foliculite supurativa neutrofílica superficial; os exames microbiológicos são persistentemente negativos¹⁶, embora se tenha isolado *Staphylococcus aureus* nalgumas lesões resistentes¹⁸, provavelmente resultando de colonização secundária.

Esta erupção foliculo-cêntrica parece ser mais frequente e mais grave nos doentes tratados com anticorpos monoclonais¹⁶.

A dermatose tem gravidade variável, avaliável na escala do *National Cancer Institute* (Quadro I), que gradua a toxicidade farmacológica em oncologia. Esta escala tem sido criticada por alguns autores, uma vez que subjectivamente gradua a gravidade da dermatose em função da necessidade de intervenção médica para a corrigir e não em função do seu impacto estético e funcional.

Há correlação entre a dose administrada do fármaco e a gravidade da reacção cutânea¹⁶; assim, se considerarmos uma reacção severa, poder-se-á proceder a diminuição transitória da dose do fármaco. A reacção cutânea pode ser marcador indirecto da reacção anti-EGFR in vivo e a gravidade da reacção é paralela à saturação do receptor e é indicador do bloqueio eficaz do mesmo e de dose óptima biológica²¹⁻²³. Alguns autores demonstraram que a reacção cutânea traduz actividade anti-tumoral e eficácia terapêutica: doentes com toxicidade grau 2 obtiveram melhor resposta tumoral e maior sobrevivência^{22,23}.

Outro efeito colateral descrito na literatura é a xerose^{11,16}, presente em 4-35% dos doentes. São factores predisponentes a idade avançada, a história pregressa de eczema atópico e a quimioterapia prévia⁹. A xerose manifesta-se por pele seca e descamativa, com prurido, podendo atingir as áreas afectadas pela erupção papulo-pustulosa, mas geralmente é mais abrangente e generaliza-se a outros locais do tegumento⁹. Pode progredir para eczema asteatótico ou com outro padrão morfológico (Figs. 5 e 6) ou infectar secundariamente com *Staphylococcus aureus* ou, mais raramente, com o vírus Herpes simplex⁹.

Um efeito secundário mais raro é a ocorrência de telangiectasias; estas surgem concomitantemente com a erupção papulo-pustulosa, atingem as mesmas áreas e

Educação Médica Contínua

Quadro I

ESCALA DE GRAVIDADE DA DERMATOSE (NACIONAL CANCER INSTITUTE)					
- Graus -					
Efeito adverso	1 (ligeiro)	2 (moderado)	3 (severo)	4 (risco de vida)	5 (morte)
Eritema e descamação	Eritema maculo-papular com ou sem sintomatologia	Eritema maculopapular com prurido ou outros sintomas; descamação localizada ou outras lesões < 50% SC	Eritrodermia ou erupção macular, papular ou vesicular; descamação atinge > 50% SC	Dermatite generalizada esfoliativa, ulcerativa ou bolhosa	Morte
Erupção papulo-pustulosa	Intervenção não indicada	Intervenção não indicada	Associada a dor, alteração morfologia corporal, ulceração ou descamação	-	Morte
Prurido	Ligeiro ou localizado	Intenso ou generalizado	Intenso ou generalizado e interferindo com a actividade diária	-	-
Alterações ungueais*	Discromia, estriação, picotado	Onicólise total ou parcial; dor ungueal	Interfere com actividades diárias	-	-
Xerose	Assintomática	Sintomática, não interferindo com actividades diárias	Interfere com actividades diárias	-	-
R. Hipersensibilidade	Exantema ou "flushing" transitório	Exantema; "flushing", urticária, dispneia	Broncoespasmo sintomático, com/sem urticária; angioedema, hipotensão. Necessidade medicação parentérica	Anafilaxia	Morte
Mucosite/estomatite	Sintomas escassos orais ou respiratórios, não interferindo com função	Sintomático, mas consegue deglutir dieta modificada; sintomas respiratórios interferindo com função mas não com actividades diárias	Sintomático e incapaz de alimentação oral; sintomas respiratórios interferindo com actividades diárias	Sintomático com consequências que causam risco de vida	Morte

SC - Superfície corporal

*Não aplicável à toxicidade ungueal dos inibidores EGFR

os membros. Tendem a desaparecer espontaneamente e geralmente deixam hiperpigmentação residual⁹.

Reacções de hipersensibilidade I, como urticária e anafilaxia são mais raras (afectam 2-3% dos doentes) e surgem logo na primeira administração do fármaco¹⁶. Estas reacções de hipersensibilidade parecem ser mais frequentes com a administração de cetuximab, dado ser um anticorpo quimérico¹⁶.

Na literatura estão ainda descritas mais reacções

adversas dermatológicas no tratamento com I-EGFR, como as alterações ungueais (Figs. 7 e 8), presentes em 6-12% dos doentes, traduzidas por perioniquia, formação de granulomas peri-ungueais, estriação ungueal, perda de unhas e fissuração das polpas dos dedos^{11,14,16}. Estas alterações acrais e ungueais tendem a ser mais tardias, surgindo 2-4 meses após o início do tratamento e podem permanecer vários meses após a sua suspensão, interferindo com as actividades quotidianas do doente¹⁵.

Educação Médica Contínua



Fig. 5 - Erupção macular eritemato-descamativa em doente após 74 dias de erlotinib.



Fig. 6 - Erupção macular eritemato-descamativa em doente após 74 dias de erlotinib.

Estão igualmente descritas alterações da haste capilar em casos isolados, que se manifestam por cabelo frágil e adelgado, crescimento e encurvamento de pestanas e sobrancelhas, surgindo geralmente entre 2 a 5 meses após o início do tratamento^{9,16}. Foi ainda descrito um caso isolado de alopecia, em doente medicada com gefitinib²⁴.

Podem também ocorrer fenómenos de mucosite (tanto estomatite como vaginite ou ainda envolvimento da mucosa nasal)^{16,25} em 2-36% dos doentes tratados. A mucosite não está relacionada com a dose do fármaco e pode evoluir para a cura espontânea, mesmo sem terapêutica específica. O fármaco pode igualmente causar, em 12-14% dos doentes, alterações oculares, como conjuntivite e queratoconjuntivite sicca²⁶.



Fig. 7 - Toxicidade ungueal, manifestada por inflamação periungueal e formação de granulomas nas pregas ungueais.



Fig. 8 - Outro aspecto da toxicidade ungueal, com inflamação periungueal e granulomas nas pregas ungueais.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Com a sua colaboração no controle das toxicidades cutâneas associadas ao tratamento com os I-EGFR o dermatologista pode desempenhar um papel crucial na manutenção a longo prazo desta recente terapêutica oncológica, melhorando a qualidade de vida dos doentes e prolongando a sua sobrevivência.

Educação Médica Contínua

Como não se encontra completamente esclarecido o mecanismo fisiopatológico destas reacções adversas cutâneas o seu tratamento não é consensual na literatura publicada. Como resultado de uma reunião de consenso realizada no início de 2004 em Nova Iorque foi publicado um protocolo de tratamento defendendo a utilização indiscriminada de clobetasol tópico (!) e desaconselhando a utilização dos medicamentos normalmente utilizados para a acne, como os retinóides tópicos e peróxido de benzoílo²⁷. Pelo contrário, dois grupos de Dermatologistas de diversos países europeus publicaram em 2005 dois artigos defendendo a utilização de medicação tópica utilizada na acne e rosácea em doentes com erupções leves a moderadas^{28,29}. Nas duas publicações de consenso os autores concordam que as recomendações são baseadas na sua experiência pessoal, reforçando a necessidade para estudos controlados na avaliação destes tratamentos.

Na abordagem das reacções adversas cutâneas aos I-EGFR deveremos distinguir a prevenção, previamente ao início da medicação com os I-EGFR, do tratamento da dermatose já estabelecida. É ainda importante diferenciar o tratamento dos dois grandes tipos de reacção, nomeadamente a erupção papulo-pustulosa ("acneiforme") e a erupção eritemato-descamativa, embora possam ainda surgir, mais tardiamente, alterações das unhas e pelos.

A **prevenção** dos padrões mais frequentes de toxicidade cutânea deve ser feita desde o início do tratamento oncológico, com cuidados gerais tais como a lavagem da pele, sobretudo do rosto, com movimentos suaves, utilização de água fria ou tépida e um enxaguamento posterior apenas com ligeiros toques de toalha macia de algodão. Devem ser usados syndets, que ao não possuírem sabões alcalinos mantêm a barreira lipídica cutânea intacta. Imediatamente após o banho deve ser recomendada a aplicação de emoliente (óleo em água) com gestos suaves. A aplicação, generalizada ou localizada destes produtos pode ser feita com a frequência sentida como necessária pelo doente, não sendo necessário limitá-la ao banho diário.

A aplicação de uma loção de aveia coloidal, 3 vezes por dia, em 10 doentes com erupção papulo-pustulosa induzida por diversos I-EGFR resultou em 6 respostas completas e 4 respostas parciais, com um tempo de resposta médio de 6,8 dias. O efeito anti-inflamatório da aveia coloidal foi comprovado num modelo de irritação com lauril sulfato de sódio³⁰.

Devem ser evitados ambientes excessivamente aquecidos ou secos, utilizar vestuário de algodão, evitar procedimentos agressivos como esfoliações ou depilações e

utilizar apenas maquilhagem correctora não comedogénica. Deve ser recomendada a evicção solar e aplicado um protector solar de índice 50+ nas zonas expostas, de forma a minimizar o risco de dano actínico, tendo sido descrito recentemente um caso de fotossensibilidade provocada pelo erlotinib³¹.

Das regras gerais do **tratamento** salienta-se a necessidade de observação frequente do doente de forma a possibilitar uma escalada terapêutica, caso não se verifique resposta após 2 semanas de medicação. A introdução de terapêuticas tópicas ou sistémicas é complementar aos cuidados gerais referidos na prevenção, que devem ser continuados e reforçados, para compensação do efeito irritante de alguns dos medicamentos utilizados.

Numa erupção localizada, assintomática e que não interfere por isso com actividades quotidianas dos doentes (**grau I**) serão privilegiados os tratamentos tópicos. Perante uma erupção eritemato-descamativa a aplicação de um corticóide tópico de baixa/moderada potência, em creme, por um curto período será suficiente. Segundo *Lacouture* poderá ainda ser utilizado em primeira opção o pimecrolimus²⁶. Perante uma erupção papulo-pustulosa poderá ser feita a associação de adapaleno ou peróxido de benzoílo, à noite, com um antibiótico de acção local, em aplicação bidiária, como a eritromicina, clindamicina ou metronidazol¹⁴. Foi recentemente publicado um caso com resposta ao itraconazol, num doente medicado com erlotinib e com infecção por *Malassezia sympodialis*, o que vem salientar a necessidade da biópsia cutânea e exame microbiológico na ausência de resposta ao tratamento dermatológico³². Com muita frequência é necessário iniciar antibioterapia sistémica pelo aparecimento de características de infecção secundária (impetiginização), nomeadamente crostas amareladas ou exsudação intensa, ou de um acantonamento das lesões na área perinasa²⁷.

Perante uma erupção sintomática, embora com uma percentagem corporal inferior a 50% (**grau II**), será essencial o tratamento sistémico desde o início, nomeadamente doxiciclina ou minociclina 100 mg/dia, por um período mínimo de 4 semanas, também pelo seu efeito anti-inflamatório e eventualmente um anti-histamínico, para o prurido, além dos tratamentos tópicos já descritos (Figs. 9 e 10). Recentemente autores espanhóis descreveram uma melhoria na totalidade de uma série de 20 doentes com erupção papulo-pustulosa provocada por diversos I-EGFR, após medicação com 100 mg / dia de doxiciclina³³.

Nas reacções de **grau III**, com mais de 50 % da

Educação Médica Contínua



Fig. 9 - Erupção papulo-pustulosa grau 2 (aspecto das lesões antes da terapêutica com doxiciclina oral).



Fig. 10 - O mesmo doente da Fig. 9: resposta rápida a 100 mg diários de doxiciclina oral (após 2 semanas).

superfície corporal atingida, poderá ser utilizada inicialmente uma dose maior de doxiciclina/minociclina (200 mg por dia, em duas doses repartidas), no caso da erupção papulo-pustulosa, ou corticóides sistémicos, no caso da erupção eritemato-descamativa. Tem sido descrita a utilização da isotretinoína sistémica em baixas doses (10-20 mg por dia) na erupção papulo-pustulosa extensa induzida pelo cetuximab^{14,34}. A isotretinoína parece ter uma acção benéfica na erupção papulo-pustulosa por permitir uma maior diferenciação do epitélio folicular e inibição da quimiotaxia neutrofílica. No entanto são necessários mais estudos para determinar a duração e dose óptimas da isotretinoína, bem como os possíveis efeitos secundários aditivos em relação aos provocados pelos I-EGFR, nomeadamente a xerose, prurido, perioníquia e formação de granulomas piogénicos^{1,10}. Os retinóides, ao promoverem a diferenciação de diversas linhagens celulares, terão teoricamente um papel favorável nas neoplasias dos epitélios em geral. Este aspecto tem sido explorado na utilização destes medicamentos na quimioprevenção dos carcinomas basocelulares e espinocelulares nos doentes imunossu-

primidos e insuficientes renais e foi demonstrado por um estudo no adenocarcinoma do endométrio³⁵.

No caso de reacções que não respondam ao controlo dermatológico o tratamento pode ser interrompido por períodos não superiores a 2 semanas³⁶, reduzida a dose gradualmente em 50 mg/dia³ ou passada a esquemas intermitentes (2 semanas de tratamento alternando com 1 semana de suspensão)¹⁶. Esta atitude é, no entanto, indesejável porque alguns autores referem que os doentes com efeitos secundários cutâneos mais intensos são aqueles em que os I-EGFR induzem maiores ganhos na sobrevida³⁷.

No **grau IV**, felizmente raro, o doente deve ser tratado em regime de internamento e a medicação oncológica deve ser imediatamente suspensa, à semelhança de outras emergências dermatológicas, como a necrólise epidérmica tóxica.

No tratamento da perioníquia e das fissuras palmo-plantares pode ser considerada inicialmente a utilização de pedilúvios de solução aquosa de ácido bórico ou permanganato de potássio, antisépticos e antibióticos tópicos ou sistémicos, isolados ou associados a corti-

Educação Médica Contínua

cóides tópicos potentes. Podem ser adicionadas tetraciclina orais e anti-inflamatórios em casos resistentes³⁸. Quando não resolvem com o tratamento médico, os granulomas piogénicos necessitam de destruição química (nitrato de prata), ou cirúrgica (electrocirurgia ou laser de CO₂)^{9,11}. Será importante, tal como nas erupções cutâneas, a prevenção com hidratação palmo-plantar adequada (pomada ou unguento) e utilização de calçado adequado, não traumático¹⁵.

A tricomegalia é um efeito secundário raro e tardio (2º-5º mês) que causa desconforto visual, podendo mesmo evoluir para blefarite e conjuntivite e que se resolve apenas com o corte frequente dos pelos. A resolução definitiva surge cerca de 1 mês após a suspensão dos I-EGFR⁹.

CONCLUSÃO

A intervenção do dermatologista tem como objectivo a manutenção do doente no tratamento com os I-EGFR, utilizando agentes que não afectem desfavoravelmente a evolução da neoplasia ou interfiram com a terapêutica oncológica. Com a crescente disponibilização de terapêuticas alvo, dirigidas a passos específicos do desenvolvimento tumoral (por exemplo proliferação dos epitélios ou angiogénese), alguns doentes irão permanecer anos com estas medicações, tornando o cancro controlável, tal como muitas outras doenças crónicas.

Sendo dermatológicos os efeitos secundários mais frequentes destes novos medicamentos, esta relação entre a Oncologia e a Dermatologia parece estar ainda no início. Que tipo de efeitos secundários cutâneos poderão surgir com a inibição a longo prazo dos EGFR e qual será o papel da terapêutica dermatológica de manutenção, eventualmente com retinóides orais?

Por fim é bom não esquecer que alguns destes novos medicamentos poderão vir a ser utilizados, no futuro, pela Dermatologia nomeadamente nos carcinomas epidermóides³⁹ e queratoses actínicas⁴⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Lacouture ME, Melosky BL: Cutaneous reaction to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: A Dermatology-Oncology perspective. *Skin Therapy Lett* 12: 1-5 (2007).
2. Catania C, De Pas TM, Pelosi G, Manzotti M, Adamoli L, Nolè F, Goldhirsch A: Erlotinib-induced breast cancer regression. *Ann Pharmacother* 40: 2043-7 (2006).
3. Black PC, Agarwal PK, Dinney CP: Targeted therapies in bladder cancer- an update. *Urol Oncol* 25: 433-8 (2007).
4. Sheperd FA, Rodrigues Pereira J et al.: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-32 (2005).
5. Lee JJ, Chu E: An update on treatment advances for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer J* 13: 276-81 (2007).
6. Harari PM: Stepwise progress in epidermal growth factor receptor/radiation studies for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: S25-7 (2007).
7. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA; TRIBUTE Investigator Group: TRIBUTE a phase III trial of erlotinib HCL (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 5892-9 (2005).
8. Huang S, Armstrong EA, Benavente S, Chinnaiyan P, Harari PM: Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR) - combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 64: 5355-62 (2004).
9. Hu JC, Sadeghi P et al.: Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 56: 317-26 (2007).
10. Cowen EW: Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 56: 514-7 (2007).
11. Roe E, Gracia-Muret MP et al.: Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 55: 429-37 (2006).
12. Lacouture ME: Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 6: 803-12 (2006).
13. Morse L, Calareso P: EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs* 22: 152-62 (2006).
14. De Witt C, Siroy AE et al.: Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor target chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 56: 500-5 (2007).
15. Fox LP: Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 56: 460-5 (2007).
16. Agero AL, Dusza SW et al.: Dermatologic side effects

Educação Médica Contínua

- associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 55: 657-70 (2006).
17. Robert C, Soria J et al.: Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 6: 491-500 (2005).
 18. Busam K, Capodieci P et al.: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody. *Br J Dermatol* 144: 1169-76 (2001).
 19. Jacot W, Bessis D et al.: Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 151: 238-41 (2004).
 20. Hidalgo M, Siu L et al.: Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 19: 3267-79 (2001).
 21. Perez-Soler R: Can rash associated with Her1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Huntingt)* 17: 23-8 (2003).
 22. Perez-Soler R, Chachoua A et al.: Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 3238-47 (2004).
 23. Clark G, Perez-Soler R et al.: Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCL. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 196 (2003).
 24. Graves J, Jones B et al.: Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor inhibitor gefitinib. *J Am Acad Dermatol* 55: 349-53 (2006).
 25. Soulieres D, Sezer N et al.: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 22: 77-85 (2004).
 26. Lacouture M, Basti S et al.: The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Supp Oncol* 4: 236-8 (2006).
 27. Perez-Soler R, Delord JP et al.: HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 10: 345-56 (2005).
 28. Segaert S, Tabernero J et al.: The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 599-606 (2005).
 29. Molinari E, De Quatrebarbes J et al.: Cetuximab-induced acne. *Dermatology* 211: 330-3 (2005).
 30. Alexandrescu DT, Vaillant JG et al.: Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. *Clin Exp Dermatol* 32: 71-4 (2007).
 31. Luu M, Lai SE et al.: Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23: 42-5 (2007).
 32. Cuetara MS, Aguilar A et al.: Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and *Malassezia sympodialis*. *Br J Dermatol* 155: 477-9 (2006).
 33. Guhl G, González-de-Arriba A et al.: Acneiform rash due to epidermal growth factor inhibitors: response to doxycycline in 20 patients. Poster apresentado no 15th European Academy of Dermatology and Venereology Meeting, 2006, Rhodes, Grécia.
 34. Gutzmer R, Werfel T et al.: Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 153: 849-51 (2005).
 35. Carter CA, Shaw BL: Retinoic acid affects the EGF-R signaling pathway during differentiation induction of human endometrial adenocarcinoma cells. *Exp Mol Pathol* 68: 170-86 (2000).
 36. Zoller A, Schäd SG, Gross GE: Erlotinib-associated skin reactions - case report and proposal for classification. *Br J Dermatol* 155: 1293-5 (2006).
 37. Perez-Soler R: Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 8 Suppl 1: S7-S14 (2006).
 38. Shu KY, Kindler HL et al.: Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 154: 191-2 (2006).
 39. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG: Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol* 143: 889-92 (2007).
 40. Hermanns JF, Piérard GE, Quatresooz P: Erlotinib-responsive actinic keratoses. *Oncol Rep* 18: 581-4 (2007).

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Em que neoplasias são utilizados os I-EGFR e quais são os seus nomes químicos e comerciais?
- Que cuidados recomendaria, para a prevenção de reacções cutâneas adversas, a um doente prestes a iniciar o tratamento com um I-EGFR?
- Uma reacção cutânea adversa mais intensa ao I-EGFR está associada a uma melhor ou pior resposta do tumor?
- Quais são os padrões dermatológicos mais frequentes de reacções adversas aos I-EGFR?
- A erupção papulo-pustulosa induzida pelos I-EGFR é mais frequentes nos doentes com história prévia de acne?
- A erupção papulo-pustulosa surge precocemente ou tardiamente, em relação às alterações das unhas e pelos?
- Numa reacção dermatológica adversa aos I-EGFR a primeira atitude é a suspensão imediata do fármaco?
- Que medicação sistémica deve ser privilegiada no tratamento da erupção papulo-pustulosa induzida pelos I-EGFR?

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Hu JC, Sadeghi P et al.: Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 56: 317-26 (2007).
2. Lacouture M, Basti S et al.: The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Supp Oncol* 4: 236-8 (2006).
3. Lacouture M, Basti S et al.: The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Supp Oncol* 4: 236-8 (2006).
4. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG: Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol* 143: 889-92 (2007).

RETALHO EM ILHA COM PEDÍCULO LATERAL - Um Refinamento da Técnica Tradicional

Felicidade Trindade¹, José Rosa²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Santo António dos Capuchos;

²Serviço de Cirurgia Plástica, Instituto Português de Oncologia, Lisboa

RESUMO - Os retalhos em ilha são uma boa opção a ter em conta quando se pretende reparar um defeito da pálpebra ou da região periorbitária. Podem ser executados segundo o método original, com pedículo subdérmico (central e inferior), com deslizamento limitado. No entanto, se o pedículo for lateral, obtém-se maior mobilidade do retalho, tornando-se muito útil para reparações na face. Apresentam-se 3 casos clínicos de doentes com tumores localizados nas pálpebras e região periorbitária, nos quais foram efectuados retalhos em ilha com pedículo lateral, com resultados funcionais e cosméticos muito aceitáveis.

PALAVRAS-CHAVE - Retalho em ilha; Pedículo lateral.

ISLAND FLAPS WITH LATERAL PEDICLE - A Refinement of the Traditional Technique

ABSTRACT - Island flaps are a good option to repair the eyelid area. They can be executed by the original method, with a central and inferior pedicle. However, if the pedicle is lateral, it improves the mobility, becoming useful for defects in the face. We present 3 cases report of patients with eyelids tumors, in which an island flap with lateral pedicle was performed, with very acceptable functional and cosmetic results.

KEY-WORDS - Island flap; Lateral pedicle.

Correspondência:

Dr.ª Felicidade Trindade

Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1150 314 Lisboa

Tel.: 213136300

Fax: 213136380

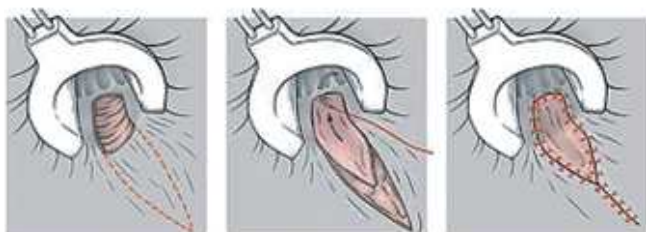
E-mail: felicidade.trindade@gmail.com

Artigo Original

INTRODUÇÃO

Os retalhos em ilha (Esquema A) foram introduzidos por Esser (cirurgião holandês que reparava os defeitos faciais dos soldados austríacos envolvidos na II guerra mundial) em 1918. Em 1965 Barron e Emmett introduziram o conceito de pedículo vascular baseado em irrigação aleatória, diminuindo a importância da irrigação por artérias definidas. Estes retalhos foram também descritos por outros autores (Meyer 1988, Eliot 1969, Cronin 1983) e revelam-se de úteis para o encerramento de defeitos moderados na face. Os melhores resultados são obtidos com as incisões próximas das linhas de menor tensão da pele.

O retalho VY é uma variante do retalho em ilha que tem vindo a ser muito praticado em cirurgia da face e da mão. Tratando-se de um retalho clássico, significa neste contexto, que tem indicação para continuar a ser usado com eventual alargamento das suas aplicações. O retalho VY localizado na pálpebra superior foi descrito por Okada em 1997 e parece surgir num contexto de adaptação do retalho clássico em VY de pedículo subdérmico. A maior versatilidade deste retalho resulta do seu planeamento com base no pedículo vascular superior.



Esquema A - Defeito cirúrgico; adaptação do retalho em ilha; encerramento do defeito.

MATERIAL E MÉTODOS

Três doentes foram submetidos a intervenção cirúrgica, com excisão do tumor cutâneo e encerramento do defeito com retalho em ilha com pedículo lateral. Todos os tumores foram diagnosticados clinicamente como carcinomas basocelular (confirmado posteriormente por exame histológico), com localização respectivamente na pálpebra inferior esquerda (doente 1), transição da pálpebra inferior esquerda com a região malar ipsilateral (doente 2) e pálpebra superior direita (doente 3).

No doente 1 procedeu-se a excisão completa do tumor, que infiltrava toda a pálpebra inferior esquerda e respectivo canto interno. Realizou-se um retalho em ilha



Fig. 1.1 - Doente 1: carcinoma basocelular da pálpebra inferior esquerda.



Fig. 1.2 - Doente 1: defeito cirúrgico após excisão de tumor.



Fig. 1.3 - Doente 1: encerramento do defeito após mobilização do retalho em ilha com pedículo lateral.



Fig. 2.1 - Doente 2: carcinoma basocelular da pálpebra inferior/região malar esquerda.



Fig. 2.2 - Doente 2: possíveis abordagens cirúrgicas.



Fig. 2.3 - Doente 2: retalho em ilha (vascularizado apenas por um pedículo lateral subcutâneo).

com pedículo lateral, que se deslocou e adaptou ao defeito. No doente 2, não houve necessidade de excisar toda a pálpebra inferior, na medida em que o tumor poupava o bordo desta. O retalho em ilha com pedículo lateral foi realizado na horizontal. Na doente 3, o tumor estava localizado ao terço interno da pálpebra superior

Artigo Original



Fig. 2.4 - Doente 2: adaptação do retalho.



Fig. 3.1 - Doente 3: defeito cirúrgico após excisão do tumor.



Fig. 2.5 - Doente 2: encerramento do defeito.



Fig. 3.2 - Doente 3: defeito cirúrgico após excisão do tumor e marcação da incisão.

direita, e após a excisão cirúrgica, a parte remanescente da pálpebra foi libertada por cantotomia externa, com posterior incisão cutânea da pele a nível da prega supratarsal. O bloco de tecidos manteve as conexões vasculares através do músculo orbicular e conjuntiva palpebral. O defeito residual da zona dadora encerrou sob a forma de VY.

O follow-up foi respectivamente de 6 anos, 3 meses e 5 anos.

RESULTADOS

Nos 3 doentes os resultados cosméticos foram muito aceitáveis. Não ocorreu nenhuma complicação cirúrgica como infecção, ectropion, epífora, cicatrizes hipertróficas, assimetrias ou lesões no globo ocular.

DISCUSSÃO

As técnicas de cirurgia reconstrutiva de defeitos nas



Fig. 3.3 - Doente 3: retalho em ilha, aspecto da incisão na pele e da cantotomia externa.

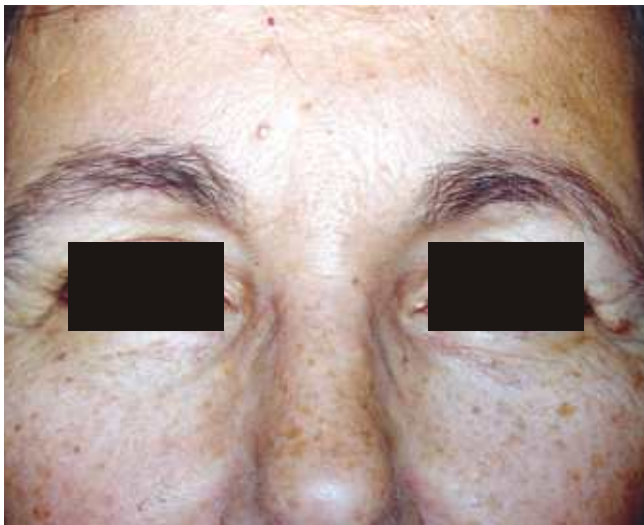
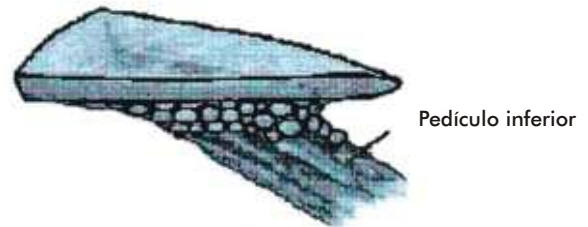


Fig. 3.4 - Doente 3: follow-up 2 meses.

pálpebras têm vindo a evoluir, sendo hoje possível obter resultados mais perfeitos com menos tempos operatórios. A complexidade estrutural e funcional das pálpebras, em particular da superior, levou a que esta fosse durante muito tempo reconstruída à custa da inferior.

O retalho em ilha pode ser praticado segundo o método original, com pedículo subdérmico (central e inferior), com deslizamento limitado (Esquema B). No entanto, se o pedículo for lateral (Esquema C), obtém-se maior mobilidade do retalho, tornando-se muito útil nas pálpebras, lábios, face em geral e dorso da mão. O



Esquema B - Retalho em ilha com pedículo inferior.



Esquema C - Retalho em ilha com pedículo lateral (maior mobilidade do retalho).

comprimento do retalho deve ter três vezes o diâmetro do defeito. A incisão é feita até ao tecido subcutâneo, com separação de toda a pele circundante (em ilha), excepto o pedículo subjacente. O pedículo é lateral e pode incluir tecido muscular ou conter apenas tecido subcutâneo. Quando o retalho é movido durante a cirurgia, a superfície do pedículo diminui à medida que aumenta a sua mobilidade. Se comparado com o pedículo subdérmico, o pedículo lateral aumenta a mobilidade do retalho ao mesmo tempo que preserva o fluxo vascular.

As vantagens deste método relacionam-se com a facilidade de execução, menor formação de cicatrizes, e melhor resultado estético. Dos inconvenientes valorizam-se algumas dificuldades no planeamento que levam a considerar a aplicação do desenho, tendo sempre em consideração a vascularização do retalho.

A maioria dos tumores da pálpebra, nomeadamente os que atingem o bordo ciliar, após a ressecção com margem adequada ao tipo de tumor, deixa um defeito transfixivo. A sua reconstrução é geralmente difícil porque têm que ser atingidos todos os objectivos, dos quais se destacam: a segurança oncológica, uma perfeita função protectora do globo ocular a par da boa mobilidade, sem desencadear reacção de hiperémia conjuntival, e finalmente, um bom resultado do ponto de vista estético.

Artigo Original

Quando aplicado à pálpebra superior, este método permite uma reconstrução segura de defeitos que podem atingir até metade desta, num só tempo cirúrgico, não carece de tecidos para além dos disponíveis na própria pálpebra e as cicatrizes por vezes coincidem com as pregas da pele. A falta das pestanas não é facilmente percebida.

Admite-se que será mais uma boa solução a ter em conta quando se pretende reparar defeitos na região periorbitária e palpebral.

BIBLIOGRAFIA

1. Esser JFS: Island flaps. *NY Med J* 106: 264-5 (1917).
2. Barron JN, Emmett AAJ: Subcutaneous pedicle flaps. *Br J Plast Surg* 18: 51-78 (1965).
3. Spira M, Gerow FJ, Hardy SB: Subcutaneous pedicle flaps on the face. *Br J Plast Surg* 27: 258-63 (1974).
4. Doedermann A, Hauter D, Zook EG, Russel RC: V-Y advancement flaps for closure of nasal defects. *Plast Reconstr Surg* 84: 916-20 (1989).
5. Dzubow LM: Subcutaneous island pedicle flaps. *J Dermat Surg Oncol* 12: 591-6 (1986).
6. Gloster HM Jr: The use of full-thickness skin grafts to repair nonperforating nasal defects. *J Am Acad Dermat* 42: 1041-50 (2000).
7. Ueda K, Oba S, Okada M, Hara M, Zen N: Eyelid reconstruction with a composite radial forearm palmaris longus tendon flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60(3): 256-9 (2007). Epub 2006, Jun 6.
8. Papadopoulos DJ, Pharis DB, Munavalli GS, Trinei F, Hantzakos AG: Nasalis myocutaneous island pedicle flap with bilevel undermining for repair of lateral nasal defects. *Dermat Surg* 28: 190-4 (2002).
9. Boyer JD, Zitelli JA, Brodhan DG: Undermining in cutaneous surgery. *Dermat Surg* 27: 75-8 (2001).
10. Yu L, Zhang JZ, Wang JQ, Wang YR, Zhang ZH: Repairing of upper cicatricial ectropion with orbicularis oculi myocutaneous flap in construction of double eyelid *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 23(1): 13-5 (2007).
11. Otley CC, Roenogk RK: Surgical pearl: preparing the defect for an island pedicle flap. *J Am Acad Dermat* 36: 257-8 (1997).
12. Wu X, Qian G, Fang F: Repair of basal cell carcinoma on the outer canthus via a bifurcated island flap. *Dermatol Surg* 32(11): 1421-3 (2006).
13. Calderon W, Rinaldi B, Ortega J, Calderon D, Leniz P: The V-Y advancement for lower eyelid defect in preventing ectropion. *Plast Reconstr Surg* 118(2): 557-8; author reply 558-9 (2006).

DERMATOSE AUTOIMUNE À PROGESTERONA - Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico

Sandra Medeiros¹, Rodrigo Rodrigues Alves², Manuela Costa³, Ana Afonso⁴, Ana Rodrigues¹, Jorge Cardoso¹
Serviços de ¹Dermatovenereologia e ⁴Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral; ²Serviço de Imunoalergologia,
Hospital de Santa Maria; ³Serviço de Ginecologia-Obstetrícia, Maternidade Alfredo da Costa, Lisboa

RESUMO - As dermatoses com agravamento pré-menstrual cíclico constituem um problema comum, reflexo da sensibilidade da pele aos efeitos hormonais. Muitas dermatites crónicas agravam transitoriamente no período pré menstrual, enquanto que outras são apenas clinicamente aparentes após este período. O termo dermatose auto-imune à progesterona (DAIP) é reservado aos poucos casos em que é demonstrada alergia à progesterona, estando associado a um espectro variável de manifestações cutâneas como a urticária, angioedema, eczema, foliculite, entre outras. Nas mulheres afectadas, ocorre 3 a 10 dias previamente ao início do fluxo menstrual, melhorando cerca de 2 dias após o seu início. Os autores descrevem o caso de uma doente com DAIP com início durante a gravidez, submetida a terapêutica cirúrgica de ooforectomia bilateral. Efectuamos uma revisão da literatura médica no que concerne aos aspectos clínicos, patogénese, diagnóstico e opções terapêuticas desta doença.

PALAVRAS-CHAVE - Progesterona; Autoimune; Cíclico; Gravidez; Ooforectomia.

AUTOIMMUNE PROGESTERONE DERMATITIS - Case Report and Review of the Literature

ABSTRACT - Pathologies with a cyclical premenstrual aggravation are a frequent problem, reflecting the sensitivity of skin to the hormonal effects. Many chronic dermatoses transiently exacerbate premenstrually, while certain eruptions are only evident before a period. The term autoimmune progesterone dermatitis (AIPD) is reserved for the few cases of perimenstrual skin disease in which progesterone allergy can be established, and it is associated with a variable spectrum of skin findings such as urticaria, angioedema, eczema, , folliculitis and others. In affected women, it occurs 3-10 days prior to the onset of menstrual flow, and resolves 2 days into menses. We report a case of AIPD beginning in pregnancy and treated with bilateral oophorectomy. In addition, we review the medical literature in regards to clinical features, pathogenesis, diagnosis and treatment options of this disease.

KEY-WORDS - Progesterone; Autoimmune; Cyclical; Pregnancy; Oophorectomy.

Correspondência:

Dr.ª Sandra Medeiros
Serviço de Dermatovenereologia
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência n.º8
1069-166 Lisboa
Tel.: 217924274
E-mail: sandradmedeiros@clix.pt

Artigo Original

INTRODUÇÃO

O tegumento cutâneo é particularmente sensível aos efeitos das hormonas sexuais, sendo que tanto os queratinócitos, como os fibroblastos e macrófagos da pele têm receptores para o estrogéneo, a progesterona e os androgéneos^{1,4}. Estudos *in vivo* e *in vitro* recentes comprovam a variedade de efeitos biológicos e imunológicos das hormonas sexuais na pele. Os **estrogéneos** suprimem a actividade sebácea, mas têm pouco ou nenhum efeito na glândula apócrina; aumentam os níveis de ácido hialurónico na derme, com um aumento consequente do seu conteúdo em água; estimulam a síntese de colagéneo e a melanogénese epidérmica; postula-se que tenham propriedades anti-inflamatórias que podem ser responsáveis por uma diminuição da resposta cutânea nas reacções de hipersensibilidade retardada; e aceleram a velocidade de cicatrização cutânea, ao promoverem a re-inervação cutânea, a re-epitelização e a formação de tecido de granulação^{2,5,6}. Os **androgéneos**, em contraste, prolongam a inflamação, diminuem a deposição de matriz extracelular nas feridas e reduzem a velocidade de cicatrização cutânea, sendo também responsáveis por alguns sinais de virilização^{1,7,8}. A forma como a **progesterona** natural influencia a pele é menos clara. Durante a segunda metade do ciclo menstrual, altura em que há um predomínio desta hormona, ocorre um aumento da vascularização cutânea, aumento da actividade da glândula sebácea, com consequente seborreia e frequentemente, acne ligeiro pré-menstrual. Foi também já demonstrado que tem propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras⁴. Tanto os estrogéneos como a progesterona diminuem a "lise" do colagéneo, ao reduzirem a actividade das metaloproteinases da matriz produzidas pelos fibroblastos, e estimulam a proliferação dos queratinócitos. Apesar da variedade de "respostas da pele" às hormonas sexuais, o mecanismo de acção exacto destas na biologia cutânea e na fisiopatologia de certas dermatoses permanece ainda desconhecido⁴.

A influência das hormonas sexuais sobre a pele é evidenciada por variadíssimos factos:

- O início de várias dermatoses durante a gravidez (PUPPP, herpes gestationis, etc);
- O agravamento ou a melhoria de várias doenças cutâneas na gravidez (psoríase, lúpus eritematoso sistémico, etc.);
- As alterações observadas na pele da mulher após o início da menopausa (aumento da fragilidade e "enrugamento" cutâneos associados à atrofia epidérmica, diminuição do conteúdo de colagé-

neo dérmico e da hidratação da pele, bem como o compromisso na cicatrização);

- O predomínio feminino de algumas patologias (eritema nodoso, melasma, etc)^{7,9-11}.

Está também bem documentada a influência do ciclo menstrual sobre várias doenças sistémicas como a asma, a epilepsia, a miastenia gravis e também sobre várias dermatoses crónicas como lúpus eritematoso, acne, dermatite herpetiforme, eritema multiforme, entre outros (Quadro I). O termo **Dermatose Autoimune à Progesterona** (DAIP) é reservado aos poucos casos nos quais a hipersensibilidade à progesterona pode ser demonstrada, e descreve um espectro amplo de doenças cutâneas caracterizadas por exacerbações pré-menstruais cíclicas recorrentes, relacionadas com as flutuações nos níveis de progesterona sérica¹²⁻¹⁵.

Quadro I

DERMATOSES CRÓNICAS COM AGRAVAMENTO PRÉ-MENSTRUAL

- Acne vulgaris
- Acne rosácea
- Lúpus eritematoso
- Psoríase
- Eczema atópico
- Líquen plano
- Dermatite herpetiforme
- Eczema desidrótico
- Urticária
- Eritema multiforme
- Prurido vulvar
- Penfigoide gestationis

Adaptado de *Perimenstrual Eruptions. Clin in Dermatol* 15: 31-4, 1997

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma doente com 42 anos de idade, que recorre à Consulta de Dermatologia Geral em Setembro de 2001, por uma dermatose com 1 ano de evolução, com início no 8º mês de uma gestação normal. Ao exame objectivo tinha uma dermatose bilateral grosseiramente assimétrica, localizada ao decote, tronco e membros que consistia em pápulas e placas dispersas de bordo eritematoso e contorno mal definido, com erosões centrais cobertas por crosta e que cicatrizavam com manchas residuais hiperpigmentadas (Figs. 1 e 2). Referia prurido moderado e relacionava o aparecimento das lesões cutâneas 5 a 6 dias antes do



Fig. 1 - Pápulas e placas com crosta central e hiperpigmentação residual no dorso.

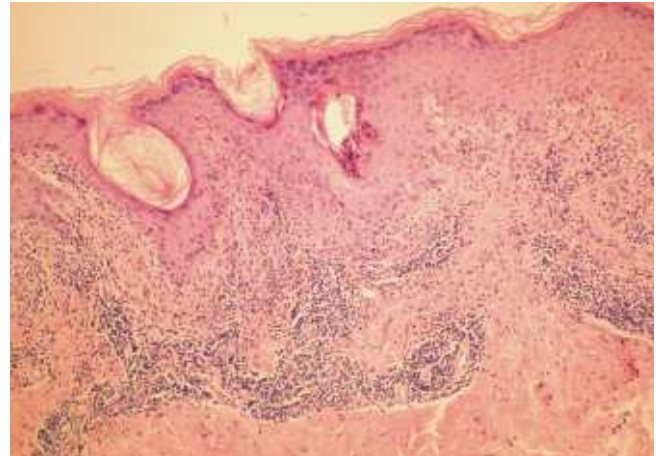


Fig. 3 - Dermatite vacuolar da interface com numerosas apoptoses.



Fig. 2 - Lesões idênticas às da Fig. 1 na superfície de flexão dos antebraços.

período menstrual, bem como a sua melhoria 1 a 2 dias após o início do mesmo. Nos antecedentes pessoais destacava-se história de multiparidade (G6P6A0). Durante cerca de 20 anos tinha sido medicada apenas com anticoncepcional oral Mercilon® (desogestrel 0,15 mg e etinilestradiol 0,02 mg). Efectuamos biopsia cutânea com as hipóteses diagnósticas de Penfigoide ou Prurigo. O exame anatomopatológico revelou uma dermatite vacuolar da interface com numerosas apoptoses (Fig. 3). Três meses depois a doente é internada no Serviço por dermatose grosseiramente bilateral simétrica localizada à face, tronco e membros que consistia em múltiplas pápulas e placas eritematosas anulares, algumas com vesiculação central. Na mucosa oral e labial observavam-se erosões dolorosas, escassas,

algumas com crosta central hemorrágica (Figs. 4 e 5). Nesta altura o exame histopatológico foi compatível com o diagnóstico clínico de Eritema Exsudativo Multiforme. Tendo em consideração o carácter cíclico e recorrente da patologia foi colocada a hipótese diagnóstica de Dermatose Auto-imune à Progesterona. Realizou-se avaliação laboratorial completa, incluindo análise imunológica e endocrinológica (níveis séricos de progesterona e estradiol ao 3º e 21º dias do ciclo menstrual, LH e FSH) que foram normais. A pesquisa de anticorpos para *Herpes-simplex* 1 e 2, *Mycoplasma pneumoniae* e *Epstein-Barr* vírus foi negativa. As ecografias ginecológicas supra-púbica e endovaginal não revelaram altera-



Fig. 4 - Erupção Eritema Multiforme-like - lesões nas coxas.

Artigo Original



Fig. 5 - Erupção Eritema Multiforme-like - lesões na face e mucosa labial.

ções. Iniciou terapêutica com antihistamínicos e prednisona (1 mg/Kg/dia), sem qualquer melhoria, tendo abandonado a consulta em Novembro de 2002. Desde então, e até Maio de 2005, refere melhoria completa do quadro clínico, mantendo ciclos menstruais normais.

Em Agosto de 2005, cerca de 3 anos depois, é observada novamente com um quadro dermatológico muito mais exuberante, que tinha reaparecido com a ciclicidade anterior. A terceira biopsia cutânea foi idêntica às anteriores mostrando uma "dermatite vacuolar da interface com infiltrado inflamatório constituído por mononucleadas e eosinófilos". Ao 7º dia do ciclo menstrual efectuou teste intradérmico com medroxiprogesterona (50 mg/mL) em soro fisiológico que foi positivo aos 30 minutos, com persistência da pápula por mais de 24 horas; o teste intradérmico com estradiol foi negativo. Realizou prova terapêutica com um agonista-GnRH, o acetato de leuprorrelina (Lucrin-Depot®), sob a forma de injeção intramuscular trimestral, durante 6 meses. Inicialmente, durante o 1º mês de terapêutica constatamos uma exacerbação do quadro anteriormente descrito, mas desde então - ao longo dos restantes 5 meses de terapêutica - a doente entrou em amenorreia e não se observou reaparecimento do quadro.

Tendo em conta a história de erupção cíclica recorrente, a positividade do teste intradérmico com medroxiprogesterona e a completa resolução clínica da dermatose após a administração de agonista-GnRH, o

diagnóstico de DAIP estava confirmado.

Devido ao envolvimento extenso da dermatose e à história de multiparidade a doente foi submetida a histerectomia e ooforectomia bilateral em Março de 2006, iniciando terapêutica estrogénica no pós-operatório. Em 18 meses de follow-up após a cirurgia, houve uma diminuição franca da hiperpigmentação residual, não se observando reaparecimento de novas lesões cutâneas (Fig. 6).



Fig. 6 - Melhoria da dermatose após a cirurgia, mantendo apenas lesões de hiperpigmentação residual; a) lesões iniciais; b) follow-up aos 18 meses.

DISCUSSÃO

1. História

O primeiro caso de erupção cutânea cíclica em que foi sugerida a existência de alergia às hormonas sexuais endógenas foi descrito por Geber, em 1921. Tratava-se de uma doente com "urticária pré-menstrual", na qual foi desencadeada a dermatose após a autoinjeção de soro obtido no período pré-menstrual¹⁶. Anos mais tarde, o mesmo investigador efectuou dessensibilização da doente com injeções sucessivas de soro pré-menstrual, conseguindo o alívio da sintomatologia¹⁷. O conceito de sensibilidade às hormonas sexuais alargou-se em 1945, quando Zondek e Bromberg descreveram várias pacientes com afecções relacionadas com o ciclo menstrual ou com a menopausa, e demonstraram a positividade do teste Prausnitz-Kustner (ou teste de trans-

ferência passiva de imunidade) com o soro de pacientes com hipersensibilidade hormonal conhecida, em mulheres normais¹⁸.

Em 1951 *Guy* descreveu o caso de uma doente com “urticária pré-menstrual”, com agravamento da dermatose após injeções intradérmicas de extractos do corpo lúteo⁵. *Shelley et al.* foram os primeiros a documentar uma melhoria parcial desta patologia com estrogéneos e a cura pela ooforectomia, tendo introduzido o termo DAIP em 1964.

Até à data encontram-se descritos na literatura inglesa aproximadamente 50 casos¹⁴. Da pesquisa efectuada na mesma língua, destacam-se 3 casos portugueses - o primeiro descrito em 1990 por *Sousa Pinto e cols.*, que se refere a uma doente com 23 anos, com um quadro de erupções cíclicas eritema-multiforme-like em que se demonstrou a presença de um factor sérico com alta afinidade para a 17- α -hidroxiprogesterona, bem como reactividade linfocitária para este esteróide e a expressão deficiente de antigénios HLA. Esta doente melhorou completamente após terapêutica com Talidomida na dose de 1.5 mg/Kg/dia, após ter sido medicada com prednisolona oral e colchicina¹⁹. O segundo caso foi reportado em 1997, também por *Sousa Pinto et al.*, e descreve uma doente com 42 anos de idade, com um quadro de urticária crónica com 4 anos de evolução com agravamento pré-menstrual e que efectuou prova com progesterona intradérmica que se revelou positiva. A terapêutica com talidomida foi eficaz, tal como no primeiro caso, mas induziu uma neuropatia periférica, tendo a doente sido submetida a ooforectomia bilateral com completa melhoria da dermatose²⁰. *Vasconcelos e cols.* em 2000 descreveram uma doente com 47 anos de idade, sem história de terapêutica prévia hormonal, com um quadro cíclico e recorrente de urticária durante a fase luteínica. Foi efectuado um teste intradérmico com suspensão aquosa de medroxiprogesterona que se revelou positivo. A doente foi submetida a terapêutica com tamoxifeno e um agonista-GnRH com remissão parcial da urticária, sendo a remissão completa obtida após a realização de ooforectomia bilateral¹⁵.

2. Fisiopatologia

A patogénese desta doença é pouco conhecida. A maioria das doentes sofre agravamento cíclico pré-menstrual e, quando analisados os registos temporais destas erupções, verifica-se que estas datas correspondem ao aumento pós-ovulatório da progesterona sérica produzida pelo corpo lúteo. O nível desta hormona eleva-se ao 14^o dia do ciclo menstrual, atinge um pico

máximo cerca de 7 dias depois e os seus valores retornam ao nível basal 1 a 2 dias após o início da menstruação¹⁴. É provável que existam vários mecanismos responsáveis pelo desencadear da DAIP, tendo em conta o quadro clínico variado e os resultados dos exames complementares de diagnóstico, em vários estudos citados na literatura. Em particular, as diferentes respostas observadas após o teste intradérmico parecem indicar algumas divergências etiológicas.

Algumas possibilidades colocadas incluem:

- A estimulação de células do tipo T Helper 2 pela progesterona, com estimulação subsequente da síntese de IgE;
- Efeitos directos da progesterona na desgranulação de mastócitos e basófilos;
- A possibilidade da própria progesterona actuar como auto-antigénio.

São ainda, no entanto, pouco claros os mecanismos pelos quais uma mulher se sensibiliza. Em 1963 *Meltzer* sugeriu que a toma prévia de anticoncepcional oral pudesse desencadear uma reacção imune Ag-Ac, induzindo, por reacção cruzada, alergia à progesterona endógena e perpetuando a reacção imunitária pré-menstrual²¹. Efectivamente cerca de 2/3 do total dos casos relatam exposição prévia a progesterona exógena¹². Para as pacientes sem história de terapêutica hormonal foram propostos outros mecanismos alternativos de sensibilização^{14,22-24} e um destes seria, por exemplo, a reacção cruzada aos esteróides. Neste contexto, *Schoenmakers et al.* demonstraram a presença de reacção cruzada entre a hidrocortisona e a 17- α -hidroxiprogesterona (17HP) através de provas epicutâneas positivas em 5 de 19 doentes com sensibilização aos corticoesteróides²⁵. Apenas duas destas doentes tinham DAIP. Apesar desta hipótese poder ser considerada, o uso de provas de contacto em doentes com DAIP foi considerado desnecessário visto que, no estudo efectuado por *Wilkinson e cols.*, nenhuma das doentes testadas com provas positivas para ambos os esteróides tinha DAIP²⁶. Em outro estudo, efectuado por *Stephens e cols.* em 1994, em 5 doentes com DAIP, não se conseguiu demonstrar a sensibilização de contacto aos glicocorticóides, à 17-HP e ao estradiol¹². Outras hipóteses consideradas seriam: a produção de uma “forma alterada” de progesterona endógena; ou mesmo o desencadear da reacção imune a partir de um nível crítico elevado da hormona.

Shelley et al. foram os primeiros a comprovar a existência de anticorpos anti-progesterona, utilizando o teste de desgranulação dos basófilos²⁷. Mais tarde, *Farah e Shbaklu* demonstraram a presença de anticor-

Artigo Original

pos através de estudos de imunofluorescência directa e indirecta²⁸. A purificação de diferentes anticorpos IgG foi também já concretizada por *Cheesman e cols.* Estes autores demonstraram a existência de IgG com alta afinidade para a 17-HP e com pequena afinidade para a progesterona²⁹. Finalmente *Sousa Pinto e cols.* demonstraram, em 1990, a existência de um factor de ligação sérico com alta afinidade para a 17-HP³⁰. A maioria dos casos em que se demonstrou a presença de anticorpos estava associado a quadros de urticária ou de angioedema.

Mais recentemente, a possibilidade de existência de hipersensibilidade à progesterona mediada por células, com um padrão de libertação de citocinas do tipo TH¹, foi demonstrada através da realização de teste *in vitro* com aumento da libertação de interferão pelos linfócitos das doentes quando comparados com o grupo controlo^{31,32}.

Há uma relação ambígua desta patologia com a gravidez. Por um lado, está descrita uma melhoria espontânea, parcial ou total, durante a gravidez ou durante o parto^{28,33,34}. Estão também descritos na literatura 4 casos^{12,35-37}, tal como o nosso, em que a dermatose se iniciou *de novo* na gravidez, associada ou não a aborto espontâneo, com subseqüentes recorrências pré-menstruais. Noutras doentes verificou-se o início da erupção no período pós-parto^{34,38-41}. A Dermatose Autoimune da Gravidez é uma outra entidade pouco caracterizada, cuja existência é colocada em causa. Foi descrita pela primeira vez por *Bierman*, sendo uma forma da doença que tem expressão apenas durante a gravidez, caracterizando-se pela ausência de ciclicidade pré-menstrual no período pós-parto^{42,43}.

Foi sugerido que a melhoria da doença cutânea durante este período ou no período pós-parto, tal como noutras doenças alérgicas, esteja relacionado com a imunossupressão relativa materna ou com o aumento gradual nos níveis de hormonas, que ocorre paulatinamente durante a gravidez, e que poderia actuar como "método desensibilizante"^{28,34,44}. Por outro lado, o seu início ou agravamento na gravidez poder-se-ia dever ao aumento dos níveis de progesterona sérica produzidos pela placenta, associado a uma quebra na tolerância imunitária³⁴. Esta coexistência de padrões sintomatológicos completamente distintos da DAIP, em relação com a gravidez, sustenta também a hipótese da existência de múltiplos mecanismos na base desta patologia.

3. Manifestações Clínicas

Esta dermatose tem sido descrita em mulheres em idade ovulatória, mais frequentemente na idade adulta

após a menarca, e ocasionalmente durante ou após uma gravidez normal^{44,45}. Foi, contudo, também relatada numa mulher menopáusicas após o início de terapêutica de substituição hormonal⁴⁶. A idade de início mais precoce reportada na literatura refere-se a uma doente na menarca²⁸, sendo que a idade mais tardia é de 48 anos. O seu início e "pico de agravamento" ocorre 3 a 10 dias antes do início do período menstrual. Nos primeiros dias após a menstruação ocorre melhoria da dermatose com regressão completa ou parcial do quadro. A resolução espontânea do quadro está descrita em poucos casos durante períodos breves de amenorreia, após o início da menopausa ou mesmo em doentes que não efectuaram qualquer terapêutica e que mantêm ciclos ovulatórios normais⁴⁵. No caso que descrevemos, fica por explicar o período de 31 meses, entre 2002 e 2005, em que se verificou regressão completa e ininterrupta do quadro, com manutenção do ciclo menstrual e sem qualquer terapêutica. Não encontramos na literatura uma descrição semelhante a esta. Questionamos se, nos casos em que está descrita regressão completa do quadro sem qualquer terapêutica, não terá havido recorrência da dermatose, após um período de *follow-up* mais extenso?

A DAIP encontra-se associada a um espectro de manifestações dermatológicas muito variadas⁴⁷. Os quadros mais frequentes são eczema, eritema multiforme, urticária, eczema desidrótico, estomatite, dermatite herpetiforme e erupção papular inespecífica (Quadro II)^{14,15,48,49}. A gravidade dos sintomas varia de ligeira, com lesões quase indetectáveis, até quadros mais graves com morbidade significativa, sendo que aproximadamente 12 dos casos reportados decorreram com reacções anafiláticas^{14,15,20,45,50,51}. No caso presente a DAIP manifestou-se como uma dermatose Eritema-multiforme-like.

4. Histopatologia

O espectro das manifestações histopatológicas é igualmente variável. Não há marcadores microscópicos para a DAIP - reflectindo os achados do quadro clínico subjacente. O padrão histológico mais frequente é o de uma dermatite perivascular superficial e profunda, cujo infiltrado inflamatório pode ser exclusivamente linfocitário, ou ser polimórfico com eosinófilos, neutrófilos e mastócitos^{14,38,39}. Na maioria dos casos descritos não se detectou a presença de imunocomplexos nos testes de imunofluorescência⁵².

5. Diagnóstico

Para se efectuar o diagnóstico de dermatose auto-

Quadro II

DERMATOSE AUTO-IMUNE À
PROGESTERONA - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Eczema
- Eritema Multiforme
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Urticária com ou sem angioedema
- Choque anafilático
- Eczema desidrótico
- Estomatite
- Folliculite
- Erupção vesico-bolhosa
- Eritema anular centrífugo
- Dermatite herpetiforme
- Eritema fixo
- Prurido
- Eritema papular não-específico
- Petéquias/púrpura palpável
- Erosões/úlceras das mucosas

-imune à progesterona são requeridos, além da recorrência cíclica da erupção cutânea, 2 dos 4 principais critérios¹²:

- a) Presença de teste intradérmico positivo com progesterona;
- b) Prevenção de erupção premenstrual após inibição da ovulação;
- c) Reprodução da sintomatologia após prova de provocação hormonal intramuscular ou oral;
- d) Demonstração de anticorpo circulante sérico para a progesterona.

As diferentes provas com preparações hormonais constituem a evidência mais clara de hipersensibilidade hormonal. As provas com progesterona deverão ser efectuadas durante a primeira metade do ciclo menstrual e, dado o risco teórico de precipitarem uma reacção anafiláctica, devem realizar-se com extrema cautela¹².

Os **testes cutâneos intradérmicos com progesterona** são os mais frequentemente usados¹⁴, existindo no entanto alguns casos de DAIP em que não foi possível documentar a positividade deste teste. As concentrações de progesterona que desencadearam respostas positivas são diversas: 0,1mg/mL; 1mg/mL; 10mg/mL; 50mg/mL e 100mg/mL^{31,14,15}. As leituras devem ser feitas cada 15 minutos nas primeiras 2 horas, às 24 e 48 horas. Na presença de um teste negativo com progesterona deve ser considerada também a realização de um teste intradérmico com estradiol.

Uma forma eficaz de inibir a ovulação é a realização de "ooforectomia química" com **agonistas das hormonas libertadoras de gonadotrofinas** (GnRH/LH-RH), por injeção subcutânea, durante um período de 6 meses. *Wilkinson e Beck* recomendaram em 1994 um protocolo para ser usado apenas nos doentes com doença grave, nos quais se considera a hipótese de ooforectomia bilateral. Sugeriram que após a documentação da ausência de dermatose, a par da confirmação hormonal da ausência de ovulação, com a administração dos agonistas das hormonas libertadoras de gonadotrofinas, as doentes deveriam ser submetidas a uma prova de provocação oral/intramuscular com progesterona. Se este fosse positivo estaria então confirmado o diagnóstico de DAIP²⁶.

Para a realização das **provas de provocação oral ou intramuscular**, atendendo ao efeito prolongado das formulações *Depo* e à possibilidade de reacção com o veículo das mesmas, está recomendada a utilização de progesterona aquosa⁵³. É considerado um teste positivo quando a injeção intramuscular, ou a toma oral de progesterona, provocam a reprodução da própria dermatose^{28,33}.

A **pesquisa de anticorpo anti-progesterona** é efectuada através de testes de imunofluorescência indirecta - quando se inocula o soro da paciente em ovário de rato ou de coelho a fluorescência localiza-se nas células luteínicas do corpo luteínico. Por outro lado, a imunofluorescência é bloqueada quando a progesterona livre é adicionada ao soro da paciente antes da incubação com o tecido de ovário³⁹.

Outros testes alternativos, recentemente descritos, para a comprovação do diagnóstico são o teste de desgranulação dos basófilos; o teste de libertação *in vitro* de interferão γ pelos linfócitos; e a pesquisa de anti-corpos circulantes para 17- α -hidroxiprogesterona^{14,19,31,45}.

As provas epicutâneas com progesterona são consideradas como tendo pouco interesse, apesar de estarem descritos alguns casos em que ocorreu agravamento da dermatose preexistente, após a realização das mesmas^{31,54}.

6. Diagnóstico Diferencial

A dermatose autoimune à progesterona pode ser confundida com **outras dermatoses que agravam pré-menstrualmente** (Quadro I) o que pode resultar num atraso do diagnóstico, sendo necessário um elevado grau de suspeição para se colocar esta hipótese^{12,13}.

Nos casos em que a dermatose se associou a reacção anafiláctica o diagnóstico diferencial com a **anafilaxia catamenial** efectua-se primariamente pelo *timing* dos

Artigo Original

sintomas⁵⁵⁻⁵⁹. Nesta última o quadro acompanha o período menstrual, terminando com a cessação do fluxo. Postula-se que nestes casos, são os mediadores derivados do endométrio libertados na corrente sanguínea, tais como a prostaglandina F_{2α}, os responsáveis pela dermatose^{53,59,60}.

Apesar da sensibilidade à progesterona ser a mais bem estudada, têm sido também citados os **estrogéneos** como causa de erupções cíclicas pré-menstruais clinica-mente similares - Dermatose Autoimune aos Estrogéneos. Esta entidade foi descrita pela primeira vez em 1995 por *Shelley et al.*, existindo na literatura inglesa até à data cerca de 30 casos descritos^{21,61-64}. As **gonadotrofinas**⁶⁵ e, mais recentemente, as **prostaciclina**^{59,60} foram também apontadas como possíveis desencadeadoras de derma-toses autoimunes cíclicas.

7. Terapêutica

A DAIP pode decorrer de forma imprevisível tanto no que concerne à evolução das crises como na resposta à terapêutica. Estão descritos na literatura vários casos em que, após um período de terapia bem sucedida, se verificou uma remissão completa, mesmo após a interrupção da medicação¹². Outros melhoraram espontaneamente sem qualquer terapêutica^{39,45}. Os casos reportados demonstram-nos também que não é fácil o tratamento da DAIP, sendo o grande número de tratamentos disponíveis reflexo da fraca eficácia de cada terapêutica individual⁵¹.

Podemos subdividir o tratamento da DAIP em 2 pilares fundamentais: o primeiro que tem como objectivo o alívio da sintomatologia; o segundo que assenta na inibição da secreção da progesterona endógena (Quadro III).

Quadro III

TERAPÊUTICAS PROPOSTAS PARA O TRATAMENTO DA DAIP		
Terapêutica Sintomática	Terapêutica Hormonal	
	Médica	Cirúrgica
Antihistamínicos	Estrogéneos conjugados	Ooforectomia bilateral
Corticoesteróides	Anticoncepcional oral	
Adrenalina	Danazol/ Estanazolol	
Broncodilatadores	Agonistas GnRH/LH-RH	
	Tamoxifeno	

A terapêutica sintomática deve ser efectuada em todos os doentes que aguardam diagnóstico definitivo e decisão medicamentosa específica. Para o controlo de uma reacção cutânea de DAIP podem apenas ser prescritos **antihistamínicos** e, adicionalmente, **glucocorticóides** normalmente em doses equivalentes a 1mg/Kg/dia. No entanto, os efeitos secundários a longo-prazo destes últimos, bem como a sua resposta variável, tornam-nos um tratamento menos desejável^{33,48,53}.

As reacções anafiláticas devem ser tratadas como emergências médicas, com a administração precoce de adrenalina por via intramuscular e, adicionalmente, de antagonistas dos receptores da histamina - H1 e H2, corticoesteróides, e broncodilatadores, se necessário. Estas doentes devem ainda ser portadoras de adrenalina para auto-administração.

A dessensibilização com progesterona foi um método já preconizado no passado mas descontinuado nos últimos dez anos, visto que algumas das pacientes sofreram recorrência da doença 1 a 2 anos após a descontinuação da mesma. Também os **estrogéneos conjugados** constituíram, no passado, uma das terapêuticas de primeira linha. A maioria dos doentes melhorava com este tratamento em altas doses. Após ter sido reconhecido o seu potencial de estimulação do tecido endometrial, esta terapêutica deixou de ser preconizada^{22,23,28,35,38}.

Os **anticoncepcionais orais** foram usados em alguns casos como terapêutica de primeira linha, com algum sucesso, limitado provavelmente pela existência do componente progestagénico associado¹⁴. Por outro lado, alguns autores contra-indicam a sua utilização pela possibilidade de desencadarem reacções anafiláticas⁵⁵.

Os esteróides anabolizantes **danazol e estanozolol** têm sido igualmente usados na supressão da ovulação. Além de competirem com o local de ligação da progesterona ao seu receptor, suprimem o eixo hipotálamo-hipofisário e aumentam a *clearance* da progesterona da corrente sanguínea^{36,49}. Têm como efeitos secundários: perturbação do humor, aumento de peso, alteração da voz, crescimento anormal do pêlo, cefaleias e toxicidade hepatocelular, entre outros. Para contrariar estes efeitos e de forma a não interferir com o ciclo menstrual, *Teelucksingh e cols.* propuseram um esquema de terapêutica profiláctica com Danazol antes da data esperada para o início do período menstrual e continuada até 3 dias após o fim do mesmo³⁵. A terapêutica com estes fármacos não é, no entanto, sempre eficaz, e deve ser reservada para os casos mais graves⁴⁵. Alguns doentes responderam também à associação

destes androgêneos com terapêutica glicocorticóide em baixas doses, que aparentemente possuem um efeito sinérgico^{14,46}.

Outra opção também actualmente preconizada é o **Tamoxifeno**, com potentes propriedades anti-estrogêneas devido à sua capacidade de competição com os locais de ligação ao estrogéneo. Induziu a remissão da dermatose, com doses iniciais que variaram entre 20 a 40 mg/dia, seguidas de uma dose de manutenção de 10 mg/dia. Os seus efeitos acessórios mais significativos são a amenorreia, a osteoporose e o risco aumentado de trombose venosa e cataratas^{14,22,33,36,66}.

Os **agonistas das hormonas libertadoras de gonadotrofinas** (GnRH/LH-RH) constituem uma das terapêuticas actualmente propostas, para além do seu uso essencial como prova diagnóstica na confirmação do papel da progesterona para o desencadeamento da erupção. Os seus inconvenientes são: o elevado custo; o impacto negativo no sistema cardiovascular; a possibilidade de causarem uma estimulação inicial dos ovários previamente ao efeito desejável de supressão ovárica - com uma consequente exacerbação inicial da dermatose como verificado na nossa doente; a secura vaginal; a perda da libido; e a diminuição da mineralização óssea. Por estes motivos nenhum destes fármacos deve ser preconizado por mais de 6 meses^{15,22,46}.

Com indicação apenas para os casos mais graves e refractários, em 1964, *Shelley et al* publicaram o primeiro caso em que foi realizada uma **histerectomia total com ooforectomia bilateral**, com posterior suplementação estrogénica. Para a eleição desta terapêutica deve ter-se em consideração não só a idade da doente, mas também as suas ambições de planeamento familiar^{14,15,37,66}.

Sousa Pinto e cols. descreveram bons resultados com a **Talidomida** sendo esta, contudo, uma droga com vários efeitos indesejáveis¹⁹. Pontualmente foram descritas outras terapêuticas, como a **hidroxicloroquina** (400 mg / 2x dia), a **dapsone** (100 mg/dia) e a **ciclosporina** (4 mg/Kg/dia), com eficácia limitada e alguns efeitos secundários. A **azatioprina** é considerada eficaz na dose de 100 mg/dia, no entanto, o seu uso deve ser limitado a doentes que aguardam a realização de ooforectomia, dada a possibilidade de toxicidade hematológica^{14,67}.

8. Conclusão

A DAIP é uma patologia rara associada a um espectro de manifestações dermatológicas muito variadas, que segue um curso temporal imprevisível, com remissões e recorrências relacionáveis com as flutuações dos níveis de hormonas endógenas ou de exposição a

hormonas exógenas. Devido à sua raridade é aconselhável, em primeira instância, a exclusão de outras dermatoses com agravamento pré-menstrual. A confirmação desta entidade está assim dependente de uma história clínica compatível e da comprovação de alergia à progesterona. As modalidades terapêuticas actualmente aceites assentam na inibição da secreção endógena desta hormona, sendo a sua eficácia variável. O tratamento eficaz desta dermatose poderá estar dependente no futuro de uma maior investigação nesta área, atendendo às lacunas ainda existentes no conhecimento da sua fisiopatologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanda N, Watanabe S: Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 38: 1-7 (2004).
2. Shah MG, Maibach HI: Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol*: 2: 143-50 (2001).
3. Gilliver S, Wu F, Ashcroft G: Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost* 90: 978-85 (2003).
4. Im S, Lee E, Kim W, Song J, Kim J, Lee M, Kang H: Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci* 15: 647-54 (2000).
5. Leonhardt JM, Heymann WR: Cutaneous manifestations of other endocrine diseases. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6ª ed, New York, Mc Graw-Hill, 2003, pp 1662-1670.
6. Bonamonte D, Foti C, Antelmi A, Biscozzi A, Di Naro E, Loverro G, Angelini G: Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 52(6): 309-13 (2005).
7. Knochenhauer E, Azziz R: Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. *J Am Acad Dermatol* 45: S105-115 (2001).
8. Heymann W: Hyperandrogenism and the skin. *J Acad Am Dermatol* 50: 937-8 (2004).
9. Hall G, Philips T: Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Acad Am Dermatol* 53: 555-68 (2005).
10. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Yoshiaki: Cutaneous manifestations of endocrine diseases. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6ª ed, New York,

Artigo Original

- McGraw-Hi, 2003, pp 836-881.
11. Trout CR, Levine N, Chang MW: Disorders of hyperpigmentation. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G (eds), *Dermatology*, 1^a ed, Spain, Mosby, 2003, pp 935-1006.
 12. Stephens C: Perimenstrual Eruptions. *Clin in Dermatol* 15: 31-4 (1997).
 13. Roby R, Richardson R, Vojdani A: Hormone allergy. *Am J Reprod Immunol* 55: 307-13 (2006).
 14. Baptist A, Baldwin J: Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: Case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2: 10 (2004).
 15. Vasconcelos C, Xavier P, Vieira A, Martinho M, Rodrigues J, Bodas A, Barroa M, Mesquita-Guimarães J: Autoimmune progesterone urticaria. *Gynecol Endocrinol* 14: 245-7 (2000).
 16. Geber H: Eine daten zur pathologie der urticaria menstrualis. *Dermatol Z* 32: 143-50 (1921).
 17. Geber J: Desensitization in the treatment of menstrual intoxication and other allergic symptoms. *Br J Dermatol* 51: 265-8 (1930).
 18. Zondek B, Bromberg YM: Endocrine allergy. *J Allergy* 16: 1-16 (1945).
 19. Sousa Pinto J, Sobrinho L, Berta da Silva M, Teresa Porto M, Amparo Santos M, Baló-Banga M, Aral-Chaves M: Erythema multiforme associated with autoreactivity to 17-Hydroxiprogesterone. *Dermatologica* 180: 146-50 (1990).
 20. Sousa Pinto J, Campos B, Cabral de Ascensão: Chronic urticaria associated with autoreactivity to progesterone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 9: 173-6 (1997).
 21. Meltzer L: Hypersensitivity to gonadal hormones. *South Med J* 56: 538-42 (1963).
 22. Rodenas JM, Herranz MT, Tercedor J: Autoimmune progesterone dermatitis: treatment with oophorectomy. *Br J Dermatol* 139: 508-11 (1998).
 23. Leech SH, Kumar P: Cyclic urticaria. *Ann Allergy* 46: 201-3 (1981).
 24. Moody BR, Schaten S: Autoimmune progesterone dermatitis: onset in a woman without previous exogenous progesterone exposure. *South Med J* 80: 285-90 (1997).
 25. Schoenmakers A, Vermorken A, Degreef H, Doooms-Goossens A: Corticosteroid or steroid allergy? Contact dermatitis 26: 159-62 (1992).
 26. Wilkinson SM, Beck MH: The significance of positive patch tests to 17- α -hydroxiprogesterone. *Contact Dermatitis* 30: 302-3 (1994).
 27. Shelley WB, Pruece RW, Spont SS: Autoimmune progesterone dermatitis: cure by oophorectomy. *J Am Med Assoc* 190: 35-8 (1964).
 28. Farah FS, Shbaklu Z: Autoimmune progesterone urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 48: 357-61 (1971).
 29. Lee CW, Yoon KB; Yi JU, Cho SH: Autoimmune progesterone dermatitis. *J Dermatol* 19: 629-31 (1992).
 30. Cheesman KL, Gaynor LV, Chatterton Jr, Radvany RM: Identification of a 17-hydroxiprogesterone-binding immunoglobulin in the serum of a woman with periodic rashes. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 597-9 (1982).
 31. Halevy S, Cohen A, Lunenfeld E, Grossman N: Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. *J Am Acad Dermatol* 47: 311-3 (2002).
 32. Cristaudo A, Bordignon V, Palamara F, De Rocco M, Pietravalle M, Picardo M: Progesterone sensitive Interferon-gamma producing cells detected by ELISpot assay in autoimmune progesterone dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 32(4): 439-41 (2007).
 33. Stephens CJM, Wojnarowska FT, Wilkinson JD: Autoimmune progesterone dermatitis responding to tamoxifen. *Br J Dermatol* 121: 135-7 (1989).
 34. Georgouras K: Autoimmune progesterone dermatitis. *Aust J Dermatol* 22: 109-11 (1981).
 35. Teelucksingh S, Edwards CR: Autoimmune progesterone dermatitis. *J Intern Med* 227: 143-4 (1990).
 36. Wojnarowska F, Greaves W, Peachey R: Progesterone induced erythema multiforme. *J R Soc Med* 78: 407-8 (1985).
 37. Mayou SC, Charles-Holmes R, Kenney A: A premenstrual eruption treated with bilateral oophorectomy and hysterectomy. *Clin Exp Dermatol* 13: 114-6 (1988).
 38. Kakarla N, Zurawin K: A case of autoimmune progesterone dermatitis in an adolescent female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 19(2): 125-9 (2006).
 39. Herzberg A, Strohmeyer C, Cirillo-Hyland V: Autoimmune progesterone dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 32: 333-8 (1995).
 40. Shelly W, Preucel RW, Spont S: Autoimmune progesterone dermatitis. Cure by oophrectomy. *JAMA* 190: 35- (1964).
 41. Anderson R: Autoimmune progesterone dermatitis. *Cutis* 33: 490-1 (1984).
 42. Lawley TJ, Yancey KB: Skin changes and diseases in pregnancy. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), *Fitzpatrick's Derma-*

- tology in General Medicine, 6^o ed, New York, Mc Graw-Hi, 2003, pp 1361-1365.
43. Bierman S: Autoimmune progesterone dermatitis of pregnancy. *Arch Dermatol* 107: 896-961 (1973).
 44. Urbach E: Menstruation allergy or menstruation toxicosis. *Int Clin* 2: 160 (1939).
 45. Dedecker F, Graesslin O, Quereaux C, Gabrile R, Salmon-Her: Autoimmune progesterone dermatitis: A rare pathology. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 123: 120-1 (2005).
 46. Bolaji I, O'wyer EM: Post-menopausal cyclic eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 47: 169 (1992).
 47. Banerjee A, Chazal R: Chronic vulvovaginal pruritus treated successfully with GnRH analogue. *Postgrad Med J* 82(970): e22 (2006).
 48. Cocuroccia B, Gisondi P, Gubinelli E, Girolomoni G: Autoimmune progesterone dermatitis. *Gynecol Endocrinol* 22: 54-6 (2006).
 49. Wintzen M, Egmond M, Noz K: Autoimmune progesterone dermatitis presenting with purpura and petechiae. *Clin Experim Dermatol* 29: 311-24 (2004).
 50. Bemanian MH, Gharagozlou M, Farashahi MH, Nabavi M, Shirkhoda Z: Autoimmune progesterone anaphylaxis. *Iran J Allergy Asthma Immunol Jun* 6(2): 97-9 (2007).
 51. O'Rourke J, Khawaja N, Loughrey J, McKenna P: Autoimmune progesterone dermatitis in a parturient for emergency caesarean section. *Int J Obstet Anest* 13(4): 275-8 (2004).
 52. Stone J, Downham T: Autoimmune progesterone dermatitis. *Int J Dermatol* 20: 50-2 (1981).
 53. Snyder JL, Krishnaswamy G: Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immuno* 190: 469-77 (2003).
 54. Stranahan D, Rausch D, Deng A, Gaspari A: The role of intradermal skin testing and patch testing in the diagnosis of autoimmune progesterone dermatitis. *Dermatitis* 17(1): 39-42 (2006).
 55. Meggs J, Pescovitz OH, Metcalfe DD, Loriaux DL, Cutler G, Kaliner M: Progesterone sensitivity as a cause of recurrent anaphylaxis. *N Engl J Med* 311: 1236-8 (1984).
 56. Slater JE, Raphael G, Cutler GB, Loriaux DL, Meggs WJ, Kaliner M: Recurrent anaphylaxis in menstruating women: treatment with a leutinizing hormone releasing hormone agonist, a preliminary report. *Obstet Gynecol* 70: 542-6 (1987).
 57. Slater JE, Kaliner M: Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 80: 285-90 (1987).
 58. Scinto J, Enrione M, Bernstein D, Bernstein IL: In vitro leukocyte histamine release to progesterone and pregnanediol in a patient with recurrent anaphylaxis associated with exogenous administration of progesterone. *J Allergy Clin Immunol* 85: 228 (1990).
 59. Burstein M, Rubinow A, Shalit M: Cyclic anaphylaxis associated with menstruation. *Ann Allergy* 66: 36-8 (1991).
 60. Basomba A, Guerrero M, Campos A: Grave anaphylactic-like reaction in the course of menstruation. A case report. *Allergy* 42: 477-9 (1987).
 61. Meltzer L: Endocrine hypersensitivity. *Ann Allergy* 9: 753-9 (1951).
 62. Walter B, Shelley D, Nickolay Y: Estrogen dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 32: 25-31 (1995).
 63. Kumar A, Georgouras K: Oestrogen dermatitis. *Australas J Dermatol* 40: 96-8 (1999).
 64. Mutasim D, Baumbach J: Bullous autoimmune estrogen dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 49: 130-1 (2003).
 65. Philips EW: Clinical evidence of sensitivity to gonadotrophins in allergic woman. *Ann Intern Med* 30: 364-5 (1949).
 66. Moghadam BK, Hersini S, Barker BF: Autoimmune progesterone dermatitis and stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 537-41 (1998).
 67. Warin A: Clinical pathological cases. *Clin Exp Dermatol* 26: 107-8 (2001).

ESTUDO RETROSPECTIVO DOS FUNGOS PATOGENICOS ISOLADOS NO DEPARTAMENTO DE MICOLOGIA DO HOSPITAL DO DESTERRO EM 2006 E NO 1º TRIMESTRE DE 2007

Joana Dias Coelho, Filipa Rocha-Páris, Célia Galhardas, Ana Barata Feio
Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

RESUMO - As infecções fúngicas superficiais são uma patologia muito frequente na prática clínica. Os organismos responsáveis são os dermatófitos, leveduras e bolores, havendo variação dos principais agentes etiológicos consoante a localização cutânea da infecção. Os dermatófitos são os principais responsáveis.

Com o objectivo de melhor caracterização dos diferentes agentes patogénicos das dermatofitias, foi efectuado um estudo retrospectivo dos exames micológicos realizados no Departamento de Micologia do Hospital do Desterro no período de 2006 e 1º trimestre de 2007. Neste período foram colhidas 215 amostras de escamas, cotos e unhas de doentes com suspeita clínica de infecção fúngica. Foram isolados dermatófitos em 90 amostras (41,9%). O género mais frequentemente isolado foi o *Trichophyton mentagrophytes* (44%). A *tinea capitis* foi a localização mais frequente (63%), sendo o principal agente o *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulare* (51%), seguido do *Trichophyton soudanense* (32%) e do *Microsporum canis* (9%).

Na *tinea unguium* (17%) foram encontradas 2 espécies: o *Trichophyton rubrum* (53%) e o *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (47%). Na *tinea pedis, corporis, manuum* e *cruris* o agente mais frequente foi o *Trichophyton rubrum*.

Salienta-se assim a importância do *Trichophyton soudanense* na *tinea capitis* e a baixa prevalência de *M. canis* nesta patologia na nossa amostra. Em relação à literatura obtivemos um predomínio de *T. mentagrophytes* o que poderá em parte dever-se a termos uma elevada percentagem de amostras provenientes do couro cabeludo, local em que o *T. rubrum* não é a espécie dominante.

PALAVRAS-CHAVE - Infecções fúngicas superficiais; Dermatófitos; *Tinea capitis*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton soudanense*.

RETROSPECTIVE STUDY OF PATHOGENIC FUNGUS ISOLATED IN THE MYCOLOGY DEPARTMENT OF DESTERRO HOSPITAL IN 2006 AND FIRST TRIMESTER OF 2007

ABSTRACT - Superficial fungal infections are common in clinical practice. Causative agents include dermatophytes, yeasts and molds. The species involved vary in different body locations. The dermatophytes are the most frequently encountered agent.

To obtain information about the prevailing species of dermatophytes, a retrospective analysis was made of the samples collected in the Mycology Department of Desterro Hospital during 2006 and first trimester of 2007.

The total number of samples collected from skin, hair and nails was 215. Dermatophytes were isolated in 90 (41,9%). The most frequent dermatophyte was *Trichophyton mentagrophytes* (44%). *Tinea capitis* was the most frequent localization (63%) and *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulare* (51%) was the principal causative agent, followed by *Trichophyton soudanense* (32%) and *Microsporum canis* (9%).

Two species were responsible by *tinea unguium* (17%): *Trichophyton rubrum* (53%) and *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (47%). In *tinea pedis, corporis, manuum* and *cruris* the most frequent agent was *Trichophyton rubrum*.

Artigo de Revisão

*In our study, we found unexpectedly high prevalence of *Trichophyton soudanense* in tinea capitis while *M. canis* had a lower one. We describe a predominance of *T. mentagrophytes* in our samples and we think that is connected with the high percentage of samples from the scalp, where *T. rubrum* is not a frequent agent.*

KEY-WORDS - Superficial fungal infections; Dermatophytes; Tinea capitis; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton soudanense*.

Correspondência:

Dr.ª Joana Dias Coelho

Serviço de Dermatologia

Hospital de Santo António dos Capuchos

Alameda Santo António dos Capuchos

1150-314 Lisboa

Tel.: 213136300

Fax: 213136380

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas cutâneas são causadas por dermatófitos, leveduras e bolores, sendo os dermatófitos os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados¹. São um motivo frequente de consulta médica, podendo chegar a 5-10% das consultas de dermatologia². Prevê-se que 10 a 15% da população humana poderá ser infectada por dermatófitos durante a vida^{3,4}.

Os dermatófitos invadem os tecidos queratinizados (pele, unhas ou cabelo) e são classificados em três géneros: *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Podem também ser divididos em três grupos consoante infectam humanos (antropofílicos), animais (zoofílicos) e aqueles que crescem no solo (geofílicos)⁵.

As diferentes espécies competem por um nicho ambiental na população de hospedeiros, resultando na emergência de um ou mais patogéneos predominantes com desaparecimento de organismos com capacidades adaptativas menos eficazes⁶. Múltiplos factores afectam a incidência dos fungos patogénicos na população, nomeadamente área geográfica, clima, imunocompetência do hospedeiro, grupo etário, patogenicidade do agente infeccioso e acessibilidade ao tratamento médico¹.

Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados em todo o mundo com o objectivo de melhor se caracterizar os diferentes agentes patogénicos, assim como padrões e mudanças nas diferentes áreas geográficas.

Com o objectivo de avaliar a epidemiologia e caracterizar as dermatofitias da população que recorreu ao Hospital do Desterro em Lisboa, foi realizado um estudo retrospectivo dos exames micológicos realizados

no Departamento de Micologia do nosso serviço em 2006 e 1º trimestre de 2007.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 215 amostras de escamas, cotos e unhas de doentes com suspeita clínica de infecção fúngica. No couro cabeludo o coto de cabelo parasitado foi retirado com pinça de epilação estéril e das outras regiões foi feita raspagem com lâmina romba de bisturi estéril. O exame micológico directo foi realizado com hidróxido de potássio a 40% e a cultura foi efectuada em tubos contendo meio de Sabouraud, adicionado de cloranfenicol (40ul/ml) e cicloheximida (0,5mg/ml). As culturas foram incubadas a 30°C durante 28 dias e verificadas 2 vezes por semana em relação ao crescimento no local da inoculação. As espécies foram identificadas através das características macro e microscópicas das colónias.

RESULTADOS

No ano de 2006 e 1º trimestre de 2007 foram colhidas 215 amostras, tendo sido isolados dermatófitos em 90, o que corresponde a 41,9% do total das amostras. O *Trichophyton mentagrophytes* foi a espécie mais frequente (n=40) (44%), seguida do *T. rubrum* (n=23) (26%) e do *T. soudanense* (n=19) (21%). O *M. canis* foi encontrado em 6% das amostras positivas (n=5), tendo o *M. audouinii* e o *E. Floccosum* sido inferiores a 3% (Fig. 1 e Quadro I).

Quadro I

DISTRIBUIÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS POR LOCALIZAÇÃO DA INFECÇÃO							
	<i>T. capitis</i>	<i>T. unguium</i>	<i>T. pedis</i>	<i>T. corporis</i>	<i>T. manuum</i>	<i>T. cruris</i>	<i>n</i>
<i>T. mentagrophytes</i>	29 (var. gran)	7 (var. int.)	3 (var. int.)	1 (var. int.)	-	-	40
<i>T. rubrum</i>	2	8	9	1	2	1	23
<i>T. soudanense</i>	18	-	-	1	-	-	19
<i>M. canis</i>	5	.	.	-	-	-	5
<i>M. audouinii</i>	2	-	-	-	-	-	2
<i>E. floccosum</i>	-	-	1	-	-	-	1
<i>n</i>	56	15	13	3	2	1	90

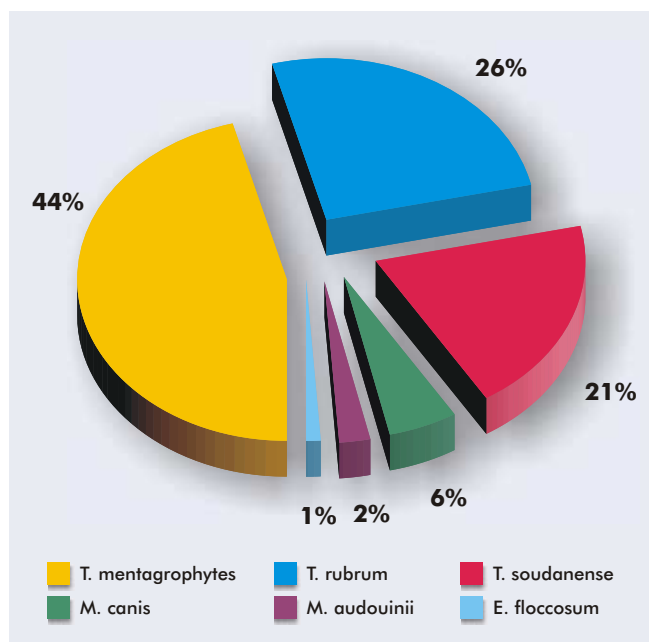


Fig. 1 - Espécies de Dermatófitos isolados.

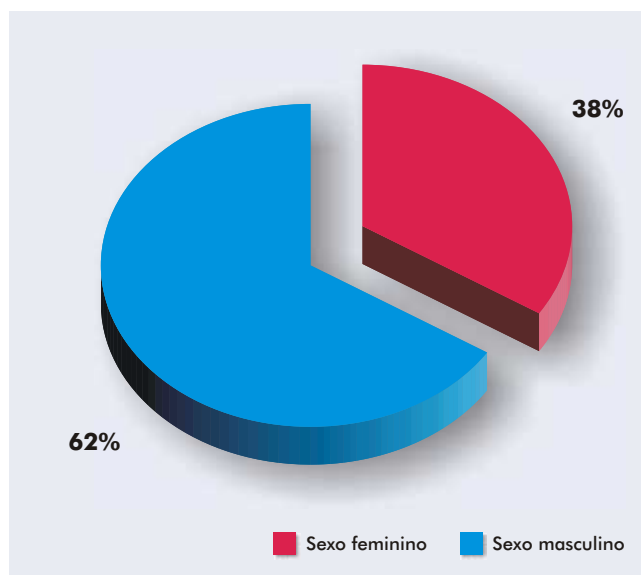


Fig. 2 - Distribuição das amostras positivas por sexo.

Das 90 amostras positivas, 56 correspondiam ao sexo masculino (62%) e 34 ao sexo feminino (38%) (Fig. 2).

Em relação à idade dos doentes, o grupo etário mais frequente foi o dos 0-10 anos (n=55) (61,1%), sendo o sexo masculino mais frequente em todas as faixas etárias excepto no grupo etário dos 11-20 anos (Fig. 3).

Em relação à localização das lesões, *tinea capitis* foi a localização mais frequente (n=56) (63%), seguida da *tinea unguium* (n=15) (17%) e da *tinea pedis* (n=13) (14%). A *tinea corporis*, *tinea manuum* e *tinea cruris* tiveram percentagens de envolvimento inferiores a 5% (Fig. 4 e Quadro I).

Relacionando a localização da infecção com as espé-

cies encontradas, verificámos que na *tinea capitis* (n=56), o *T. mentagrophytes var. granulare* foi o agente mais frequente (n=29) (51%), seguido do *T. soudanense* (n=18) (32%) e do *M. canis* (n=5) (9%). O *T. rubrum* e o *M. Audouinii* surgiram em menos de 5% das amostras. (Fig. 5 e Quadro I).

Todos os casos de *tinea capitis* (n=56) foram de crianças com menos de 15 anos, tendo sido mais frequente no grupo etário dos 3-6 anos com 32 casos (57,1%). Em relação ao sexo, 34 crianças eram do sexo masculino (60,7%) (Quadro II). Não foi avaliada a raça pela não informação nos dados consultados.

Em relação à *tinea unguis*, duas espécies foram encontradas. O *T. rubrum* foi a mais frequente (n=8) (53%) seguida do *T. mentagrophytes var. interdigitale*

Artigo de Revisão

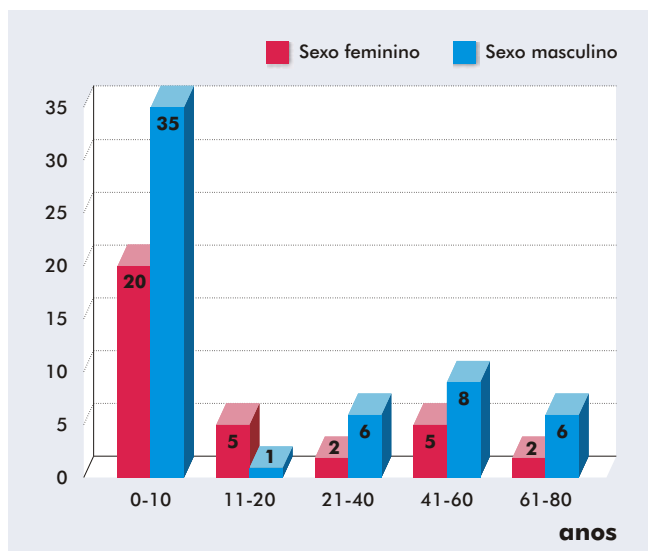


Fig. 3 - Distribuição das amostras positivas por sexo e idade.

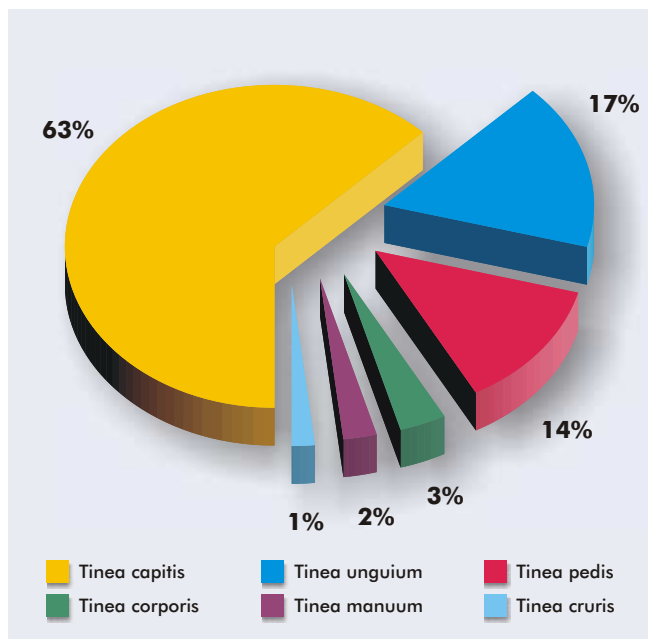


Fig. 4 - Localização da dermatofitíia.

(n=7) (47%) (Quadro I). A idade média foi de 49 anos sendo 53% de homens e 47% mulheres.

Em relação à *tinea pedis*, o *T. rubrum* foi o mais frequente (n=9) (69%) seguido do *T. mentagrophytes var. interdigitale* (n=3) (23%) (Quadro I). A idade média foi 48 anos, sendo 62% homens e 38% mulheres.

Na *tinea corporis*, *manuum* e *cruris* a espécie mais

Quadro II

DISTRIBUIÇÃO DA <i>TINEA CAPITIS</i> POR SEXO E IDADE				
Idade (anos)	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Total	%
0-2	5	2	7	12,5
3-6	10	22	32	57,1
7-10	5	9	14	25,0
11-14	2	1	3	5,4
<i>n</i>	22	34	56	100

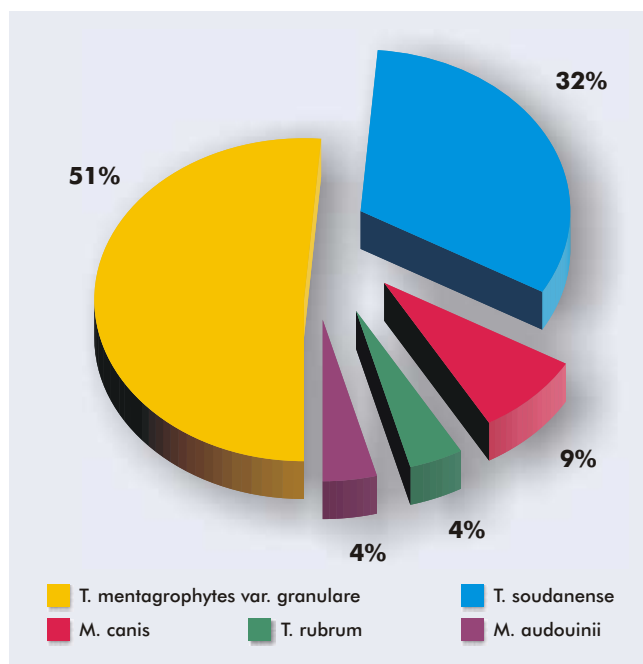


Fig. 5 - Distribuição da *tinea capitis* por espécie de dermatófito.

frequente foi o *T. rubrum*. Salienta-se no entanto o facto de ter havido um número de amostras nestas localizações inferior a 4 (Quadro I).

DISCUSSÃO

No nosso estudo a espécie mais frequentemente encontrada foi o *T. mentagrophytes* (44%), seguida do *T. rubrum* (26%). Em vários estudos na Europa, o *T. rubrum* continua a ser a espécie mais frequentemente isolada^{2,8,9}, nomeadamente num estudo realizado no Hospital de São Marcos, em Braga^{3,7}. Por outro lado, um estu-

Artigo de Revisão

do realizado em Itália refere uma inversão da relação *T. rubrum* / *T. mentagrophytes*¹⁰. No nosso estudo este predomínio do *T. mentagrophytes* poderá estar relacionado com o facto das amostras serem predominantemente de localização do couro cabeludo, local em que o *T. rubrum* não é a espécie dominante¹¹. Por outro lado, o *T. rubrum* é o agente etiológico mais frequente da *tinea pedis*¹². No nosso estudo só 14% das amostras eram de *tinea pedis*, facto que poderá também ser responsável pela inversão da relação *T. rubrum* / *T. mentagrophytes* observada.

Em relação aos dados obtidos nas amostras de *tinea capitis*, o *T. mentagrophytes var. granulare* foi o agente mais frequente (51%), seguido do *T. soudanense* (32%) e do *M. canis* (9%). No estudo já descrito realizado em Braga³, o agente mais frequente foi o *M. canis*, assim como nos estudos realizados em Espanha¹³ e na Alemanha¹⁴. Nos EUA o agente mais frequente é desde há alguns anos o *T. tonsurans*^{1,15}. No nosso estudo, pensamos que a baixa prevalência de *M. canis* esteja relacionada com o facto de o nosso hospital se localizar numa grande cidade, com pouco meio rural. Não houve nenhuma amostra positiva para o *T. tonsurans*. A alta prevalência de *T. soudanense* (32%) como agente da *tinea capitis*, não foi por nós encontrado em mais nenhum dos estudos consultados. Num estudo realizado em Espanha¹³ surge em 0,5%, na Suécia² e na Irlanda¹⁶ em 1,5% e 1,6% respectivamente. Num estudo realizado na Nigéria¹⁷ surge como agente responsável da *tinea capitis* em 9,7%. Mais estudos têm de ser realizados, mas o *T. soudanense* poderá estar a ser uma espécie emergente na nossa população como agente da *tinea capitis*.

Em relação aos dados obtidos nas amostras de *tinea unguium, pedis, corporis, cruris e manuum*, a espécie mais frequente foi o *T. rubrum*, embora o número reduzido de casos não nos permita tirar conclusões.

CONCLUSÃO

Em relação à literatura obtivemos um predomínio de *T. mentagrophytes* o que poderá em parte dever-se a termos uma elevada percentagem de amostras provenientes do couro cabeludo, local em que o *T. rubrum* não é a espécie dominante.

O *T. soudanense* revela-se um importante agente da *tinea capitis*. Esta espécie pode estar a emergir estando progressivamente a ficar melhor adaptada. Obtivemos na *tinea capitis* uma baixa percentagem de *M. canis*, resultado pouco frequente na Europa, onde este agente

é o predominante nesta localização.

Mais estudos têm de ser realizados para melhor conhecermos a epidemiologia das dermatofitoses na área do nosso hospital.

BIBLIOGRAFIA

1. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE: Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 50(5): 748-52 (2004).
2. Monod M, Jaccoud S, Zaugg C, Lechenne B, Baudraz F, Panizzon R: Survey of dermatophyte infections in the Lausanne area Switzerland. *Dermatology* 205(2): 201-3 (2002).
3. Teresa Marques Pereira, Maria Luz Duarte, A Sousa Basto: Dermatofitias no distrito de Braga: Revisão de 22 anos (1983-2004). *Trab Soc Port Dermatol* 63(4): 50-62 (2005).
4. Milce Costa, Xisto Sena Passos et al: Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Goiânia Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35(1): 19-22 (2002).
5. Rinaldi MG: Dermatophytosis: epidemiological and microbiological update. *J Am Acad Dermatol* 43(5): S120-4 (2000).
6. Gupta AK, Summerbell RC: *Tinea capitis*. *Med Mycol* 38(4): 255-87 (2000).
7. Valdigem GL, Pereira T, Macedo C, Duarte ML, Oliveira P, Ludovico P, Sousa-Basto A, Leao C, Rodrigues F: A twenty-year survey of dermatophytoses in Braga, Portugal. *Int J Dermatol*. 45(7): 822-7 (2006).
8. Ozkutuk A, Ergon C, Yulug N: Species distribution and antifungal susceptibilities of dermatophytes during a one year period at a university hospital in Turkey. *Mycoses* 50(2): 125-9 (2007).
9. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM: Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45(2): 131-41 (2007).
10. Panasiti V, Devirgiliis V, Borroni RG, Mancini M, Curzio M, Rossi M, Bottoni U, Calvieri S: Epidemiology of dermatophytic infections in Rome, Italy: A retrospective study from 2002 to 2004. *Med Mycol* 45(1): 57-60 (2007).
11. Valari M, Stefanaki C, Karteri G, Zarkadi E, Katsambas A: *Tinea capitis* due to *Trichophyton rubrum* in a 3-month-old infant. *Mycoses* 49(5): 439-40 (2006).
12. Seebacher C: The change of dermatophyte spectrum in dermatomycoses. *Mycoses* 46(Suppl 1): 42-6 (2003).

Artigo de Revisão

13. C. Rubio-Calvo, J. Gil-Tomas, A. Rezusta-Lopez and R. Benito-Ruesca: The aetiological agents of tinea capitis in Zaragoza (Spain). *Mycoses* 44(1-2): 55 (2001).
14. Tietz HJ, Czaika V, Ulbricht HM, Sterry W: Tinea capitis in Germany: a survey in 1998. *Mycoses* 42: 73-6 (1999).
15. Ghannoum M, Isham N, Hajjeh R, Cano M, Al-Hawsawi F, Yearick D, Warner J, Long L, Jessup C, Elewski B: Tinea capitis in Cleveland: survey of elementary school students. *J Am Acad Dermatol* 48(2): 189-93 (2003).
16. Hackett BC, O'Connell K, Cafferkey M, O'Donnell BF, Keane FM: Tinea capitis in a paediatric population. *Ir Med J* 100(9): 294-5 (2006).
17. Popoola TO, Ojo DA, Alabi RO: Prevalence of dermatophytosis in junior secondary schoolchildren in Ogun State, Nigeria. *Mycoses* 49(6): 499-503 (2006).

POPULAÇÃO BACTERIANA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM ÚLCERAS DE PERNA CRÔNICAS - EVOLUÇÃO NUMA DÉCADA

Marta Almeida Pereira¹, Teresa Baudrier¹, Alberto Vieira Mota^{1,3}, Fernanda Cotta², Correia Fonseca², Filomena Azevedo¹
Serviços de ¹Dermatologia e Venereologia, ²Microbiologia Clínica e ³Faculdade de Medicina do Porto,
Hospital de São João, Porto

RESUMO - As úlceras de perna crônicas representam um problema de saúde de previsível crescimento face ao aumento da esperança de vida da população. Estes doentes recebem quantidades significativas de antibióticos, apesar da falta de evidência no que concerne à sua eficácia, regimes adequados ou indicações clínicas. Desta forma, a prevalência das resistências antibióticas tem aumentado em todo o mundo. Neste estudo, são comparados os achados microbiológicos obtidos numa população de 23 doentes com úlceras de perna seguidos na nossa consulta de Dermatologia com aqueles obtidos na década anterior numa população semelhante. A bactéria mais prevalente continuou a ser a *Pseudomonas aeruginosa*. A colonização por *Staphylococcus aureus* desceu praticamente para metade (de 43,4% para 22%), sendo agora a 4ª bactéria mais prevalente. Em relação às resistências bacterianas, os achados mais relevantes foram a baixa prevalência de resistências da estirpe *P. aeruginosa* às quinolonas e aos aminoglicosídeos e a emergência de estirpes resistentes à ceftazidima e ao cefepime. Demonstrou-se aumento das resistências em relação à eritromicina e à ofloxacina do *S. aureus*, não se verificando aumento da metilicilino-resistência.

PALAVRAS-CHAVE - Úlceras de perna; Resistências bacterianas; Antimicrobianos.

BACTERIAL POPULATIONS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCES IN CHRONIC LEG ULCERS - A 10 YEAR COMPARISON

ABSTRACT - Chronic leg ulcers represent an increasing burden to healthcare systems as the age of the population increases. These patients receive significant amounts of antibiotics despite lack of evidence concerning effectiveness, optimal regimens or clinical indications, and so, prevalence of antibiotic resistances is increasing worldwide. In this study we compare the microbiologic results obtained from twenty three patients with leg ulcers with those obtained on the previous decade in a similar population. *Pseudomonas aeruginosa* was still the most prevalent bacteria. *Staphylococcus aureus* colonization nearly halved (43,4% to 22%), being now the 4th most prevalent bacteria. Concerning bacterial resistances, the most relevant findings were the low prevalence of *P. aeruginosa* resistances to quinolones and aminoglycosides and the emergence of resistant strains to ceftazidime and cefepime. Also *S. aureus* showed increased resistances to erythromycin and ofloxacin, maintaining similar levels of methicillin-resistance.

KEY-WORDS - Leg ulcer; Bacterial resistances; Antimicrobials.

Correspondência:

Dr.ª Marta Almeida Pereira
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Fax: 225096320
Email: martapereiraderma@gmail.com

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

As úlceras de perna representam um problema de saúde preocupante, não só devido à morbilidade e ao maior isolamento social que condicionam, mas também pelos custos económicos para o doente e para os sistemas de saúde em geral¹.

A maioria das úlceras de perna está associada com alterações venosas, arteriais ou metabólicas. São uma causa frequente de morbilidade, quer pelo seu carácter crónico, quer pelas complicações frequentemente associadas, nomeadamente infecção e sensibilização de contacto¹⁻⁶.

O impacto dos microorganismos nas úlceras crónicas foi extensivamente estudado e revisto na tentativa de perceber a sua influência no processo de cicatrização. Em muitos casos, é difícil a comparação de resultados devido ao uso de diferentes métodos de colheita de material, de análise microbiana, da etiologia das lesões e do estado de infecção das úlceras. Contudo, sabe-se que a presença de microorganismos, tem um efeito deletério na progressão para a cicatrização^{1,7,8}. É, pois, prática corrente a instituição de antibioterapia sistémica no tratamento das úlceras de perna crónicas, com sintomas e sinais clínicos de infecção, como intensificação da dor, aumento da dimensão, da exsudação, eritema circundante e retrocesso na evolução para a cura¹. Assim, o desenvolvimento de resistências aos antimicrobianos em Dermatologia e, em particular, nesta população de doentes, tem sido um problema crescente em todo o mundo. Acresce também o aumento de estirpes de *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistentes^{1,9}.

O objectivo deste estudo foi analisar as sensibilidades e resistências antibióticas das estirpes bacterianas mais prevalentes nas úlceras de perna no nosso serviço, comparando-as com as obtidas na década anterior, na mesma instituição¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 23 doentes com úlceras de perna, 6 do sexo feminino e 14 do masculino, com idades médias, respectivamente, de 58 e 66 anos.

Em todos os doentes procedeu-se à colheita por zaragatoa do exsudado de 1 cm² de área de cada úlcera, após lavagem com soro fisiológico.

As amostras foram de imediato transportadas em tubos esterilizados contendo 1 ml de soro fisiológico para o laboratório de Microbiologia, no qual foram efectua-

dos exames culturais quantitativos nos meios de Mac Conkey e gelose-sangue, utilizando ansas calibradas de 10 µl.

Os antibiogramas foram determinados no sistema automático Vitek ou utilizando o método de difusão em placa (Kirby-Bauer) de acordo com os agentes isolados.

Os antibióticos testados foram a amicacina, a gentamicina, a netilmicina, a tobramicina, a penicilina G, a ampicilina, a oxacilina, a associação da amoxicilina com o ácido clavulânico, a piperacilina, a carbenicilina, a ticarcilina, a cefuroxima, a cefoxitina, a cefotaxima, o ceftriaxone, a ceftazidima, a cefepime, o imipenem, a tetraciclina, o cloranfenicol, a eritromicina, a clindamicina, o cotrimoxazol, a ciprofloxacina, a pefloxacina, a ofloxacina e a vancomicina.

Os resultados foram comparados com os obtidos 10 anos antes na mesma instituição, numa população de 23 doentes com úlcera de perna.

RESULTADOS

Colonização Bacteriana

A maioria das úlceras mostrou crescimento bacteriano, na maioria dos casos polimicrobiano (78% dos casos). As 5 espécies mais frequentes foram, em ordem decrescente (nº/%) : *Pseudomonas aeruginosa* (16/70%), *Morganella morganii* (8/35%), *Streptococcus equisimilis* (7/30%), *Staphylococcus aureus* (5/22%) e *Proteus vulgaris* (3/13%). As espécies *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Arcanobacterium haemolyticum* foram isoladas em 2 úlceras (8%) e *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* do grupo G e *Ocestoma spp* em 1 úlcera (4%) (Fig. 1). Apenas 5 úlceras estavam colonizadas por

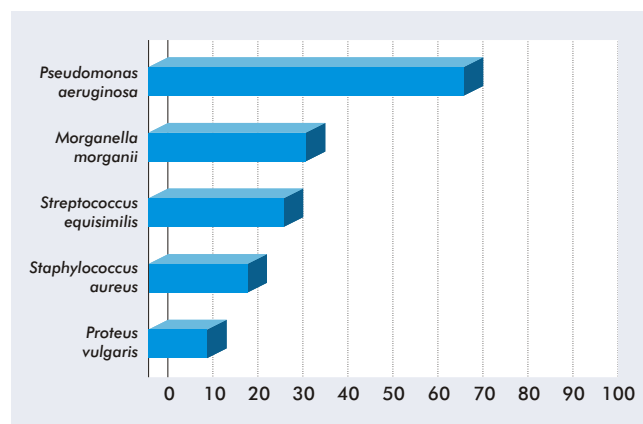


Fig. 1 - Bactérias mais frequentemente isoladas em 2003 (%).

um único tipo de bactéria, quatro com *Pseudomonas aeruginosa* e uma com *Staphylococcus aureus* (Quadro I).

Quadro I

ISOLAMENTOS BACTERIANOS EM CADA ÚLCERA - CONTAGEM DE COLÓNIAS -		
Doente	Bactérias isoladas	
1	<i>M. morgani</i> 10 ³ -10 ⁴	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ -10 ⁵
2	<i>M. morgani</i> 10 ⁴ -10 ⁵ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁴ -10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> 10 ⁴ -10 ⁵ <i>S. aureus</i> 10 ³ -10 ⁴
3	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ -10 ⁵ <i>E. cloacae</i> 10 ³ -10 ⁴	<i>E. faecalis</i> 10 ³ -10 ⁴
4	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ -10 ⁵ <i>M. morgani</i> 10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> 10 ⁴ -10 ⁵
5	<i>M. morgani</i> 10 ⁵ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> 10 ⁴ -10 ⁵ <i>A. haemolyticum</i> >10 ⁵
6	<i>S. aureus</i> >10 ⁵	<i>S. agalactae</i> 10 ⁴ -10 ⁵
7	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	
8	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> >10 ⁵
9	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ -10 ⁵	<i>P. vulgaris</i> 10 ³ -10 ⁴
10	<i>M. morgani</i> >10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> 10 ⁵
11	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> 10 ⁴ -10 ⁵
12	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	<i>M. morgani</i> 10 ⁵
13	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁶	
14	<i>S. aureus</i> 10 ⁵	
15	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ <i>M. morgani</i> >10 ⁵	<i>S. equisimilis</i> 10 ⁴ -10 ⁵
16	<i>S. grupo G</i> 10 ⁵ <i>M. morgani</i> 10 ⁴ -10 ⁵	<i>A. haemolyticum</i> 10 ⁵
17	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³ -10 ⁴	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ -10 ⁵
18	<i>S. aureus</i> > 10 ⁵ <i>S. agalactea</i> 10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵
19	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁶	<i>E. cloacae</i> >10 ⁶
20	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴ -10 ⁵
21	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	
22	<i>P. aeruginosa</i> <10 ⁵	
23	<i>S. aureus</i> 10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i> <10 ⁵

Sensibilidade aos Antibióticos (Quadro II)

A *Pseudomonas aeruginosa* foi sensível, nos 16 casos em que foi isolada, à ampicacina, gentamicina, imipenem e tobramicina. Sensibilidades de 75% observaram-se em relação à ceftazidima e piperacilina. Valores mais baixos foram encontrados para a mezlocilina (56%),

ticarcilina (37,5%) e o aztreonam (31%). Apenas 6% dos isolamentos mostraram resistências à ciprofloxacina e ao cefepime.

A *Morganella morgani* foi sempre sensível (8 isolamentos) à ampicacina, netilmicina, tobramicina, ceftoxitina, ceftazidima, cefepime, piperacilina, ticarcilina e imipenem. Observou-se menor sensibilidade à ciprofloxacina (87,5%), à cefotaxima, à gentamicina e ao ácido nalidixico (75%), cotrimoxazol (62,5%) e aztreonam (50%).

O *Streptococcus equisimilis*, isolado em 8 doentes, mostrou-se sempre sensível à penicilina G, ampicilina, meticilina/oxacilina, cefotaxima, ceftriaxone e vancomicina, diminuindo a sensibilidade com a eritromicina e a clindamicina (57,1%), cefuroxima-axetil e cloranfenicol (28,6%) e ofloxacina e cotrimoxazol (14,3%).

O *Staphylococcus aureus* revelou sensibilidade em 100% ao ácido fusídico, lincomicina, minociclina, nitrofurantoína, teicoplanina, tetraciclina e vancomicina, diminuindo de sensibilidade para o cloranfenicol, gentamicina, kanamicina, oxacilina, cotrimoxazol e tobramicina (80%) e para a ofloxacina e eritromicina (40%).

O *Proteus vulgaris* foi sempre sensível (3 casos) à ampicacina, aztreonam, cefepime, cefotaxima, ceftoxitina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, ácido nalidixico, netilmicina, piperacilina, ticarcilina e tobramicina. Mostou menor sensibilidade ao cotrimoxazol (66,6%), ampicilina e aztreonam (33,3%) e resistência em todos os casos à cefalotina.

De entre as bactérias isoladas menos frequentemente, a *Klebsiella pneumoniae* (2 casos) foi sensível a todos os antibióticos testados, excepto à ampicilina e ticarcilina, relativamente às quais foi sempre resistente. O *Proteus mirabilis*, foi resistente à associação amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, cefalotina, nitrofurantoína e cotrimoxazol (100%), sendo os 2 casos isolados sempre sensíveis aos restantes antibióticos testados.

Comparação de Resultados: 1993-2003

No estudo realizado 10 anos antes, na mesma instituição¹⁰, em 23 doentes com úlcera de perna crónica, as 5 bactérias isoladas mais frequentemente foram (n°/%) *Pseudomonas aeruginosa* (14/60,8%), *Staphylococcus aureus* (10/43,4%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (4/17,3%), *Enterobacter agglomerans* e *Citrobacter freundii* (3/13%) (Fig. 5). As isoladas menos frequentemente pertenciam ao grupo das Enterobacteriáceas. Tal como no presente estudo, a maioria das úlceras demonstrou crescimento bacteriano polimicrobiano. A bactéria mais prevalente manteve-se a *P. aeruginosa*. O *S. aureus* reduziu a sua prevalência para praticamente metade, em 10 anos.

Artigo de Revisão

Quadro II

PERCENTAGEM DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS DAS BACTÉRIAS MAIS PREVALENTES (Entre parêntesis a % registada 10 anos antes)				
% de Sensibilidades	<i>P. aeruginosa</i>	<i>M. morganii</i>	<i>S. equisimilis</i>	<i>S. aureus</i>
Amicacina	100 (100)	100 (100)		80(89)
Gentamicina	100 (46)	75 (50)		80 (67)
Netilmicina	(54)	100 (100)		80 (100)
Tobramicina	100 (87)	100 (100)		80 (87)
Penicilina G			100	(44)
Ampicilina		0 (0)	100	(44)
Oxacilina			100	80 (66)
Amoxicilina/ác.clavulânico		0 (0)		(78)
Piperacilina	75 (90)	100 (100)		
Carbenecilina		(100)		
Ticarclina	37,5	100		
Cefuroxima		(50)	28,6	(78)
Cefoxitina		100 (50)		(75)
Cefotaxima	(27)	75 (100)	100	(75)
Ceftriaxone	(36)	(100)	100	(75)
Ceftazidima	75 (100)	100 (100)		(67)
Cefepime	94	100		
Imipenem	100 (93)	100 (100)		(75)
Tetraciclina		(50)		100 (50)
Cloranfenicol			28,6	75
Eritromicina			57,1	40 (87)
Clindamicina			57,1	(80)
Cotrimoxazol		62,5 (50)	14,3	80 (78)
Ciprofloxacina	94 (87)	87,5 (100)		(100)
Pefloxacina		75		
Ofloxacina	(33)	(100)	14,3	40 (100)
Vancomicina			100	100

Comparando as sensibilidades antibióticas actuais das espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e da Enterobacteriácea *Morganella morganii* com as observadas 10 anos antes, encontramos algumas diferenças importantes.

O antibiótico ciprofloxacina, frequentemente usado por via oral no tratamento de úlceras de perna clinicamente suspeitas de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, mos-

trou 94% de eficácia contra esta espécie, contrariamente ao observado anteriormente (sensibilidade de 87,5%). As sensibilidades observadas a antibióticos usados por via parentérica contra esta bactéria mantiveram-se inalteradas em relação à amicacina (100%), mas diminuíram em relação à cefalosporina de 3ª geração, ceftazidima (de 100 para 92%) (Fig. 2).

A bactéria *Staphylococcus aureus* demonstrou franca

Artigo de Revisão

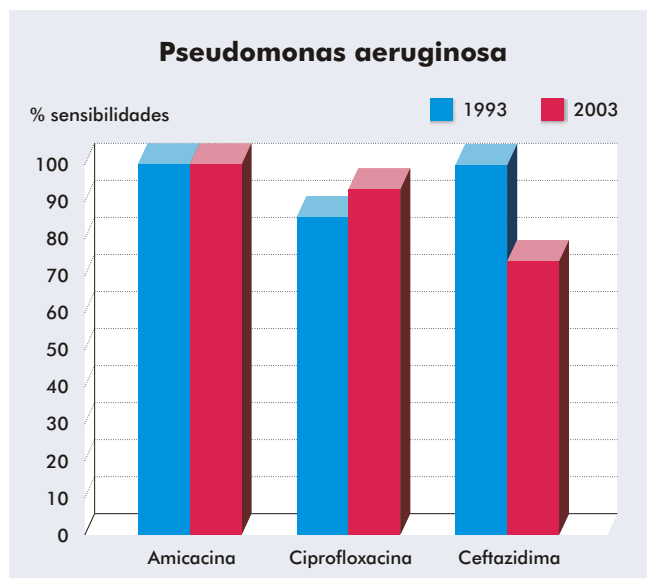


Fig. 2 - Sensibilidade antibiótica da *P. aeruginosa* - comparação com o estudo de 1993.

diminuição da sensibilidade para antibióticos *per os* administrados no ambulatório, como é o caso da eritromicina (de 87 para 40%) e da ofloxacina (de 100 para 40%), e mais ténue para o aminoglicosídeo amicacina (de 89 para 80%), este administrado por via parentérica, geralmente em ambiente hospitalar (Fig. 3). De ressaltar que, no nosso estudo, a prevalência de SAMR (*Staphylo-*

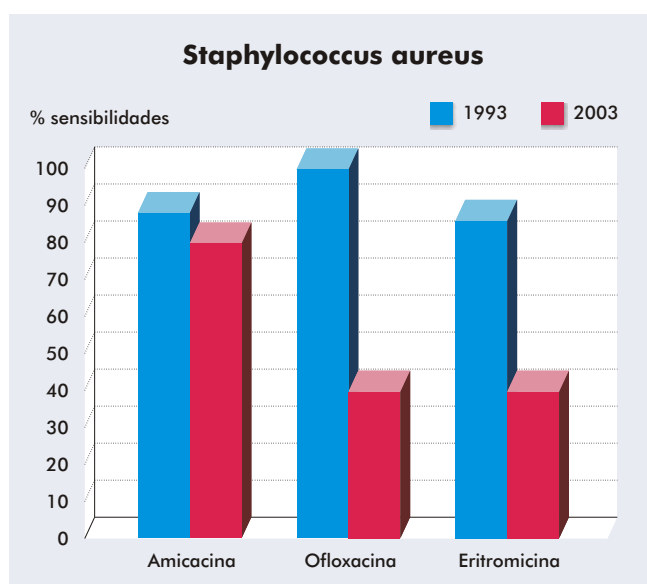


Fig. 3 - Sensibilidade antibiótica do *S. aureus* - comparação com o estudo de 1993.

coccus aureus metilino-resistentes) foi de 20% e não se isolaram estirpes resistentes à vancomicina.

Em relação à *Morganella morganii*, uma das várias enterobactérias isoladas nesta população de doentes e, tomando-a como exemplo deste grupo de microorganismos, observa-se uma diminuição da sensibilidade ao antibiótico ciprofloxacina (100 para 87,5%), um aumento em relação ao cotrimoxazol (50 para 62,5%) e manutenção da sensibilidade ao antibiótico amicacina (100%) (Fig. 4).

Assim, não se observou, no presente estudo, uma tendência para o aumento das resistências bacterianas, excepto para as estirpes de *Staphylococcus aureus*.

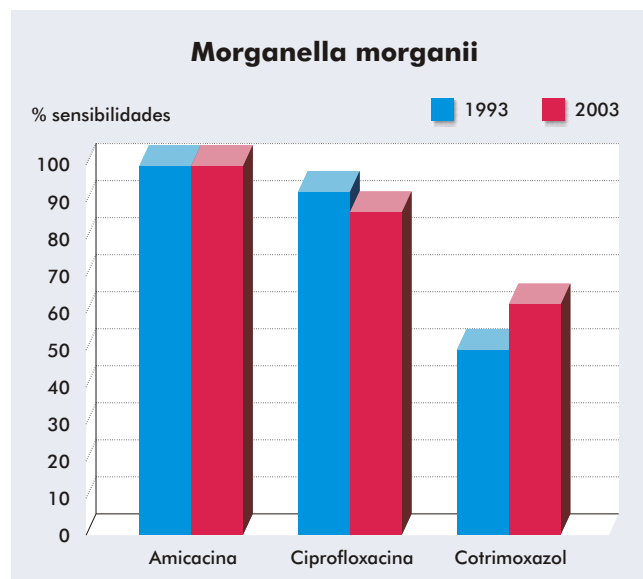


Fig. 4 - Sensibilidade antibiótica da *M. morganii* - comparação com o estudo de 1993.

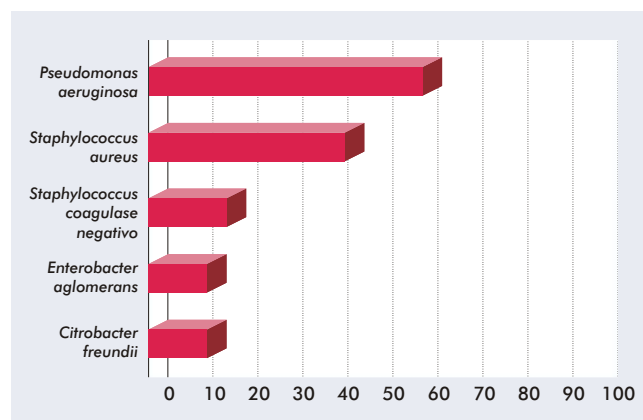


Fig. 5 - Bactérias mais frequentemente isoladas em 1993 (%).

Artigo de Revisão

DISCUSSÃO

A população microbiana das úlceras de perna é geralmente polimicrobiana e estudos recentes enfatizaram a ecologia complexa e dinâmica destas lesões^{1,3-8}. Os estudos prospectivos, retrospectivos e de prevalência mostram que as estirpes bacterianas predominantes nas úlceras de perna são *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase-negativo*. A *Pseudomonas aeruginosa* é também isolada frequentemente, bem como um número apreciável de diferentes géneros de bactérias aeróbias, como é o caso dos *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Proteus*. Por vezes são também isolados microrganismos anaeróbios, embora a prevalência destes varie consideravelmente^{1,3-8}.

A interacção entre úlceras e bactérias pode ser estratificada em quatro níveis: contaminação, colonização, colonização crítica e infecção. O termo “colonização crítica”, que corresponde a uma carga bacteriana de mais de 10^5 bactérias por grama de tecido, foi usado para descrever o estágio a partir do qual a carga bacteriana exerce efeito deletério sobre o processo de cicatrização^{1,3,4}. Do ponto de vista clínico, considera-se que uma úlcera está infectada se ocorrem febre, agravamento da dor, eritema peri-lesional, linfangite e aumento rápido do tamanho da úlcera.

No que concerne a microrganismos específicos, foram demonstrados os potenciais efeitos adversos na cicatrização do *Streptococcus* beta-hemolítico, do *S. aureus*, das Enterobacteriaceas e de espécies de *Pseudomonas*. Acresce ainda o conceito de sinergismo bacteriano que, à semelhança do que se observa noutras infecções dos tecidos moles, parece também ocorrer nas úlceras crónicas¹¹⁻¹⁷.

Assim, o facto das úlceras de perna estarem habitualmente colonizadas por várias estirpes de bactérias^{1,3-6} dificulta a utilização de antibioterapia específica quando não são efectuadas contagens de colónias bacterianas. No presente trabalho optamos pela contagem do número de colónias por cm^2 após zaragatoa enérgica de 1cm^2 da úlcera, devido à baixa cruência da técnica e à boa correlação demonstrada com outras técnicas de quantificação bacteriana, nomeadamente a punção com biótomo de 6mm (que avalia o nº de colónias/grama de tecido)¹.

A frequente discrepância entre o aspecto clínico das úlceras, os achados bacteriológicos e a evolução para a cura, levam a que a abordagem desta patologia seja complexa e muitas vezes orientada pela experiência dos profissionais de saúde nela envolvidos. Observa-se, em muitos casos, a prescrição inapropriada de vários

antibióticos, a maioria de largo espectro, o que leva à selecção de estirpes bacterianas resistentes, como se tem vindo a verificar em estudos recentes⁹. Por outro lado, o receio da citotoxicidade induzida pelos anti-sépticos reflecte-se numa redução da sua utilização no tratamento das úlceras de perna crónicas. Na ausência de barreira cutânea e dos seus mecanismos físicos, químicos e imunológicos de prevenção da invasão bacteriana, a atitude frequente de evicção do uso de anti-sépticos poderia explicar o aumentado da colonização crítica e/ou de infecção e, o conseqüente aumento da prescrição de antimicrobianos sistémicos¹.

No presente estudo, os isolados bacterianos foram avaliados quanto às resistências aos antibióticos frequentemente utilizados, tomando em consideração os SAMR. Contrariamente a trabalhos recentes, os quais demonstram um aumento do número de resistências aos antibióticos das bactérias isoladas em úlceras de perna⁹, o mesmo não se verificou no presente estudo, quando comparado com os resultados obtidos 10 anos antes¹⁰, no mesmo serviço hospitalar. Inclusivamente, obtivemos apenas um isolamento de SAMR (20%), e a percentagem de *Pseudomonas* spp resistente à ciprofloxacina foi apenas de 6%, o que representa um valor baixo quando comparado com valores de mais de 30% obtidos noutros estudos¹.

Estes achados poderão explicar-se pelo facto de, no nosso serviço, ser prática corrente a realização de zaragatoas do leito das úlceras para estudo microbiológico, o que limita e direcciona a utilização de antibióticos.

É, também, rotina o uso de anti-sépticos tópicos na limpeza e na preparação do leito da ferida, antes da aplicação de apósitos específicos. Parece-nos, pois, de interesse actual, a redução da colonização bacteriana localmente, prevenindo o desenvolvimento de infecção e diminuindo a utilização de antimicrobianos sistémicos.

Na nossa experiência, a utilização tópica de anti-sépticos, nomeadamente do hipoclorito de sódio a 0,5%, demonstrou eficácia na redução da colonização bacteriana¹⁸. O hipoclorito de sódio possui reconhecida eficácia e reduzida frequência de sensibilização de contacto, quando comparado a outros anti-sépticos. O único estudo *in vivo* sobre os efeitos dos anti-sépticos na cicatrização de feridas, utilizando o modelo porcino, demonstrou também que os vários anti-sépticos testados (hipoclorito de sódio, acetato de mafenide, povidona iodada, peróxido de hidrogénio e ácido acético) não tiveram influência negativa na cicatrização^{19,20}.

Assim, a eficácia do tratamento antibiótico é nula ou insuficiente quando apenas conduzida por simples zaragatoa e o conhecimento do antibiograma é essencial na

abordagem de uma úlcera de perna infectada. Dada a colonização bacteriana ser, na maioria dos casos, polimicrobiana, o conhecimento das contagens de colônias permitiria direcionar a antibioterapia a utilizar. O uso de anti-sépticos tópicos parece constituir um adjuvante valioso na abordagem destes doentes, favorecendo o controlo da colonização bacteriana diminuindo a necessidade de antibioterapia sistémica e controlando a prevalência das resistências bacterianas aos antibióticos.

REFERÊNCIAS

- Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW: A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *JAC* 55: 143-9 (2005).
- Machet L, Couhé C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L: A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 150(5): 929-35 (2004).
- Dow G, Browne A, Sibbald RG: Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 45(8): 23-7, 29-40 (1999).
- Lookingbill DP, Miller SH, Knowles RC: Bacteriology of chronic leg ulcers. *Arch Dermatol* 114: 1765-8 (1978).
- Gilchrist B, Reed C: The bacteriology of chronic venous leg ulcers treated with occlusive hydrocolloid dressings. *Br J Dermatol* 121: 337-44 (1989).
- Brook I, Frazier EH: Aerobic and anaerobic microbiology of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol* 37: 426-8 (1998).
- Piérard-Franchimont C, Paquet R, Arrese JE, Piérard GE: Healing rate and bacterial necrotizing vasculitis in venous leg ulcers. *Dermatology* 194: 383-7 (1997).
- Singer AJ, McClain SA: Persistent wound infection delays epidermal maturation and increases scarring in thermal burns. *Wound Repair Regen* 10(6): 372-7 (2002).
- Valencia IC, Kirsner RS, Kerdel FA: Microbiological evaluation of skin wounds: alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period. *J Am Acad Dermatol* 50(6): 845-9 (2004).
- Correia TM, Mesquita-Guimarães J, Fonseca C, Simões MJ, Queiroz ML: Estudo microbiológico e de sensibilidade aos antibióticos em úlceras de perna. *Trab Soc Port Derm Ven LI* (1): 35-44 (1993).
- Engelhart S, Krizek I, Glasmacher A, Fischnaller E, Marklein G, Exner M: *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a haematology-oncology unit associated with contaminated surface cleaning equipment. *J Hosp Infect* 52 (2): 93-8 (2002).
- Dissemond J, Goos M, Esser S: Pathogenic significance of methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in chronic wounds. *Vasa* 32(3): 131-8 (2003).
- Shannon O, Flock JI: Extracellular fibrinogen binding protein, Efb, from *Staphylococcus aureus* binds to platelets and inhibits platelet aggregation. *Thromb Haemost* 91(4): 779-89 (2004).
- Schmidtchen A, Holst E, Tapper H, Björck L: Elastase-producing *Pseudomonas aeruginosa* degrade plasma proteins and extracellular products of human skin and fibroblasts, and inhibit fibroblast growth. *Microb Pathog* 34(1): 47-55 (2003).
- Werthen M, Davoudi M, Sonesson A, Nitsche DP, Morgelin M, Blom K, Schmidtchen A: *Pseudomonas aeruginosa* induced infection and degradation of human wound fluid and skin proteins ex vivo are eradicated by synthetic cationic polymer. *J Antimicrob Chemother* 54(4): 772-9 (2004).
- Lundqvist K, Herwald H, Sonesson A, Schmidtchen A: Heparin binding protein is increased in chronic leg ulcer fluid and released from granulocytes by secreted products of *Pseudomonas aeruginosa*. *Thromb Haemost* 92: 281-7 (2004).
- Schmidtchen A, Frick I, Björck L: Dermatan sulphate is released proteinases of common pathogenic bacteria and inactivates antibacterial alpha-defensin. *Mol Microbiol* 39: 708-13 (2001).
- Pereira MA, Baudrier T, Mota A, Cotta F, Fonseca C: Estudo da influência da desinfecção com hipoclorito de sódio a 0,5% nas populações bacterianas das úlceras de perna. *Trab Soc Port Derm Ven* 63(4): 527-36 (2005).
- Niedner R: Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents. *Dermatology* 195 (Suppl 2): 89-92 (1997).
- Bennet LL, Rosenblum RS, Perlov C, Davidson JM, Baton RM, Nanney LB: An in vivo comparison of topical agents on wound repair. *Plast Reconstr Surg* 108 (3): 675-87 (2001).

ANÁLISE RETROSPECTIVA DE MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO: 1996-2006

Márcia Ferreira, Virgílio Costa, Tiago Torres, Manuela Selores
Serviço de Dermatologia, Hospital Geral de Santo António, Porto

RESUMO - Introdução: O melanoma cutâneo afecta transversalmente todos os grupos etários, representando um dos tumores malignos mais comuns em adultos jovens. A sua incidência e mortalidade a nível global têm aumentado apesar do esforço das campanhas de prevenção. **Objectivos:** Analisar as características epidemiológicas, clínicas e histológicas de melanoma cutâneo e avaliar o seu tratamento e evolução. **Métodos:** Estudo retrospectivo por revisão dos processos dos doentes com melanoma cutâneo diagnosticado no Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Santo António (HGSA) no período compreendido entre 1996 e 2006. Análise estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos. **Resultados:** Foi diagnosticado melanoma cutâneo em 126 doentes (61% no sexo feminino e 39% no sexo masculino), cuja idade média na data de diagnóstico foi de 56 anos. Nas mulheres as pernas foram o local mais afectado, enquanto que nos homens o dorso foi o local de eleição. Histologicamente 51,6% dos melanomas corresponderam ao subtipo melanoma de extensão superficial, 22,2% a melanoma nodular, 15,9% a lentigo maligno, 9,5% a melanoma acral lentiginoso e 0,8% a melanoma spitzóide, associados a um índice de Breslow médio de 1,46mm. O índice de Breslow e a presença de ulceração correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização e de mortalidade. **Discussão:** Nos últimos anos observou-se um aumento da incidência de melanoma cutâneo, em idade e nas localizações classicamente descritas, com predomínio do subtipo melanoma de extensão superficial. O índice de Breslow e a ulceração revelaram-se importantes factores de prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE - Biópsia de gânglio sentinela; Índice de Breslow; Melanoma cutâneo; Prognóstico; Ulceração.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA: 1996-2006

ABSTRACT - Introduction: Cutaneous melanoma affects all age groups, representing one of the most prevalent malignant tumors in young adults. Its global incidence and mortality has been increasing in spite of the efforts of the prevention campaigns. **Objectives:** To analyze the epidemiologic, clinical and histopathological characteristics of cutaneous melanoma and evaluate its treatment and evolution. **Methods:** Retrospective study by revision of the patient's files diagnosed with cutaneous melanoma between 1996 and 2006 on the Dermatology Service of the Hospital Geral de Santo António (HGSA). Descriptive and inferential analyzes of the data has been performed. **Results:** Cutaneous melanoma has been diagnosed in 126 patients (61% females and 39% males). The medium age at the time of diagnosis was 56 years. On women the legs were the preferential anatomical location, while in men the dorsum was most affected. Histologically 51,6% of melanomas corresponded to the subtype superficial spreading melanoma, 22,2% to nodular melanoma, 15,9% to lentigo maligna melanoma, 9,5% to acral lentiginous melanoma and 0,8% to spitzoid melanoma. The medium Breslow tumor thickness was of 1,46 mm. The Breslow tumor thickness and the presence of ulceration had a significant statistical correlation with the metastatic spread and the mortality by melanoma. **Discussion:** Lately the incidence of cutaneous melanoma has been increasing. The age groups and the anatomical location affected are compatible with that described in classical study reports. There is a predominance of the subtype superficial spreading melanoma. The Breslow tumor thickness and the presence of ulceration are important prognostic factors

KEY-WORDS - Breslow tumour thickness; Cutaneous melanoma; Prognosis; Sentinel lymph node biopsy; Ulceration.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Márcia Ferreira

Hospital Geral de Santo António
 Consulta Externa de Dermatologia
 Rua D. Manuel II
 4099-001 Porto
 Tel./Fax: 226097429
 E-mail: marcia_ferreira@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A incidência de melanoma tem aumentado continuamente ao longo dos anos, representando um dos tumores malignos mais comuns em idade jovem sendo por isso um importante responsável por perda de anos de vida¹.

A identificação da população de alto risco (fototipo baixo, antecedentes pessoais ou familiares de melanoma, história de queimaduras solares durante a infância/adolescência, número elevado de nevos atípicos, etc.) é essencial para o planeamento de vigilância, mas toda a população deve ser alvo de educação para a prevenção primária desta neoplasia, uma vez que os factores ambientais têm influência no seu desenvolvimento^{2,3}. Uma vez estabelecido o melanoma cutâneo, a sua detecção precoce é o factor que mais influencia a sobrevida, uma vez que à medida que a espessura do tumor aumenta a sobrevida diminui⁴. A determinação dos diversos parâmetros, clínicos e histológicos, que condicionam o prognóstico tem influenciado o sistema de estadiamento de melanoma cutâneo e mantêm-se como objecto de estudo na perspectiva de se estabelecerem as intervenções apropriadas a cada grupo de doentes e assim melhorar a sobrevida associada a esta neoplasia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizado o registo próprio do Serviço de Dermatologia do HGSA, complementado pelos registos do Serviço de Anatomia Patológica, para identificação dos casos de melanoma cutâneo diagnosticados durante o período abrangido pelos anos de 1996 a 2006. O estudo incluiu também os doentes referenciados a essa consulta, para estadiamento e tratamento, os quais tinham diagnóstico de melanoma cutâneo confirmado por biópsia excisional.

Procedeu-se à revisão dos processos dos doentes e foram obtidos dados, entre os quais: idade, sexo, data

da primeira consulta, médico que o referenciou, tempo de evolução das lesões, forma de detecção, local anatómico afectado, características clínicas, data e técnica da biópsia, características histológicas (subtipo, índice de Breslow, nível de Clark, ulceração), data de alargamento cirúrgico, exames realizados incluindo biópsia de gânglio sentinela e estadiamento, tratamentos efectuados e evolução clínica.

Foi efectuada análise estatística descritiva e inferencial, para a qual se efectuou o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste de Mann-Whitney não-paramétrico para duas amostras independentes. Considerou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

No período de 1996 a 2006 foi diagnosticado melanoma cutâneo em 126 doentes, 77 no sexo feminino (61%) e 49 no sexo masculino (39%). A idade média na data do diagnóstico foi de 56 anos (18 a 92 anos), afectando todas as faixas etárias, quase sempre com predomínio feminino, excepto nos grupos etários extremos (≤ 20 anos e > 90 anos) nos quais a distribuição foi equitativa. Ao longo dos anos observou-se um aumento do número de casos diagnosticados, sobretudo a partir do ano 2000 e, embora em 2004 e 2005 parecesse haver uma tendência para a diminuição, essa foi fortemente contrariada em 2006, ano durante o qual foram diagnosticados 26 novos casos de melanoma cutâneo (Fig. 1).

Na totalidade, 76 doentes (60%) foram referenciados à consulta de Dermatologia do HGSA pelo médico de Medicina Geral e Familiar. Em 94 casos (74,6%) foi o próprio doente que detectou a lesão suspeita (49 por auto-vigilância e 45 de forma accidental), a observação médica foi a responsável pela detecção de 28 lesões e em 4 casos foi um familiar do doente que o alertou para a lesão. Vinte e quatro doentes desconheciam o tempo de evolução da lesão e 81 referiam evolução inferior a 5 anos. A queixa mais comum foi o aparecimento de lesão

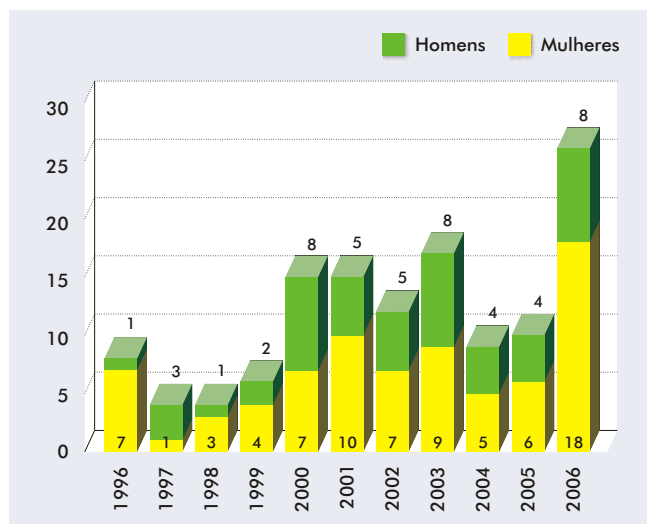


Fig. 1 - Incidência anual de melanoma, distribuída por sexo.

de novo (41%), seguida por alteração em nevo melanocítico pré-existente (39%) e por ocorrência de ulceração e/ou hemorragia (7%). Quatro doentes foram enviados à consulta para vigilância por múltiplos nevos melanocíticos, e em três casos a lesão foi detectada durante o exame objectivo em doentes seguidos na consulta de Dermatologia por outras patologias. Oito doentes foram referenciados ao Serviço de Dermatologia após biópsia excisional confirmativa de melanoma para continuação do estadiamento e tratamento (Fig. 2). De todos os doentes referenciados apenas dois tinham antecedentes familiares de melanoma cutâneo.

Os membros inferiores representaram a localização anatómica mais afectada, totalizando 40,5% dos casos, predominantemente no sexo feminino. O tronco foi o segundo local de diagnóstico e o de eleição no sexo masculino (Fig. 3). A distribuição detalhada pelos diferentes segmentos corporais identificou o dorso como o local preferencial para o desenvolvimento de melanoma (27,8%), seguido pelas pernas (23,8%) e pela face (17,4%). Ao longo dos 10 anos estudados não houve alteração significativa na distribuição anatómica de melanoma.

O diagnóstico foi confirmado por biópsia da lesão, a qual em 75 casos foi realizada aquando da primeira consulta. A biópsia excisional foi a técnica preferencialmente utilizada, enquanto a biópsia incisional foi reservada para as lesões de maiores dimensões ou de localização que impossibilitava o encerramento directo.

Histologicamente o subtipo melanoma de extensão superficial representou 51,6% dos casos diagnosticados,

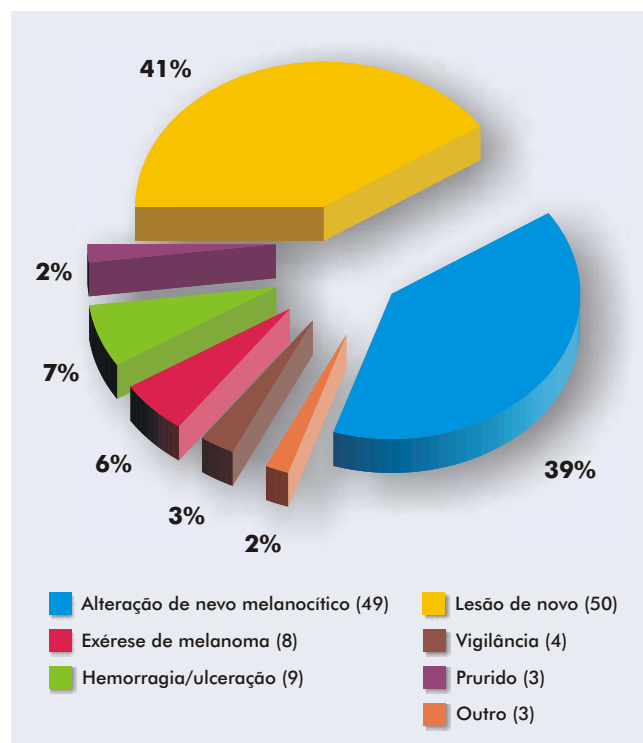


Fig. 2 - Motivo de referênciação à consulta de Dermatologia do HGSA.

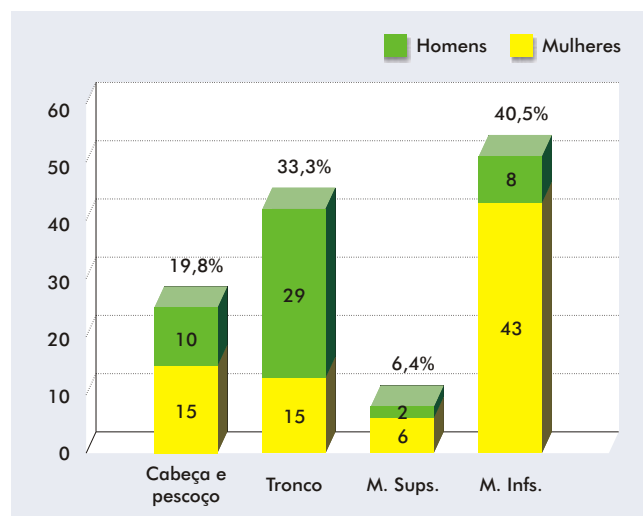


Fig. 3 - Distribuição do melanoma cutâneo por local anatómico e sexo.

de localização preferencial no tronco, sobretudo no dorso. O tronco foi também o local mais afectado pelo segundo subtipo de melanoma mais frequente, o

Artigo de Revisão

melanoma nodular. O melanoma lentigo maligno predominou na face, enquanto o melanoma acral lentiginoso nos membros inferiores, mais concretamente nos dedos e plantas. Houve um caso de melanoma spitzóide localizado na perna de um doente do sexo masculino de 20 anos de idade (Quadro I). O índice de Breslow foi determinado em 124 casos (não foi possível obter esse índice em dois casos referenciados do exterior como melanoma). A média do índice de Breslow foi de 1,46 mm (0,1-18 mm), a maior espessura observada no melanoma acral lentiginoso e a menor no melanoma lentigo maligno. Não se encontrou associação entre o índice de Breslow e o tempo de evolução das lesões. A histologia associada à clínica determinou a presença de ulceração em 21 casos (14 em melanoma nodular, 4 em melanoma acral lentiginoso e 3 em melanoma de extensão superficial).

Confirmado o diagnóstico foi realizado alargamento cirúrgico em 119 casos (3 recusaram a cirurgia, 2 abandonaram a consulta e 2 foram transferidos para outro hospital), com margens cirúrgicas de segurança estipuladas de acordo com o índice de Breslow, em média aos 38 dias após o diagnóstico.

No HGSA, a biópsia de gânglio sentinela é, por regra, realizada em todos os casos em que o índice de Breslow é igual ou superior a 1 mm. Pontualmente poderá ser realizada em casos com índice de Breslow entre 0,75 a 0,99 mm associado a nível de Clark IV ou V e/ou ulceração e pode ser considerada ainda em casos com alto índice mitótico, invasão angiolinfática, regressão histológica significativa, componente de crescimento vertical, ou quando tem localização axial e ocorre em idade jovem. Contudo, esta técnica foi implementada no HGSA apenas no final de 2001. A partir desse ano foi realizada biópsia de gânglio sentinela em 24 doentes, maioritariamente correspondentes a casos com índice de Breslow superior ou igual a 1 mm (1 caso de melanoma com índice de Breslow de 0,9 mm associado a nível de Clark IV, em localização axial), após decisão conjunta em consulta de grupo de Oncologia. A pesquisa foi positiva em 9 casos (37,5%) e negativa em 15 (62,5%). A análise comparativa entre os dois grupos mostrou haver uma correlação estatisticamente significativa entre o índice de Breslow e a positividade da técnica ($P=0,02$). Não se observou diferença significativa para o sexo, a idade, local anatómico ou subtipo do melanoma. Todos os doentes com gânglio sentinela positivo foram submetidos a linfadenectomia, que permitiu a detecção de micrometástases ganglionares em três doentes. O grupo com gânglio sentinela negativo manteve-se em vigilância. No período de

follow-up observou-se uma mortalidade superior no grupo com pesquisa de gânglio sentinela positiva (2 versus 1), sem significância estatística. A revisão pelo período de 10 anos permitiu detectar 11 doentes adicionais com indicação para pesquisa de gânglio sentinela, que não foi realizada por se tratarem de diagnósticos anteriores a 2002. Esta amostra permitiu assim, comparar dois grupos de doentes, ambos com indicação para a pesquisa de gânglio sentinela, realizada em apenas um dos grupos. Não se encontrou qualquer diferença estatisticamente significativa, inclusive no que diz respeito à taxa de mortalidade ($P=0,395$).

Foram estadiados 124 doentes de acordo com o sistema proposto pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) em 2002 (dois doentes não foram estadiados por não ser possível a determinação do índice de Breslow). A maioria dos casos (65,3%) correspondeu ao estadiamento I, sobretudo a IA, sem diferença significativa entre os sexos. Dezasseis casos de melanoma foram diagnosticados em fase precoce correspondente a melanoma *in situ* (estadio 0) (Fig. 4). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no estadiamento ao longo dos 10 anos estudados.

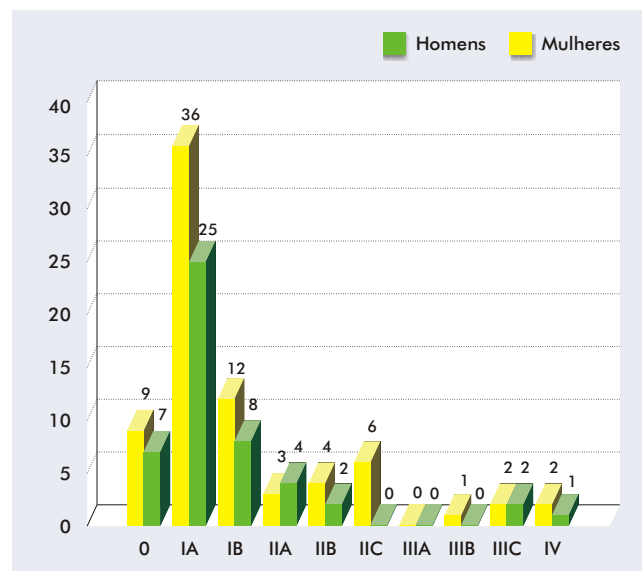







Fig. 4 - Distribuição dos doentes por sexo e de acordo com o estadiamento (2 doentes não estadiados por impossibilidade na determinação do índice de Breslow).

Dos 126 casos de melanoma, o *follow-up* foi possível em 116 (10 doentes excluídos por recusa de tratamento, abandono da consulta ou transferência para outro hospital). Desses, em sete (6%), foi diagnosticado um

Quadro I

DISTRIBUIÇÃO DO MELANOMA CUTÂNEO DE ACORDO COM O SUBTIPO HISTOLÓGICO E RESPECTIVA LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA				
	Subtipo histológico	Frequência	Local anatômico	
	Extensão superficial	51,6%	Face Tronco M. Sups. M. Infs. TOTAL	7 29 4 25 65
	Nodular	22,2%	Face Tronco M. Sups. M. Infs. TOTAL	5 12 3 8 33
	Lentigo maligno	15,9%	Face Tronco M. Sups. M. Infs. TOTAL	13 1 1 5 20
	Acral lentiginoso	9,5%	M. Infs.	12
	Spitzóide	0,8%	M. Infs.	1

Artigo de Revisão

novo melanoma primário, em média aos 21 meses após o primeiro diagnóstico. A localização e o subtipo do novo melanoma foram coincidentes com o primeiro diagnóstico em 5 casos (71,4%). Por sua vez, o índice de Breslow do segundo melanoma cutâneo foi significativamente inferior ($P < 0,05$), resultando em um estadiamento inferior ou igual ao do primeiro diagnóstico. Estes doentes mantêm-se actualmente sem doença, após um período médio de *follow-up* de 45,2 meses (12 a 98 meses). Em 14 dos 116 doentes (12,1%) ocorreu metastização, em média 11,3 meses após o diagnóstico, favorecendo a localização ganglionar como manifestação inicial (Fig. 5). Não se observou diferença relativa ao sexo, idade, localização do tumor ou positividade da biópsia de gânglio sentinela, enquanto o índice de Breslow e a presença de ulceração correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com a metastização ($P < 0,001$) (Quadro II). Da mesma forma, essas variáveis relacionaram-se significativamente ($P < 0,001$) com a mortalidade que ocorreu num total de 11 casos (9,5%). A taxa de mortalidade mostrou tendência crescente de acordo com o estadiamento. Contudo no estadiamento IV a taxa de mortalidade foi inferior à do estadiamento III, o que se explica pelo *follow-up* de apenas 5 meses de um doente em estadiamento IV, cujo tempo de sobrevida será previsivelmente curto dada a presença de metástases pulmonares, hepáticas, cutâneas e ósseas aquando da realização deste estudo. A comparação entre os diferentes estádios mostrou ainda que o tempo de sobrevida é inversamente proporcional ao estadiamento do melanoma (Quadro III).

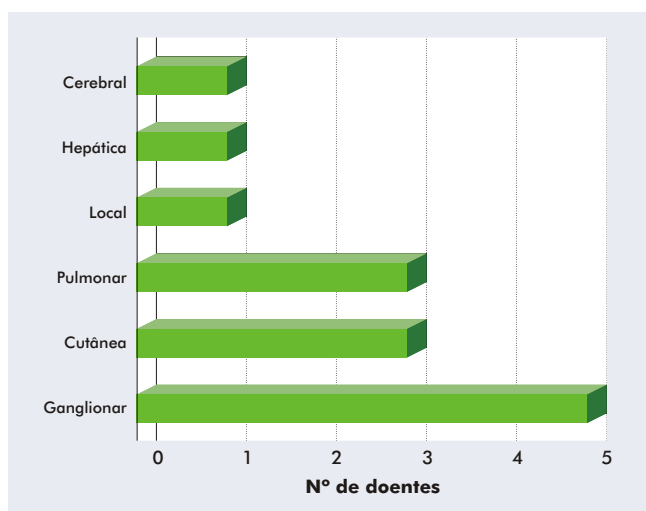


Fig. 5 - Manifestação inicial da metastização do melanoma cutâneo.

Quadro II

ANÁLISE DOS DOENTES COM OU SEM METASTIZAÇÃO E RESPECTIVA COMPARAÇÃO ENTRE OS 2 GRUPOS

	Metastização		P valor
	Sim	Não	
	14 (12,1%)	102 (87,9%)	
Sexo	F: 11 - M: 3	F: 61 - M: 41	0,175
Idade média (anos)	59,4	54,8	0,52
Localização	M. Infs. = 50%	M. Infs. = 39%	0,441
Breslow médio (mm)	3,4	1,3	<0,001
Ulceração	9	10	<0,001
Pesquisa de gânglio sentinela positiva	2	6	0,19

Quadro III

AValiação DA MORTALIDADE E SOBREVIDA DE ACORDO COM O ESTADIO

Estadio	Mortalidade	Sobrevida (meses)	Em tratamento
I	3,7%	27,3	0
II	10,5%	21	0
III	80%	12,5	1*
IV	66,6%	7,5	1**

* Doente em estadiamento IIIB sem evidência de recidiva após 6 meses de *follow-up*

** Doente com metastização pulmonar, hepática, cutânea e óssea em 5 meses de *follow-up*

DISCUSSÃO

Durante o período estudado, observou-se um aumento na incidência de melanoma cutâneo, afectando sobretudo o sexo feminino. A idade média de diagnóstico e os locais predominantemente afectados (pernas nas mulheres e dorso nos homens) estão em consonância com a maioria dos dados epidemiológicos publicados⁵. No entanto, estudos recentes apontam para alterações na distribuição anatómica em cada sexo, com tendência à diminuição da proporção de melanoma nas pernas, o que poderá ser explicado pelas alterações na moda que, por sua vez, condicionam alteração das áreas expostas ao sol^{6,7}. Neste estudo não foi observada esta tendência, mas devemos ter em conta o tamanho da amostra e que essa reflecte apenas uma pequena área populacional, pelo que não é possível extrapolar estes dados para toda a população portuguesa.

Histologicamente predominou o subtipo melanoma de extensão superficial, seguido pelo melanoma nodu-

lar, melanoma lentigo maligno, melanoma acral lentiginoso e melanoma spitzóide, dados que coincidem com os da literatura⁵. O índice de Breslow variou entre 0,1 a 18 mm, a maior espessura observada no subtipo melanoma acral lentiginoso. Não se encontrou relação entre este índice e o tempo de evolução das lesões, provavelmente pela grande variabilidade de características dos melanomas e pela imprecisão na determinação da evolução prévia à detecção pelo médico ou pelo próprio doente. No entanto, o índice de Breslow correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com a positividade da pesquisa de gânglio sentinela, demonstrando a importância dessa variável para a decisão de execução desta técnica. Existem estudos que demonstram que a drenagem linfática dos membros inferiores é a mais previsível, pelo que a localização do melanoma poderá ser relevante para a positividade da técnica⁸. No nosso estudo essa relação não foi observada. Da mesma forma, não foi observada vantagem significativa na realização de biópsia de gânglio sentinela ou na sua positividade no que diz respeito à taxa de mortalidade, questão ainda muito controversa na literatura^{9,10}. Apesar da ausência de alteração estatisticamente significativa na mortalidade, não podemos descurar a importância desta técnica, uma vez que permite diminuir a morbidade ao diminuir o número de linfadenectomias não-terapêuticas, permite um estadiamento tumoral preciso ao identificar metastização ganglionar oculta (que pode ocorrer em até 35% dos doentes sem adenopatias detectáveis clinicamente) e assim fornece informação prognóstica e identifica os doentes que podem beneficiar de terapêutica adjuvante^{5,11}.

Está descrito que o melanoma cutâneo detectado precocemente, quando a sua espessura é inferior a 1 mm, tem prognóstico favorável, com sobrevida aos 5 anos de aproximadamente 97%¹². Apesar de clinicamente serem mais difíceis de reconhecer nesta fase de desenvolvimento, alguns autores demonstraram que actualmente o diagnóstico é cada vez mais precoce^{2,13}. No nosso estudo o aumento da incidência não se associou a detecção precoce uma vez que não se encontrou diferença significativa no estadiamento ao longo dos anos, contudo, a desigualdade na incidência anual e o tamanho da amostra poderão ter influenciado este resultado. De forma concordante com a literatura¹⁴, pudemos observar que o risco de metastização e a taxa de mortalidade dependem do índice de Breslow e da presença de ulceração, que assim mostraram ser importantes factores de prognóstico.

O diagnóstico de melanoma acresce o risco de desenvolvimento de um segundo melanoma primário

(síncrono ou metácrono), sobretudo nos dois primeiros anos após o diagnóstico, sem que ocorra desvantagem no que diz respeito à sobrevida¹⁵⁻¹⁷. No nosso estudo, 6% dos doentes desenvolveram um segundo melanoma primário, para o qual o índice de Breslow se mostrou significativamente inferior quando comparado com o primeiro diagnóstico, pelo que podemos aferir que estes doentes, constituindo um grupo de risco beneficiam da vigilância médica para o diagnóstico precoce de um possível segundo melanoma.

Realçamos ainda que a maioria das lesões de melanoma foram detectadas pelo próprio doente, o que reforça a importância das campanhas de prevenção primária de melanoma, idealmente resultando na diminuição do número de casos a longo prazo ou pelo menos em prevenção secundária pela detecção precoce dos mesmos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o contributo imprescindível da Dr.^ª Sílvia Amorim que colaborou na análise estatística dos dados relativos a este trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al.: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 54: 8-29 (2004).
2. Marks R: Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 25: 459-63 (2000).
3. Heinzerling LM, Dummer R, Panizzon RG, et al.: Prevention campaign against skin cancer. *Dermatology* 205: 229-33 (2002).
4. Balch CM, Soong SI, Gershenwald JE, et al.: Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-34 (2001).
5. Nestle FO, Kerl H: Melanoma. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, (eds), *Dermatology*, 1st ed, New York, Mosby, 2003, pp1789-1815.
6. Clark LN, Shin DB, Troxel AB et al.: Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol* 56: 768-73 (2007).
7. Elwood JM, Gallagher RP: Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer* 78: 276-80 (1998).
8. Stadius Muller MG, Hennipman FA, van Leeuwen PA, et al.: Unpredictability of lymphatic drainage patterns in melanoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 255-61 (2002).

Artigo de Revisão

9. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS: The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 54: 19-27 (2006).
10. Roka F, Kittler H, Cuzig P, et al.: Sentinel node status in melanoma patients is not predictive for overall survival upon multivariate analysis. *Br J Cancer* 92: 662-7 (2005).
11. Pharis DB. Cutaneous melanoma: therapeutic lymph node and elective lymph node dissections, lymphatic mapping, and sentinel lymph node biopsy. *Dermatol Ther* 18: 397-406 (2005).
12. McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, Thompson JF: Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sidney Melanoma Unit. *Cancer* 98: 1223-31 (2003).
13. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 51: 15-36 (2001).
14. Elder DE, Gimotty PA, Guerry D: Cutaneous melanoma: estimating survival and recurrence risk based on histopathologic features. *Dermatol Ther* 18: 369-85 (2005).
15. Doubrovsky A, Menzies SW: Enhanced survival in patients with multiple primary melanoma. *Arch Dermatol* 139: 1013-8 (2003).
16. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, et al.: Multiple primary melanoma. *Arch Dermatol* 142: 433-8 (2006).
17. Goggins WB, Tsao H: A population based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer* 97: 639-43 (2003).

URETRITES E CERVICITES - UMA ACTUALIZAÇÃO

Cristina Amaro, Ana Rodrigues
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - As infeções sexualmente transmissíveis (IST) permanecem um dos grandes problemas de Saúde Pública e, apesar dos progressos conseguidos nos campos da prevenção, diagnóstico e terapêutica de certas IST, estima-se que um elevado número de novas infeções venha a ocorrer todos os anos. Neste trabalho são abordadas duas grandes síndromas: a uretrite e a cervicite, a sua epidemiologia, causas, diagnóstico clínico e laboratorial e terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE - Infeções sexualmente transmissíveis (IST); Uretrite; Cervicite; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*.

URETHRITIS AND CERVICITIS - AN UPDATE

ABSTRACT - Sexually transmitted diseases (STDs) remain a major public health challenge and despite all the progress that has been made in preventing, diagnosing and treating certain STDs, it is estimated an elevated number of new infections occurring every year. This article reviews two major clinical syndromes: urethritis and cervicitis, their epidemiology, causes, clinical and laboratorial diagnosis and the therapeutics.

KEY-WORDS - Sexually transmitted diseases (STDs); Urethritis; Cervicitis; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*.

Correspondência:

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

GEIDST

INTRODUÇÃO

A uretrite é uma inflamação da uretra masculina ou feminina, que pode ter uma causa infecciosa, ou ter uma origem traumática, surgindo após procedimentos como a cateterização, manipulação ou introdução de corpo estranho. Embora as etiologias possam ser variadas, as uretrites mais comuns são as de origem infecciosa, sexualmente transmitida, habitualmente subdividindo-se numa dicotomia gonocócica, causadas por um agente único, a *Neisseria gonorrhoeae* e não gonocócica, provocadas por uma multiplicidade de espécies, entre as quais a *Chlamydia trachomatis* tem um papel preponderante. A sintomatologia, resultante da irritação das paredes uretrais traduz-se por exsudação, disúria ou prurido, com particularidades distintas consoante os agentes etiológicos¹⁻³.

A cervicite, considerada em 1984 por Brunham RC et col. como a versão feminina e ignorada da uretrite masculina⁴, é uma inflamação do cérvix uterino, podendo, igualmente, ser causada, maioritariamente, por agentes infecciosos, sexualmente transmitidos, mais frequentemente a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* e ser, minoritariamente, consequência de patologia não infecciosa, como traumatismo, neoplasia ou radiação. É, numa grande percentagem de casos, assintomática, pelo que o diagnóstico e tratamento são, por vezes, tardiamente efectuados^{1,5,6}, daí advindo complicações graves, como a infertilidade, no decurso de doença inflamatória pélvica.

Apesar da instituição de programas educacionais e preventivos, os dados epidemiológicos testemunham números crescentes de novas infecções^{7,8}.

A infecção genital por *Chlamydia trachomatis* permanece a IST mais frequentemente diagnosticada sendo que, quer as infecções gonocócicas, quer as não gonocócicas, afectam sobretudo grupos etários jovens com idade inferior a 25 anos^{7,8}.

Ao longo dos últimos anos, progressos investigacionais permitiram a identificação de novos agentes e avanços nos métodos de diagnóstico, ao mesmo tempo que se foram ajustando as diferentes terapêuticas. Contudo, algumas definições têm vindo a ser questionadas, assim como o papel de determinados agentes, havendo ainda múltiplos pontos de discórdia^{5,9}. A criação de conceitos e protocolos de investigação uniformizados, assim como uma correcta notificação nacional e internacional serão, de futuro, essenciais para a elaboração de *guidelines* e estratégias preventivas adequadas.

Este trabalho revê, em pormenor, os aspectos fundamentais das uretrites e cervicites infecciosas, debatendo-se

toda a marcha diagnóstica, terapêutica e seguimento clínico a adoptar nestas patologias.

URETRITES

A uretrite é a IST mais frequentemente observada no sexo masculino¹⁰. No sexo feminino, a infecção uretral é, geralmente, concomitante à do endocérvix, pelo que a uretrite isolada é observada numa pequena percentagem de casos. Contrariamente, a uretra poderá ser o principal local de infecção nas doentes hysterectomizadas². São afectados sobretudo adultos jovens, durante a prática de sexo oral, vaginal ou anal³. Devido à grande percentagem de infecções assintomáticas nas mulheres (cerca de 75%) e à concomitância de cistite, vaginite ou cervicite, a uretrite feminina é talvez subdiagnosticada e este tema é, para muitos autores, preferencialmente debatido para o sexo masculino.

Etiologia

Desde o isolamento da *Neisseria gonorrhoeae*, ainda no século XIX, o avanço na determinação dos agentes não gonocócicos foi limitado. Resume-se, sobretudo, à implicação, na década de 60 e 70, da *Chlamydia trachomatis*, actualmente com responsabilidade major na doença não gonocócica, e, nos anos mais recentes, na revelação do *Mycoplasma genitalium* como agente causador de uma proporção significativa deste subtipo de uretrite^{11,12}, podendo atingir 10 a 30% dos casos¹³ - Quadro I.

Quadro I

AGENTES ETIOLÓGICOS DA URETRITE NO SEXO MASCULINO**

• Causas comuns

Neisseria gonorrhoeae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma genitalium
Trichomonas vaginalis
Vírus herpes simplex

• Causas raras

Ureaplasma urealyticum
 Bactérias entéricas (ex. *Escherichia coli*)
 Bactérias anaeróbias
 Adenovirus

*Adaptado de^{1,3,9,10,13}

#Listados por ordem decrescente, das causas mais comuns para as menos comuns

Cerca de 40% das uretrites são causadas por *Neisseria gonorrhoeae* e/ou *Chlamydia trachomatis*, sendo que em um quarto dos homens heterossexuais existe co-infecção por estas 2 bactérias³. Assim e, na ausência de meios diagnósticos necessários, a terapêutica deverá ser dirigida a ambas^{1,10}. Embora a prevalência das uretrites não gonocócicas (UNG) seja cada vez maior, as uretrites gonocócicas (UG) mantém a liderança se projectados os dados obtidos entre as populações sócio-cultural e economicamente menos favorecidas.

Apesar de um aparente promissor papel como agente de UNG estimado, por alguns autores, em 10 a 20% dos casos^{2,10}, o *Ureaplasma urealyticum* (também designado *Ureaplasma biovar 2*) tem vindo a ser questionado em estudos mais recentes^{9,13,14}. É frequentemente encontrado no aparelho genital de homens e mulheres sexualmente activos, estando associado a um número elevado de parceiros¹⁴, o que desde logo coloca alguns obstáculos na determinação do seu verdadeiro valor como agente infeccioso. Tem sido proposto que os sintomas referidos estejam relacionados com maior carga bacteriana, serotipos específicos de biovar 2 ou com a exposição inicial a este microorganismo, assentando sobretudo num fenómeno de colonização¹³.

Espécies de *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, herpes simplex vírus (HSV) e adenovirus têm sido apontados como possíveis agentes, ainda com papéis mal definidos^{1,2,9,13}.

*Bradshaw e col.*¹³ publicaram, recentemente, um interessante estudo com 329 homens com sintomas uretrais e 307 controlos, sem sintomatologia (observados no Melbourne Sexual Health Center, Austrália, entre 2004 e 2005). Este trabalho evidencia, precisamente, a pouca relevância de alguns destes agentes na etiologia das UNG, sendo que a *Gardnerella vaginalis* e o *Ureaplasma urealyticum* foram mais frequentemente isolados em controlos (embora apenas com significado estatístico para o primeiro microorganismo, $P < 0.01$). Estes dados vêm contrariar os resultados apresentados num outro estudo decorrido no mesmo centro de IST¹⁵, publicado no ano de 2005, onde os autores obtiveram uma considerável positividade para *Gardnerella vaginalis* (14% vs 3% no grupo controlo). Sendo a *Gardnerella vaginalis* um comensal da flora vaginal, o isolamento deste agente pode ficar a dever-se a uma colonização transitória da uretra masculina após a prática de sexo vaginal. De qualquer forma, tendo em conta a já descrita associação entre a vaginose bacteriana e o desenvolvimento de UNG^{16,17}, *Bradshaw e col.* postulam acerca do possível papel de um outro microorganismo associado à vaginose bacteriana, e não pertencente à flora vaginal, como o verdadeiro causador da infecção uretral¹³.

No que diz respeito à *Trichomonas vaginalis*, apesar de uma aparente complicada epidemiologia referente à fonte de infecção, aquela tem sido sobretudo isolada em homens expostos a parceiras com trichomoníase vaginal³.

*Lautenschlager e Eichmann*¹⁸ evidenciaram a importância da uretrite herpética, publicando 2 casos clínicos, ambos com sintomatologia de uretrite e com lesões herpéticas típicas inexistentes e sugerem mesmo a pesquisa de HSV em qualquer uretrite com exsudação mucosa. *Bradshaw e col.*¹³ concluíram, também, no seu trabalho, 3 importantes factos no que diz respeito à infecção por HSV (encontrado em 9 casos - 3%, em oposição a nenhum controlo): este agente foi, à semelhança do verificado acima, causa de UNG na ausência de lesões herpéticas visíveis; o HSV-1 foi responsável por um maior número de infecções que o HSV-2; a UNG herpética foi mais prevalente nos homossexuais do que nos heterossexuais, o que poderá relacionar o tipo de prática sexual, nomeadamente, sexo oral, com a maior prevalência de HSV-1. Este grupo de investigadores pôde, ainda, observar uma forte relação entre o adenovírus e aquela modalidade sexual, realçando a importância de eventuais microorganismos existentes na orofaringe na etiologia das UNG.

Em homens que praticam sexo rectal com homens, têm sido identificadas bactérias entéricas como a *Escherichia coli*, assim como bactérias anaeróbicas³. Espécies de *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Neisseria meningitidis*, têm sido implicadas em alguns estudos, traduzindo, mais uma vez, uma provável relação entre os microorganismos existentes na orofaringe, a prática de sexo oral e outras causas de UNG⁹.

Apesar de toda a investigação, actualmente, uma elevada percentagem de casos de UNG permanece sem agente identificável³. Novos avanços nas técnicas laboratoriais, provavelmente, permitirão a identificação de agentes, até à data nunca isolados.

Manifestações Clínicas

Os sinais e sintomas da UG e UNG diferem quantitativamente, mas não qualitativamente, pelo que é impossível fazer uma distinção clínica absoluta entre as 2. São, genericamente, caracterizados pela presença de exsudado, disúria ou prurido uretral².

O período de incubação da *Neisseria gonorrhoeae* é relativamente curto, decorrendo 2 a 6 dias após a exposição a esta bactéria até ao aparecimento de sinais e sintomas. O desenvolvimento de sintomatologia, no caso de infecção por *Chlamydia trachomatis*, ocorre após um período de incubação superior, entre 1 a 5

GEIDST

semanas, com um pico às 2 semanas^{10,19}.

Apenas cerca de 10% dos homens com infecção gonocócica são assintomáticos, sendo que a maioria refere disúria, localizada ao meato ou pénis distal, mais marcada nas primeiras micções do dia e um exsudado uretral na maioria das vezes profuso e purulento, aparecendo espontaneamente na uretra¹⁹. Em oposição, uma importante percentagem de homens com infecção por *Chlamydia trachomatis* é assintomática. Nos casos de UNG observa-se mais frequentemente um exsudado mucoso (Fig. 1), que pode apenas ser evidente ao acordar ou aparecer sob a forma de crosta meatal ou de mancha na roupa interior². Pode, ainda, surgir após a realização de um movimento de aspersão uretral, a partir da base do pénis em direcção ao meato, distalmente³. Contudo, as características do exsudado não são, de forma alguma, específicas para os agentes etiológicos, sendo que cerca de um terço dos homens com uretrite clinicamente demonstrável não tem exsudado, facto que constitui um dos maiores desafios para o diagnóstico³. Tal como acima mencionado, tem sido descrita a ausência de lesões penianas na uretrite de etiologia herpética, sendo frequente a referência a disúria marcada. Bradshaw e col.¹³ verificaram um considerável valor preditivo positivo (31%) na associação entre a disúria grave e eritema ou edema do meato e o isolamento de estirpes virais, i.e. HSV e adenovírus. Estes achados clínicos poderão, embora como já se viu, de forma limitada, orientar o diagnóstico laboratorial e a terapêutica a instituir.



Fig. 1 - Uretrite não gonocócica a *Chlamydia trachomatis* com exsudado mucoso.

Na uretrite, a urgência e o aumento da frequência miccional, estão tipicamente ausentes. A sua existência aponta no sentido de uma provável cistite ou prostatite. Pode ainda ser referida uma sensação de peso localizada aos genitais, sendo que a associação de dor testicular sugere complicações como a orquite ou a epididimite.

O quadro não se faz acompanhar, habitualmente, por sinais ou sintomas sistémicos. A presença de febre, calafrio, sudorese, náuseas, artrite, conjuntivite pode sugerir complicações ou a disseminação bacteriana, sob a forma de prostatite, epididimite ou orquite, piletonefrite, artrite reactiva, ou gonococcemia.

Diagnóstico

Idealmente, a avaliação uretral deve ocorrer passadas no mínimo 2 horas após a última micção, uma vez que esta poderá eliminar temporariamente o exsudado e interferir com a sensibilidade dos testes laboratoriais.

O Quadro II enumera os critérios diagnósticos de uretrite, sendo que esta pode ser documentada pela presença de qualquer um dos sinais ou testes laboratoriais nele mencionados.

Quadro II

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE URETRITE*

Sinais ou Exames Laboratoriais que Documentam o Diagnóstico de Uretrite

- Exsudado mucopurulento ou purulento;
- Exsudado uretral em coloração Gram com $n^{\circ} \geq 5$ PMN / CAA (1000X campo);
- Análise de urina ≥ 10 PMN / 400x campo em sedimento centrifugado ou Teste de esterase leucocitária na urina positivo.

*Adaptado de^{1,3}

Legenda: PMN - polimorfonucleados; CAA - campo de alta ampliação

A coloração Gram é considerada uma valiosa técnica, quer na quantificação do número de polimorfonucleados (PMN), quer na detecção de diplococcus Gram-negativos intracelulares (DGNI), no caso de infecção por *Neisseria gonorrhoeae*. Infelizmente, quer este exame, quer a sua substituição pela coloração com azul de metileno, estão disponíveis em apenas uma minoria de instituições, pelo que estes testes rápidos são, raramente, efectuados. Sem prejuízo para o acima exposto, Bradshaw e col.¹³ detectaram, no seu estudo, um número considerável de casos em que se confirmou

infecção, associada a um Gram com número inferior a 5 PMN/campo de alta ampliação (32% *Chlamydia trachomatis*, 37% *Mycoplasma genitalium*, 38% adenovírus e 44% vírus herpes simplex). Assim, a ausência de PMN, isoladamente, não deverá condicionar a abordagem clínica⁹.

Todos os doentes com suspeita ou confirmação de uretrite deverão ser submetidos a pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) vieram revolucionar a detecção bacteriana, possibilitando a pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* na urina ou em zarcatoas vaginais, sem a necessidade de realização de colheitas uretrais. A *polymerase chain reaction* (PCR) na urina tem uma sensibilidade muito elevada, 80 a 95% para a *Chlamydia trachomatis* e 93 a 99% para a *Neisseria gonorrhoeae*, sendo que na primeira, esta técnica molecular permite um acréscimo de cerca de 15 a 20% em relação à cultura e a outros métodos e, para a gonorreia, tem-se revelado comparável à cultura uretral e à do endocérvix. A técnica de PCR tem a grande desvantagem de não permitir a realização de testes de sensibilidade antibiótica (realizados apenas em cultura), estando a ser efectuada a investigação para o lançamento de futuros TAAN que permitam identificar resistências²⁰⁻²².

Novos TAAN, especificamente a técnica de PCR para a detecção de RNA ribossômico 16S começa, agora, a ser utilizada para a identificação de bactérias não-cultiváveis associadas, por exemplo, a vaginose bacteriana, como a *Atopobium vaginae*, um anaeróbio resistente ao metronidazole²³. Estes testes poderão ser uma mais valia, possivelmente aplicáveis em futuros estudos na etiologia das uretrites.

Em todos os doentes avaliados por uma provável IST deverão ser pedidas serologias para sífilis, hepatites virais e VIH^{1,3}.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial *major* deverá ser realizado entre os agentes mais frequentes, i.e, gonorreia, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Trichomonas vaginalis* e herpes simplex. A uretrite terá, provavelmente, uma causa sexualmente adquirida, em homens, com idades inferiores a 40 anos, não sujeitos a procedimentos invasivos³. Devem ser, também, consideradas causas de uretrite não infecciosas, sendo a história clínica de extrema importância. A uretrite traumática pode ocorrer em 2 a 20% dos doentes submetidos a cateterização e instrumentação uretral ou após introdução de corpo estranho. O tipo de material com que é executada a manipulação

parece também relevante, sendo 10 vezes mais frequente quando utilizados catéteres de látex do que catéteres de silicone²⁴.

Complicações

A epididimite, um processo inflamatório do epidídimo, pode ser consequente à infecção uretral por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*, nesta última associada a eritema escrotal ou edema do epidídimo, geralmente, menos acentuados²⁵. Deve ser feito o diagnóstico diferencial entre esta síndrome e a torção testicular. A prostatite aguda ou crónica é, também, uma potencial complicação da uretrite. Outras complicações como a formação de abscesso (Fig. 2), estenose, nos cursos crónicos, assim como a infecção gonocócica disseminada ou a artrite reactiva (artrite, UNG e conjuntivite, também designada de síndrome de Reiter) são relativamente raras^{1,3}.



Fig. 2 - Abscesso gonocócico para-uretral.

Terapêutica

Os esquemas terapêuticos, aqui representados nos Quadros IIIa e IIIb, são os recomendados pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), nas mais recentes *guidelines* publicadas em 2006 e, actualizadas em Abril de 2007, no que diz respeito à terapêutica da *Neisseria gonorrhoeae*^{1,26}.

A emergência de um número cada vez mais elevado de estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à terapêutica com as fluoroquinolonas (inicialmente só preocupante na Califórnia e Hawaii), fez com que o CDC considerasse, já este ano, este grupo farmacológico

Quadro IIIa

TERAPÊUTICA DA URETRITE GONOCÓCICA (CDC, 2007)*

Neisseria gonorrhoeae, na infecção gonocócica não complicada da uretra, cérvix e recto

- **Terapêutica recomendada[#]**
 - Ceftriaxone 125 mg IM em dose única **OU** Cefixima 400 mg PO em dose única ou 400 mg em suspensão oral (200mg/5ml)
 - Tratar concomitantemente a *Chlamydia trachomatis*, se não tiver sido excluída (Quadro IIIb)
- **Terapêutica alternativa**
 - Espectinomicina 2 gr IM em dose única **OU** regimes de cefalosporinas em dose única (ceftizoxima 500 mg IM **OU** cefoxitina 2 gr IM, administrada com probenecid 1 gr PO **OU** cefotaxima 500 mg IM. Há evidência de que a cefpodoxima 400 mg e a cefuroxima axetil poderão ser alternativas orais.

*Adaptado de^{1,26}

[#]Regimes de quinolonas anteriormente recomendados: Ciprofloxacina 500 mg PO em dose única **OU** Ofloxacina 400 mg PO em dose única **OU** Levofloxacina 250 mg PO em dose única.

Quadro IIIb

TERAPÊUTICA DA URETRITE NÃO GONOCÓCICA (CDC, 2006)*

Uretrite não gonocócica

- **Terapêutica recomendada**
 - Azitromicina 1 gr PO em dose única **OU**
 - Doxiciclina 100 mg PO 2 x dia 7 dias
- **Terapêutica alternativa**
 - Eritromicina base 500 mg PO 4 x dia 7 dias **OU**
 - Eritromicina etilsuccinato 800 mg 4 x dia 7 dias **OU**
 - Ofloxacina 300 mg 2 x dia 7 dias **OU** Levofloxacina 500 mg 1 x dia 7 dias

*Adaptado de¹

como ineficaz e não recomendável em todos os Estados Unidos^{26,27}. A utilização das quinolonas noutros países deverá reger-se pela percentagem de resistência local, muito embora esses dados sejam escassos a nível Europeu.

Devido à elevada coexistência de infecções por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, surgiu a recomendação de que todo o doente com gonorreia deveria ser tratado, também, com um regime eficaz para

a *Chlamydia trachomatis*. Uma grande percentagem de *Neisseria gonorrhoeae* é sensível à azitromicina ou doxiciclina, contudo, o uso rotineiro destes antibióticos pode levar ao rápido aparecimento de gonococcus resistentes. Há, ainda, autores que defendem que a dose de azitromicina ideal para a *Neisseria gonorrhoeae* é de 2 gramas, sendo que, a dose de 1 grama se fez acompanhar em alguns estudos por ineficácia terapêutica e da emergência de estirpes resistentes²⁷. A terapêutica para as 2 infecções deve, portanto, ser instituída só no caso de não ter sido excluída a *Chlamydia trachomatis*.

Na UNG, há evidência de que o *Mycoplasma genitalium* poderá responder melhor à terapêutica com azitromicina do que à doxiciclina²⁸, podendo ser este um dos motivos da persistência de sintomatologia após terapêutica com tetraciclina.

Todos os regimes em dose única têm a comprovada vantagem de melhorar a aderência à terapêutica e possibilitar a toma assistida.

Uretrite recorrente ou persistente

Estas entidades são amplamente discutidas no seio das UNG, sem que haja critérios inequívocos para as definir. Assim, a uretrite persistente poderá definir-se como uma uretrite que não cede à terapêutica ou que não melhora 1 semana após o tratamento inicial (sendo que a maioria dos doentes responde neste espaço de tempo); a uretrite recorrente será aquela que reaparece 6 semanas após uma resposta à terapêutica inicial²⁹. Quanto mais longo o intervalo de tempo entre os episódios de uretrite em doentes sexualmente activos, maior a probabilidade de se tratar de uma reinfecção.

Na persistência de sintomatologia sem sinais objectivos de uretrite, não está provado que o prolongamento do número de dias de terapêutica possa ter algum benefício. Os doentes poderão ser tratados com o esquema inicial, caso não tenha havido adesão à terapêutica ou tenha havido uma reexposição a parceiros não tratados¹. Se excluídas estas hipóteses, deverá ser pesquisada infecção por *Trichomonas vaginalis* por cultura de exsudado uretral ou da primeira urina da manhã, e seguir o esquema representado no Quadro IIIc. Alguns casos de uretrite pós-terapêutica com doxiciclina, poderão ficar a dever-se a estirpes de *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma genitalium* resistente às tetraciclinas.

Deve ser tido em conta que, cerca de 50% dos homens com prostatite crónica de causa não bacteriana, têm sinais de inflamação uretral sem identificação de qualquer agente microbiológico¹.

Quadro IIIc

TERAPÊUTICA NA URETRITE PERSISTENTE E RECORRENTE, (CDC, 2006)*

Uretrite não gonocócica

- Terapêutica na uretrite persistente e recorrente (no caso de adesão ao esquema inicial e exclusão de reexposição)
 - Metronidazole 2gr PO em dose única **OU**
 - Tinidazole 2 gr PO em dose única **OU**
 - Azitromicina 1 gr PO em dose única (se não foi usada no episódio inicial)

*Adaptado de¹

Follow-up

É considerado apenas necessário um teste para a confirmação de cura nos doentes com infecção a estirpe resistente de *Neisseria gonorrhoeae* ou com persistência de sintomas 1 a 2 semanas após terapêutica¹⁰.

Referenciação de parceiros

A abordagem dos doentes com IST engloba, por fim, a avaliação e o tratamento dos parceiros sexuais mais recentes, de forma a prevenir reinfecções. Os doentes devem ser instruídos no sentido de evitar contactos sexuais até completarem a terapêutica prescrita e até eles e os seus parceiros estarem assintomáticos¹. O uso de métodos contraceptivos do tipo barreira, como o preservativo, é imprescindível na prevenção de novas infecções.

CERVICITES

A associação desta síndrome a um exsudado mucopurulento endocervical, contribuiu para a sua designação clássica de "cervicite mucopurulenta". Este termo tem persistido, mesmo nas décadas mais recentes, apesar da constatação de que, a "friabilidade" endocervical, é tão, ou mais, comumente observada nas mulheres com esta patologia. Assim, nas últimas recomendações do CDC de 2006¹, a designação de "cervicite mucopurulenta" foi substituída pela de "cervicite", terminologia menos confusa e mais adequada.

Etiologia

Os epitélios do canal endocervical e do ectocérvix diferem no que diz respeito ao tipo, mecanismos de defesa endógenos, resposta a estímulos hormonais, capacidade secretora, vulnerabilidade à infecção VIH e

tipo de microorganismos infectantes. O canal endocervical e o ectopion, se presente, têm um epitélio colunar, que permite a infecção pelos microorganismos mais comumente responsáveis pela endocervicite, i.e., a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. Já o ectocérvix, está revestido por epitélio pavimentoso, contíguo ao da mucosa vaginal e, por isso, susceptível a agentes também responsáveis por vaginites como a *Trichomonas vaginalis*^{5,6,10,30}. A mucosa cervico-vaginal sofre conhecidas alterações quando exposta às diferentes variações hormonais. O estrogéneo promove a formação da ectopia cervical (em adolescentes, grávidas e nas mulheres que tomam anticoncepcionais que contêm estrogéneo) e mantém a espessura do epitélio pavimentoso cervico-vaginal, o que por sua vez, promove a manutenção de uma saudável população de *Lactobacillus sp.*, responsável pela adequada acidificação do pH vaginal. A quantidade e a qualidade do muco cervical são também dependentes desta hormona, assim como da progesterona, sendo que, a primeira, aumenta a quantidade do muco na fase folicular (na altura da ovulação, constituindo o designado exsudado fisiológico) e, a segunda, aumenta a sua viscosidade na fase luteínica.

Estas hormonas parecem, ainda, ter um papel importante na resposta imunológica, estando o estrogéneo associado a respostas de predomínio Th1 (imunidade celular) e a progesterona a respostas Th2 (imunidade humoral)^{6,30}.

A actividade antimicrobiana do muco endocervical conferida pelo ácido láctico, baixo pH e péptidos antimicrobianos, parece determinante na susceptibilidade individual à infecção e ao tipo de sintomatologia encontrado³⁰.

Assim, a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* são causas bem conhecidas de cervicite Quadro IV. Esta pode, também, ter como etiologia a infecção por *Trichomonas vaginalis* e o herpes genital (atingindo 15 a 20% das mulheres com sintomatologia associada à infeção primária a HSV2). O *Mycoplasma genitalium* tem vindo a ser objecto de estudo, ainda com maior relevância desde o comprovado papel na uretrite masculina e a possibilidade de proceder à sua detecção através da técnica de PCR a partir da uretra, cérvix e vagina. Os resultados parecem apontar no sentido de uma válida implicação na patologia feminina, embora ainda com prevalência, incidência e história natural não esclarecidas^{31,32}. Parece, igualmente, haver uma associação da vaginose bacteriana (onde se verifica a substituição dos *Lactobacillus sp.* produtores de H₂O₂ vaginais por altas concentrações de bactérias anaeró-

Quadro IV

AGENTES ETIOLÓGICOS DA CERVICITE*

- **Causas comuns**

Neisseria gonorrhoeae
Chlamydia trachomatis
Trichomonas vaginalis
Vírus herpes simplex

- **Outras causas**

Mycoplasma genitalium
Vaginose bacteriana
 Outros: CMV, HTLV1, espécies de *Streptococcus* (?)

*Adaptado de^{1,5,6,30}

bias, *Gardenerlla vaginalis* e *Mycoplasma hominis*) com a cervicite, independente das infecções gonocócicas ou por *Chlamydia* concomitantes¹⁶, sendo que a ausência dos *Lactobacillus sp.* supracitados, poderá estar na origem desta predisposição inflamatória.

A importância de outros agentes como o Citomegalovírus (CMV) ou do Vírus linfotrófico para células T humanas (HTLV1), isolados em alguns estudos, permanece indeterminada, desconhecendo-se se estes microorganismos não serão apenas isolados, por aumento da sua eliminação em períodos de maior inflamação, como na cervicite⁵.

Manifestações clínicas

Tal como para as uretrites, a colheita de uma história clínica, o mais completa possível, é de extrema importância. Deve incidir sobre o número e sexo dos parceiros, o tipo de sexo praticado, se os parceiros têm sintomatologia, história de IST, realização de teste Papanicolau, uso de preservativo ou outros métodos anticoncepcionais.

A sintomatologia da cervicite inclui um exsudado vaginal (aumento da quantidade; alteração da cor, podendo ser amarelo, verde ou acastanhado - Fig. 3; ou aquisição de cheiro fétido), hemorragia intermenstrual ou após as relações sexuais. Contudo, a maioria das mulheres com cervicite é assintomática, ou tem queixas inespecíficas. Se a cervicite for acompanhada por endometrite ou outra doença inflamatória pélvica, a doente pode, referir dor abdominal nos quadrantes inferiores, muitas vezes exacerbada pelas relações sexuais^{1,30}. Mesmo na presença de sinais aparentemente óbvios de cervicite, o valor preditivo dos achados individuais varia grandemente com a idade da doente (de maior relevância em idades ≤ 25 anos) e com o risco de aquisição de IST (parceiro sexual de novo ou múltiplos parceiros, relações sexuais desprotegidas).



Fig. 3 - Cervicite gonocócica.

Diagnóstico

A cervicite caracteriza-se pela presença de 1 ou 2 dos sinais diagnósticos *major*: o exsudado endocervical purulento ou mucopurulento e a hemorragia endocervical induzida pela passagem suave da zaragatoa pelo orifício cervical.

A irregularidade e edema da mucosa do ectropion e a presença de um número elevado (10 a 30) de PMN/CAA (1000x), na coloração Gram do exsudado endocervical, são sinais mais subtis. Este último parâmetro nunca foi objecto de padronização, tendo um valor preditivo positivo baixo para a infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*¹. Na ausência de vaginite, a leucorreia poderá ser um indicador sensível de inflamação cervical, com alto valor preditivo negativo¹. A presença de DGNI na coloração Gram do exsudado endocervical é específica para a infecção cervical por gonococcus,

contudo insensível, visto estar presente em apenas 50% das mulheres com infecção por esta bactéria¹.

Os sinais de infecção do ectocérvix dependem do microorganismo em causa, sendo que, por exemplo, a *Trichomonas vaginalis* pode causar uma inflamação erosiva do epitélio ectocervical, classicamente designada por *colpitis macularis*, podendo observar-se desde um ponteador hemorrágico petequial a grandes áreas hemorrágicas, rodeadas por mucosa mais pálida. A infecção por herpes simples geralmente associa-se a lesões erosivas e hemorrágicas difusas, maioritariamente no epitélio ectocervical.

O diagnóstico laboratorial da *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* é, preferencialmente, realizado através da técnica de PCR no exsudado endocervical ou na urina, esta última com a grande mais valia de ser um método não invasivo. Dado que a sensibilidade e especificidade de ambas se têm revelado excelentes e sobreponíveis, a colheita de exsudado endocervical poderá, assim, ser desnecessária (vide discussão em uretrites). A amostra de urina deve ser a da primeira da manhã, com colheita de 10 a 15 ml do jacto inicial; deve avisar-se a doente para não proceder à limpeza da área peri-uretral previamente à micção; esta técnica tem a vantagem de poder detectar a pequena percentagem de doentes com infecção uretral a *Chlamydia*, sem envolvimento cervical (10 a 15%). A colheita do exsudado endocervical deverá ser efectuada utilizando uma zaragatoa de pequenas dimensões, introduzida cerca de 2 cm no canal cervical, posteriormente rodada 1 ou 2 vezes e retirada com cuidado. No caso de utilização de TAAN em colheitas de exsudado vaginal, é prudente a certificação de que os mesmos são válidos e aprovados para aquelas amostras.

Deverá ser efectuado o exame do exsudado vaginal para a detecção de uma provável vaginose bacteriana, uma vez que a terapêutica desta situação poderá contribuir para a resolução da cervicite. A presença de 3 dos 4 critérios de Amsel estabelece o diagnóstico: 1) exsudado vaginal homogéneo; 2) exsudado vaginal com pH > 4,5; 3) *clue cells* em percentagem > a 20% do total das células epiteliais em preparação salina, numa ampliação microscópica de 100x; 4) odor a peixe após adicionar-se hidróxido de potássio. O segundo critério é o de maior sensibilidade: um pH < 4,5 torna improvável o diagnóstico de vaginose bacteriana³⁰.

A preparação com soro fisiológico para a microscopia óptica é também útil na identificação dos movimentos característicos da *Trichomonas vaginalis*, embora a sensibilidade deste exame seja reduzida (aproximadamente 50%). Em mulheres sintomáticas, com exame

directo negativo, deve ser preconizada a cultura ou, o mais recentemente introduzido, teste rápido antigénico^{1,30}.

Em determinadas circunstâncias clínicas, como por exemplo na presença de ulcerações cervicais, há autores que defendem a realização de testes para herpes vírus (cultura, PCR ou serologias) embora, outros atribuam uma utilidade pouco clara à pesquisa de HSV2¹.

Actualmente ainda não estão disponíveis testes padronizados para a identificação do *Mycoplasma genitalium*.

Tal como já discutido para as uretrites, o desenvolvimento da técnica molecular tem permitido a identificação de novos microorganismos, não-cultiváveis, com possíveis papéis na etiologia destas síndromes²³.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial assenta, sobretudo, na distinção entre causas infecciosas e não infecciosas. Deve excluir-se a utilização de possíveis substâncias que lesem a mucosa cervico-vaginal, como espermicidas, desodorizantes ou práticas de lavagem vaginal, por exemplo pós-relações sexuais, com produtos que conduzam a mucosites irritativas. O cloreto de benzalcónio e o *nonoxynol 9*, usados como antimicrobianos em alguns espermicidas, provaram ser lesivos para o epitélio e, provavelmente, poderão contribuir para a redução da população protectora de *Lactobacillus vaginalis*³³.

Complicações

A cervicite pode ser um sinal de infecção do aparelho genital superior. Todas as mulheres com diagnóstico de doença inflamatória pélvica (DIP) deverão ser testadas para infecção por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*, assistindo-se a uma co-infecção por estes 2 agentes em 6% dos casos³⁴. Esta síndrome engloba um vasto espectro de distúrbios inflamatórios do aparelho genital superior como endometrite, salpingite, abscessos tubo-ováricos e peritonite pélvica. O seu diagnóstico é extremamente complexo e muitas mulheres podem ter sintomatologia frustrante. Foi, recentemente, publicado um conjunto de critérios de forma a aumentar a sensibilidade do diagnóstico de uma patologia com consequências graves para o aparelho reprodutivo feminino - Quadro V.

A suspeita diagnóstica deve ser mantida em limiar baixo até melhor sistematização de critérios e os doentes deverão ser imediatamente avaliados e tratados (tema que supera o âmbito deste trabalho).

A cervicite relaciona-se, também, com complicações na gravidez, nomeadamente com maior incidência de partos

Quadro V

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA (CDC, 2006)*

- **Crítérios mínimos[#]**

Dor abdominal inferior aguda (≤ 30 dias) ou dor pélvica, **MAIS** pelo menos um dos achados ao exame objectivo:

 - Dor à palpação uterina
 - Dor à palpação dos ovários
 - Dor desencadeada pela mobilização cervical
- **Crítérios adicionais[§]**
 - Temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
 - Exsudado mucopurulento cervical ou vaginal
 - Abundantes PMN no exsudado vaginal, em preparação com soro fisiológico, na observação em microscopia óptica
 - Elevação da proteína C reactiva
 - Documentação laboratorial de infecção por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*

*Adaptado de^{1,34}

#Deve ser instituída terapêutica empírica em mulheres sexualmente activas jovens e outras em risco de IST se tiverem dor abdominal inferior ou pélvica, se tiver sido excluída outra causa que não DIP e se um ou mais dos critérios mínimos estiverem presentes.

§Os critérios adicionais aumentam a especificidade dos critérios mínimos.

pré-termo³⁵. Por último, influencia a dinâmica de transmissão do VIH. Parece haver, na cervicite, um recrutamento adicional de linfócitos afectados ao local de inflamação e, nas mulheres já infectadas pelo VIH, há um aumento da quantidade do vírus eliminado no cérvix, aumentando a probabilidade de infecção de parceiros³⁰.

Terapêutica

A decisão de tratar empiricamente ou de aguardar pelos resultados dos testes efectuados é influenciada por uma multiplicidade de factores.

As últimas *guidelines* do CDC defendem a administração empírica da terapêutica para *Chlamydia trachomatis* em mulheres com risco de IST (idades ≤ 25 anos, parceiro sexual de novo ou múltiplos parceiros, relações sexuais desprotegidas), especialmente se o *follow-up* não pode ser assegurado e se não existem à disposição do clínico métodos sensíveis, como a PCR (dada a grande prevalência deste agente, neste grupo populacional, nos Estados Unidos) - Quadro VI.

A terapêutica concomitante para *Neisseria gonorrhoeae* não é tão claramente especificada, devendo ser preconizada se a prevalência desta infecção for elevada ($>5\%$) e, se mais uma vez, o doente pertencer a uma população de risco (ver os esquemas recomendados para a uretrite gonocócica - Quadro IIIa).

Quadro VI

TERAPÊUTICA EMPÍRICA DA CERVICITE (CDC, 2006)*

Terapêutica empírica da cervicite (*Chlamydia trachomatis*)

- Azitromicina 1 gr PO em dose única **OU**
Doxiciclina 100 mg PO 2xdia 7 dias

*Adaptado de¹

A trichomoníase e a vaginose bacteriana sintomática deverão ser tratadas, se presentes. No Quadro VII estão esquematizados os esquemas terapêuticos destas causas alternativas de cervicite.

Alguns fármacos contemplados nestes regimes são comprovadamente contra-indicados na gravidez como: tetraciclina, fluoroquinolonas, eritromicina estolato e tinidazole, todos fármacos de categoria C e D, no caso das primeiras. O metronidazole está classificado como de categoria B, não tendo demonstrado teratogenicidade em estudos desenvolvidos em animais¹.

Quadro VII

TERAPÊUTICA RECOMENDADA PARA OUTROS AGENTES (CDC, 2006)

- ***Trichomonas vaginalis***
 - Metronidazole 2gr PO em dose única **OU**
 - Tinidazole 2 gr PO em dose única
- **Vaginose bacteriana**
 - Metronidazole 500 mg 2xdia PO 7 dias **OU**
 - Metronidazole gel, 0,75%, uma aplicação (5gr) intravaginal 1xdia 5 dias **OU**
 - Clindamicina creme, 2%, uma aplicação (5gr) intravaginal ao deitar 7 dias
- **Herpes simples vírus**

Qualquer dos seguintes esquemas durante 7 a 10 dias ou até à resolução das lesões:

 - Aciclovir 400 mg 3xdia PO **OU**
 - Aciclovir 200 mg 5xdia **OU**
 - Famciclovir 250 mg 3xdia PO **OU**
 - Valaciclovir 1 gr 2xdia PO

*Adaptado de¹

Cervicite recorrente ou persistente

Tal como já debatido para a uretrite, estas definições não são claras, assim como não o são as recomendações nesta área. Definitivamente, deverá ser avaliada a

hipótese de re-exposição. O valor de uma administração antibiótica repetida ou prolongada permanece indefinido e, para muitos, sem qualquer benefício⁵. Quando a sintomatologia é deveras incomodativa, alguns ginecologistas têm feito crioterapia, como terapêutica ablativa da área afectada, especialmente na presença de ectopia^{1,30}.

Follow-up

À excepção das grávidas, não é aconselhável testar de novo as doentes para certificação de cura, no caso de infecção por *Chlamydia trachomatis*. Outro caso particular, é na persistência de sintomas após terapêutica para *Neisseria gonorrhoeae*, devendo, nesse caso, ser preconizada uma cultura com teste de sensibilidade antibiótica¹. Há autores que defendem a realização de novo teste diagnóstico para *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* após 3 meses do final da terapêutica, não para certificação de cura, mas sim, para determinação de reinfecções, uma vez que estas conferem um elevado risco para DIP¹.

Referenciação de parceiros

A notificação e a avaliação de parceiros recentes é essencial se detecção ou suspeição de infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ou *Trichomonas vaginalis*, devendo ser realizado um esquema terapêutico idêntico ao do sujeito inicial¹.

CONCLUSÃO

Embora se tenham efectuado consideráveis avanços na compreensão destas entidades, nomeadamente na sua etiologia e patogénese, persistem muitos pontos de incerteza e indefinição. A recorrência e persistência destas síndromas, que agentes responsáveis na ausência de causa identificável, como tratar este subtipo de doentes e qual a sua verdadeira associação a complicações, permanecem questões de difícil resolução. Permanece, ainda, por esclarecer qual a verdadeira relação entre a vaginose bacteriana e a aquisição de IST e quais os mecanismos que contribuirão para um saudável ambiente cervico-vaginal. O desenvolvimento de novas técnicas moleculares, com a possibilidade de identificação de agentes não-cultiváveis poderá ter um papel decisivo para a compreensão destas questões. As graves consequências da cervicite, nomeadamente, na gravidez, na patologia do aparelho genital superior e na dinâmica da transmissão VIH, tornam-na um prioritário objecto de estudo. Seria, ainda, importante definir uma

concreta abordagem nas mulheres com risco relativamente baixo de adquirir IST. Em Portugal, a ausência de dados epidemiológicos dificulta a actuação clínica, sendo, como explícito nas mais recentes recomendações terapêuticas, fundamental uma adequada notificação e conhecimento de prevalências para uma correcta abordagem. Este facto, juntamente com a disponibilização de técnicas cada vez mais sensíveis e específicas, como a PCR para *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ou a ainda não comercializada PCR para o *Mycoplasma genitalium*, facilitarão o diagnóstico e o estreitar do leque dos casos com causas não identificáveis. A infecção por *Chlamydia trachomatis* ameaça tornar-se um importante problema de saúde pública, com um número crescente de novos casos, sobretudo entre os jovens. A profilaxia primária mantém-se como a mais valiosa arma contra as graves consequências que podem surgir na sequência da uretrite e da cervicite.

BIBLIOGRAFIA

1. CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 55 (RR-11) (2006).
2. Martin D, Bowie W: Urethritis in males. In Holmes K, Mardh P, Sparling P, Lemon S, Stamm W, Piot P, Wasserheit J (eds), Sexually transmitted diseases, 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1999, pp 833-845.
3. Zenilman J: Urethral discharge. In Klausner J, Hook E. (eds), Sexual transmitted diseases Current diagnosis and treatment, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 14-18.
4. Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, et al.: Mucopurulent cervicitis the ignored counterpart in women of urethritis in men. N Engl J Med 311: 1-6 (1984).
5. Mrazek J, Martin D: Management of women with cervicitis. Clin Infect Dis 44 (Suppl 3): S102-10 (2007).
6. Mrazek J: Mucopurulent cervicitis: no longer ignored, but still misunderstood. Infect Dis Clin North Am 19(2): 333-49(2005).
7. CDC: Trends in reportable sexually transmitted diseases in the United States, 2005. National surveillance data for Chlamydia, Gonorrhoea, and Syphilis (2005).
8. <http://www.hpa.org.uk>.
9. Handsfield HH: Nongonococcal urethritis: a few answers but mostly questions. J Infect Dis 193(3): 333-5 (2006).
10. Mrazek J, Ocbamichael N, Meegan A, Stamm W: Urethritis in males. In Mrazek J, Ocbamichael N, Meegan A, Stamm W (eds), The practitioner's handbook for the management of STDs, 4th ed,



GEIDST

- Seattle STD/HIV prevention training center, University of Washington, 2007, pp 8-13.
11. Falk L, Fredlund H, Jensen JS: Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect* 81(1): 73-8 (2005).
 12. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D: Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 32: 995-1003 (2001).
 13. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK: Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis* 193(3): 336-45 (2006).
 14. Yoshida T, Ishiko H, Yasuda M, et al.: Polymerase chain reaction-based subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in first-pass urine samples from men with and without urethritis. *Sex Transm Dis* 32: 454-7 (2005).
 15. Iser P, Read TH, Tabrizi S, Bradshaw C, Lee D, Horvarth L, Garland S, Denham I, Fairley CK: Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: a case control study. *Sex Transm Infect* 81(2): 163-5 (2005).
 16. Marrazzo JM, Wiesenfeld HC, Murray PJ, Busse B, Meyn L, Krohn M, Hillier SL: Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 193(5): 617-24 (2006).
 17. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL: Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 36(5): 663-8 (2003).
 18. Lautenschlager S, Eichmann A: Urethritis: an underestimated clinical variant of genital herpes in men? *J Am Acad Dermatol* 46(2): 307-8 (2002).
 19. Stary Angelika: Sexually transmitted diseases. In Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, Horn T, Mascaró J, Saurat JH, Mancini A, Salasche S, Stingl G (eds), *Dermatology*, 1st ed, London, New York, 2003, pp 1271-1294.
 20. Geisler W, Stamm W: Genital chlamydial infections. In Klausner J, Hook E. (eds), *Sexual transmitted diseases Current diagnosis and treatment*, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 75-83.
 21. Swygard H, Sena A, Leone P, Cohen M: Gonorrhea. In Klausner J, Hook E. (eds), *Sexual transmitted diseases Current diagnosis and treatment*, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 99-107.
 22. CDC: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections, 2002. *MMWR* 51(RR-15) (2002).
 23. Ferris MJ, Masztal A, Martin DH: Use of species-directed 16S rRNA gene PCR primers for detection of *Atopobium vaginae* in patients with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 42: 5892-4 (2004).
 24. Terris M, Sajadi K: Urethritis. www.emedicine.com (2006).
 25. Geisler W, Krieger J: Epididymitis & the acute scrotum syndrome. In Klausner J, Hook E. (eds), *Sexual transmitted diseases. Current diagnosis and treatment*, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 33-41.
 26. CDC: Update recommended treatment regimens for gonococcal infections and associated conditions - United States, April (2007).
 27. Newman LM, Moran JS, Workowski KA: Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 44(Suppl 3): S84-101 (2007).
 28. Falk L, Fredlund H, Jensen J: Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect* 79: 318-9 (2003).
 29. Grant P, Hooton T: Persistent recurrent urethritis. In Klausner J, Hook E. (eds), *Sexual transmitted diseases Current diagnosis and treatment*, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 42-45.
 30. Marrazzo J: Cervicitis. In Klausner J, Hook E. (eds), *Sexual transmitted diseases - Current diagnosis and treatment*, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 60-65.
 31. Manhart L, Critchlow C, Holmes K, Duto S, Eschenbach D, Stevens C, Totten P: Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 187: 650-7 (2003).
 32. Haggerty C, Totten P, Astete S, Ness R: *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, non-chlamydial pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 30184 (2006).
 33. Patton D, Kidder G, Sweeney Y, Rabe L, Hillier S: Effects of multiple applications of benzalkonium chloride and nonoxynol 9 on the vaginal epithelium in the pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Am J Obstet Gynecol* 180: 1080-7 (1999).
 34. Cohen C: Pelvic inflammatory disease. In Klausner J, Hook E. (eds), *Sexual transmitted diseases - Current diagnosis and treatment*, International edition, New York, McGraw-Hill, 2007, pp 46-51.
 35. Andrews W, Klebanoff M, Thom E, Hauth J, Carey J, Meis P, Caritis S, Leveno K, Wapner R, Varner M, Iams J, Moawad A, Miodovnik M, Sibai B, Dombrowski M, Langer O, O'Sullivan M; National Institute of Child



Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in

women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. Am J Obstet Gynecol 194(2): 493-500 (2006).

GRANULOMA FACIAL COM EVOLUÇÃO ATÍPICA

Pedro Serrano, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Manuela Capitão Mor
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO - O granuloma facial é uma doença rara de origem desconhecida, caracterizada pela presença de pápulas ou nódulos assintomáticos que ocorrem geralmente na face e com má resposta terapêutica.

Os autores descrevem o caso de um doente de 55 anos, com múltiplas pápulas e nódulos assintomáticos, eritemato-violáceos na face. A doença evoluiu por episódios recorrentes com resolução completa e espontânea das lesões entre os episódios. O exame histopatológico das lesões confirmou o diagnóstico de granuloma facial.

Na revisão da literatura não encontramos casos descritos com este tipo de evolução.

PALAVRAS-CHAVE - Granuloma facial; Vasculite leucocitoclásica.

GRANULOMA FACIALE WITH ATYPICAL EVOLUTION

ABSTRACT - Granuloma faciale is an uncommon disease of unknown origin characterized by single or multiple cutaneous papules or nodules, usually occurring on the face with a poor response to therapy. The authors describe a case of a 55-year-old man, with multiple asymptomatic reddish-violaceous, papules and nodules on the face. The disease developed by recurrent episodes with complete spontaneous resolution of the lesions between them.

The histopathologic exam of the lesions confirmed the diagnosis of granuloma faciale.

In literature review we did not found clinical cases with this type of development.

KEY-WORDS - Granuloma faciale; Leucocytoclastic vasculitis.

Correspondência:

Dr. Pedro Serrano

Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva, 2801-951 Almada

Tel: 212940294 (Ext 2141)

Fax: 212957004

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O granuloma facial é uma doença rara de origem desconhecida, caracterizada por uma ou múltiplas pápulas, placas ou nódulos eritemato-violáceos ou eritemato-acastanhados, localizados geralmente na face, embora também possam ocorrer lesões extrafaciais^{1,2}.

Atinge maioritariamente homens caucasianos de meia idade.

Histopatologicamente é uma forma localizada de vasculite leucocitoclásica com grande número de eosinófilos no infiltrado inflamatório dérmico³, embora estas células nem sempre estejam presentes.

Geralmente há resistência às diferentes modalidades terapêuticas.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 55 anos de idade, raça negra, com dermatose constituída por nódulos e placas eritemato-violáceas, assintomáticas, localizados nas regiões frontal, geniana e pavilhões auriculares (Figs. 1 e 2).

A doença evoluiu por episódios recorrentes (três) durante quatro meses com resolução completa das lesões entre os episódios. Foi medicado com dipropionato de betametasona tópico, que o doente não chegou a aplicar.

O exame histopatológico das lesões revelou epiderme com óstios foliculares dilatados e rolhões de queratina. Na derme papilar e média observava-se denso infiltrado inflamatório (Fig. 3), composto por neutrófilos,



Fig. 1 - Nódulos e placas eritemato-violáceas.



Fig. 2 - Nódulos e placas eritemato-violáceas.

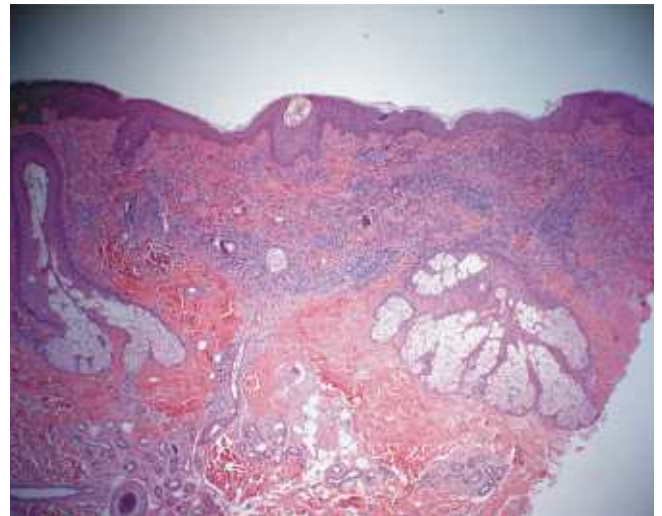


Fig. 3 - Infiltrado inflamatório denso na derme papilar e média, separado da epiderme por zona de Grenz.

linfócitos, histiocitos e eosinófilos (Fig. 4). Este infiltrado inflamatório dérmico era separado da epiderme por uma fina zona Grenz (Fig. 3). Existia também leucocitoclasia e vasculite dos vasos dérmicos (Fig. 5). Estas características confirmaram o diagnóstico de granuloma facial.

A investigação laboratorial revelou hemograma e leucograma normais, nomeadamente sem eosinofilia.

O doente tem actualmente 16 meses de evolução e vigilância na nossa consulta, sem aparecimento de lesões.

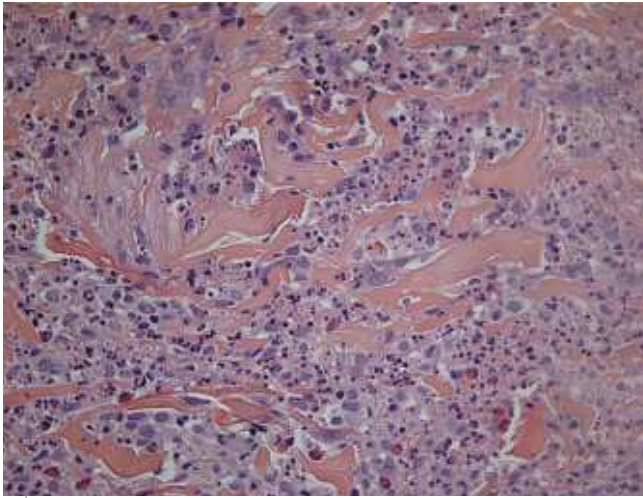


Fig. 4 - Infiltrado inflamatório composto por neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e histiocitos.

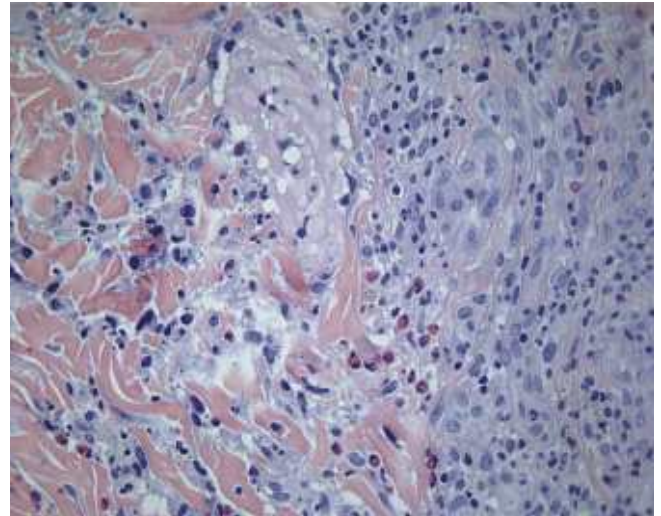


Fig. 5 - Leucocitoclasia e vasculite dos vasos dérmicos.

DISCUSSÃO

O Granuloma facial é referido na literatura como tendo uma evolução crónica, geralmente com fases agudas recorrentes e aparecimento de novas lesões adicionais às preexistentes. Estas são na sua grande maioria assintomáticas e raramente regredem⁴.

Faz diagnóstico diferencial com sarcoidose, linfoma cutâneo, lúpus eritematoso discoide, hiperplasia angio-linfoide com eosinofilia, eritema elevatum diutinum, reacção a picada de insecto, erupção polimorfa à luz, toxidermia fixa e granuloma anular

A patogénese da doença permanece desconhecida, mas alguns autores sugerem que se trata de uma forma localizada de vasculite cutânea⁵. No caso descrito havia leucocitoclasia e vasculite dos vasos dérmicos o que pode corroborar esta hipótese.

É uma doença persistente e resistente às várias modalidades de tratamento, nomeadamente terapêutica cirúrgica, corticosteróides intralesionais, dapsona e inibidores da calcineurina.

Salienta-se no nosso doente a evolução recidivante,

com resolução completa das lesões entre os episódios e a remissão completa da doença sem qualquer terapêutica instituída.

BIBLIOGRAFIA

1. Cecchi R, Paoli S, Giomi A: Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Eur J Dermatol* 12: 438 (2002).
2. Inanir I, Alvir Y: Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Br J Dermatol* 145: 360-2 (2001).
3. Ortone N, Wechsler J, Bagot M, et al.: Granuloma faciale: A clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 53: 1002-9 (2005).
4. Burgdorf WHC: Granuloma faciale. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed, New York, MacGraw-Hill, 2003, pp 967-969.
5. Marcoval J, Moreno A, Peyr J: Granuloma faciale: a clinico-pathologic study of 11 patients. *J Am Acad Dermatol* 51: 269-73 (2004).

DOENÇA DE DARIER SEGMENTAR

Vasco Serrão, Pedro Ponte, Andréa Martins, M^o João Paiva Lopes
Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

RESUMO - Introdução: A doença de Darier é uma doença autossómica dominante, associada a mutações do gene ATP2A2. A alteração resultante origina um quadro clínico característico, com pápulas queratósicas múltiplas, de predomínio no tronco, couro cabeludo, face e área cervical. Na doença de Darier segmentar há uma distribuição linear das lesões ao longo das linhas de Blaschko. Esta distribuição corresponde a um mosaicismo pós-zigótico e duas formas segmentares estão descritas. **Caso Clínico:** Doente de 58 anos, sexo feminino, com 20 anos de evolução de pápulas queratósicas múltiplas confluentes, com exacerbações recorrentes. As lesões tinham uma distribuição linear, bilateral, acompanhando as linhas de Blaschko, em especial no tronco e membros superiores. Referia agravamento no Verão e com a exposição solar, estando a pele entre as lesões normal e não havendo alterações ungueais ou palmo-plantares. O exame histopatológico foi compatível com doença de Darier, e o tratamento com retinóides sistémicos e antibioterapia conseguiu controlar a doença. **Conclusões:** A doença de Darier segmentar é um exemplo de mosaicismo pós-zigótico, com lesões ao longo das linhas de Blaschko. As formas segmentares podem ter apresentações invulgares, e a pesquisa da mutação do gene ATP2A2 na pele afectada e normal pode auxiliar o diagnóstico de formas segmentares.

PALAVRAS-CHAVE - Doença de Darier segmentar; Mosaicismo; Dermatoses lineares; Retinóides sistémicos.

SEGMENTAL DARIER'S DISEASE

ABSTRACT - Introduction: Darier's disease is an autosomal dominant skin disorder, associated with mutations in the ATP2A2 gene. The resulting change leads to a characteristic clinical picture, with multiple keratotic papules, mostly on the trunk, scalp, face and cervical area. Segmental Darier's disease there is a linear distribution of the keratotic papules in a pattern following Blaschko's lines. This distribution reflects postzygotic mosaicism, and two segmental types have been described. **Case Report:** A 58-year old caucasian female, with 20-year evolution of multiple confluent keratotic papules, with recurrent exacerbations. The lesions had a bilateral linear distribution, following Blaschko's lines, mainly on the trunk and upper limbs. The lesions worsened during the summer and with sun-exposure, and the skin between lesions was normal, with no nail changes or palmoplantar involvement. Histopathology confirmed the diagnosis, and treatment with systemic retinoids and antibiotics was introduced with control of disease. **Conclusions:** Segmental Darier's disease is one example of postzygotic mosaicism, with lesions distributed along Blaschko's lines. Segmental forms can have unusual presentations and testing for mutations in the ATP2A2 gene in normal and affected skin can help to further characterize the segmental type of the disease.

KEY-WORDS - Segmental Darier's disease; Mosaicism; Linear dermatosis; Systemic retinoids.

Correspondência:

Dr. Vasco Vieira Serrão
Serviço de Dermatologia
Hospital dos Capuchos
Alameda de Santo António dos Capuchos
1150-314 Lisboa
Tel: 213136300
Fax: 213136380
E-mail: vvsferreira@netcabo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A doença de Darier é uma doença autossómica dominante, associada a mutações do gene *ATP2A2*¹. Este gene codifica uma bomba de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA2) envolvida na regulação do metabolismo intracelular do cálcio. A alteração na função desta enzima é responsável pelas características principais da doença: perda de coesão celular (acantólise) e indução de apoptose (disqueratose)². O quadro clínico é característico, com pápulas queratósicas múltiplas, de predomínio no tronco, couro cabeludo, face e área cervical.

Na doença de Darier segmentar ocorre uma distribuição linear das lesões ao longo das linhas de Blaschko³. Esta distribuição corresponde a um mosaicismismo pós-zigótico e duas formas segmentares estão descritas. Na doença de Darier segmentar tipo 1 apenas as áreas lineares expressam a mutação, enquanto a restante pele está normal. No tipo 2, existe um envolvimento cutâneo generalizado, mas com áreas lineares de gravidade aumentada^{2,4,5}.

CASO CLÍNICO

Doente de sexo feminino, 58 anos, caucasóide, sem antecedentes patológicos relevantes, acompanhada em consulta de dermatologia por pápulas queratósicas agrupadas, com distribuição linear. As lesões tinham 20 anos de evolução, com períodos de exacerbação, distribuindo-se predominantemente na face anterior do tronco, flanco e raiz dos membros, acompanhando as linhas de Blaschko (Fig. 1). O tegumento entre as lesões apresentava-se normal, estando as lesões distribuídas bilateralmente, mas de forma não simétrica (Fig. 2). Observava-se uma interrupção bem marcada de algumas lesões na linha média abdominal (Fig. 3). A doente referia episódios recorrentes de agravamento das lesões, tornando-se edemaciadas, com eritema vivo, escama aderente amarelada e mau-odor (Fig. 4). O Verão e a exposição solar agravavam as lesões, tendo a doente previamente aplicado antibióticos tópicos (ácido fusídico) e corticóides tópicos (betametasona creme). Não tinha alterações ungueais, palmo-plantares ou da mucosa oral.

A biopsia cutânea evidenciou disqueratose acantolítica, observando-se fenda suprabasal e acantólise, corpos redondos e grãos nas camadas superiores da epiderme, aspectos compatíveis com doença de Darier (Figs. 5 e 6).



Fig. 1 - Doença de Darier segmentar: Distribuição ao longo das linhas de Blaschko.



Fig. 2 - Distribuição bilateral das lesões, não simétrica, com áreas de pele poupada.



Fig. 3 - Doença de Darier segmentar, com interrupção das lesões na linha média.



Fig. 4 - Pormenor das lesões, com pápulas confluentes em fundo edematoso, com crosta amarela aderente.

Dada a exuberância das lesões, com edema marcado e mau odor, iniciou terapêutica com acitretina 25mg/dia e claritromicina 500mg 12/12 horas, com

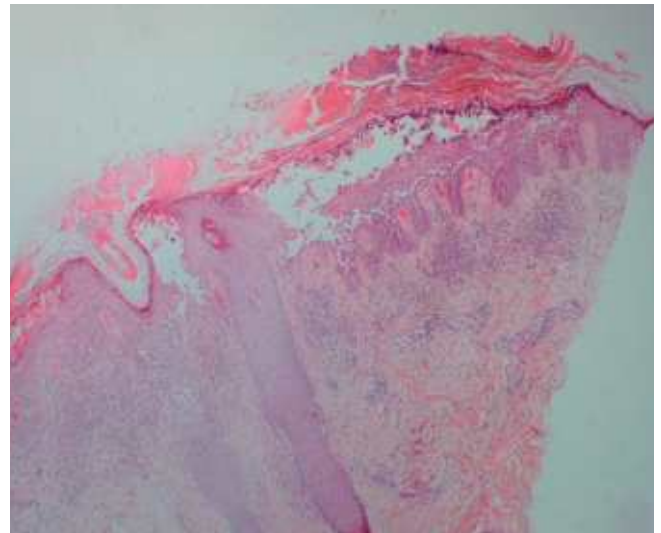


Fig. 5 - Doença de Darier, com acantólise focal originando fenda supra-basal e células acantolíticas.

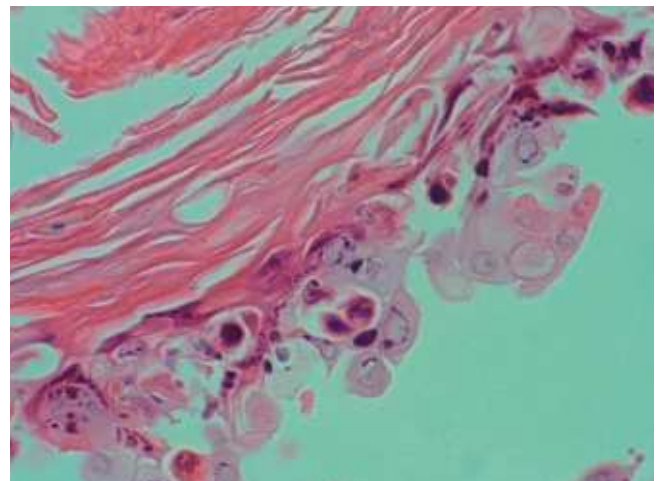


Fig. 6 - Pormenor da área de acantólise, com presença de células acantolíticas, corpos redondos e alguns grãos.

melhoria rápida. Manteve o tratamento com acitretina com doses reduzidas (25mg três vezes por semana), obtendo-se um controlo eficaz da doença (Figs. 7 e 8). Períodos de exacerbação da doença mantiveram o mesmo padrão de distribuição das lesões, e responderam a aumentos transitórios da dose de acitretina.

DISCUSSÃO

A doença de Darier é uma doença autossômica

Caso Clínico



Fig. 7 - Doença de Darier segmentar: boa resposta ao tratamento com acitretina.



Fig. 8 - Controlo da doença com dose baixa de acitretina.

dominante com elevada penetrância, podendo porém ocorrer mutações de novo^{1,6}. Na maioria dos casos a doença manifesta-se antes dos 20 anos, com pápulas queratósicas múltiplas, frequentemente confluentes^{2,7}. Inicialmente de cor da pele, podem progressivamente ficar cobertas por crostas rugosas amarelas ou castanhas⁷. Podem acompanhar-se de prurido e mau odor, localizando-se predominantemente nas áreas “seboreicas” da face (nasolabial, região frontal e pavilhões auriculares), área cervical, couro cabeludo, tronco e dorso^{2,7}. Com frequência as áreas palmo-plantares têm depressões punctiformes ou pápulas queratósicas, sendo as unhas finas e frágeis, com tendência para quebra distal característica em V e estriações longitudinais com linhas brancas ou vermelhas^{7,8}. Existe variabilidade na expressão clínica da doença, podendo também estar raramente afectadas as mucosas oral e genital⁹. Existem factores de agravamento das lesões salientando-se o Verão, em especial associado à radiação ultravioleta, mas também ao calor, oclusão, humidade e fricção^{7,10}.

Nas formas lineares ou segmentares da doença, as lesões distribuem-se ao longo das linhas de Blaschko, correspondendo a um mosaicismo genético, secundárias a mutações pós-zigóticas no início da embriogénese^{4,5,11}. A forma segmentar tipo 1 é a mais comum, em que as áreas de pele normal não expressam a forma mutada da enzima, sendo habitualmente unilateral¹¹⁻¹³. Na forma segmentar tipo 2, doentes com doença de Darier generalizada (heterozigótica) sofrem uma segunda mutação pós-zigótica em áreas segmentares. A perda de heterozigotia localizada leva a que num quadro clínico característico de doença de Darier generalizada surjam áreas lineares de maior gravidade¹⁴.

A presença de mutação na pele normal permite classificar com segurança a doença, mas tal não foi possível na nossa doente, por recusa de novas biopsias. Dado o início tardio da doença, ausência de envolvimento ungueal ou palmo-plantar, e a gravidade das lesões ser semelhante em todas as áreas afectadas, o quadro é sugestivo de uma doença de Darier segmentar tipo 1. A distribuição bilateral das lesões observada nesta doente foi muito raramente descrita na literatura, e deriva de mutações pós-zigóticas que ocorreram previamente ao processo de lateralização no embrião^{5,15,16}.

Estudos genéticos demonstraram que a maioria dos nevos epidérmicos disqueratóticos acantólíticos correspondem a doença de Darier segmentar, sendo possível identificar a mutação característica^{17,18}. Existe porém descrito na literatura um caso de nevo disqueratótico acantolítico epidérmico congénito que não apresenta a mutação no gene ATP2A2, especulando-se sobre a

possibilidade de outras alterações genéticas poderem dar quadros fenotípicos similares¹⁹. Deve ser lembrado que os mosaicismos genéticos podem ser transmitidos à descendência se envolverem as células da linhagem germinativa (gónadas), originando doença de Darier generalizada^{2,5}.

No diagnóstico diferencial de lesões verrucosas lineares ao longo das linhas de Blaschko podem incluir-se a incontinência pigmentar (estadio 2), nevo epidérmico verrucoso epidermolítico, eritrodermia ictiosiforme linear bolhosa e nevo verrucoso palmoplantar unilateral⁵.

O tratamento deve ser adaptado à gravidade e extensão da doença, devendo ser sempre instituídos emolientes e medidas de evicção dos factores de agravamento, com fotoprotecção e roupas não oclusivas²⁰. O agravamento súbito das lesões pode estar associado à sobreinfecção bacteriana ou por herpes simplex, devendo ser instituída terapêutica precoce^{20,21}. A utilização de retinóides tópicos tem eficácia, mas frequentemente é acompanhada de irritação local²²⁻²⁴. O tacrolimus e o 5-fluoruracil foram utilizados em pequeno número de casos com sucesso^{25,26}. Os retinóides sistémicos (acitretina e isotretinoína) têm uma excelente eficácia, devendo porém a dose ser adaptada individualmente, ponderada em relação aos efeitos adversos e ao risco teratogénico associado^{27,28}. A doente descrita neste artigo teve uma excelente resposta à acitretina em baixas doses (25mg três vezes por semana), ficando reservadas doses mais altas para períodos de exacerbação. A ciclosporina parece também ter eficácia nas formas graves da doença²⁹. A utilização de terapêutica fotodinâmica (PDT) com 5-ALA foi utilizada com sucesso como medida adjuvante em casos resistentes ao tratamento³⁰. Em lesões limitadas e hipertróficas pode ser tentado a excisão cirúrgica, dermabrasão, laser de CO₂ ou laser de Erbium:YAG³¹⁻³³.

REFERÊNCIAS

- Dhitavat J, Dode L, Leslie N, Sakuntabhai A, Lorette G, Hovnanian A: Mutations in the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase isoform cause Darier's disease. *J Invest Dermatol* 121: 486-9 (2003).
- Hohl D, Mauro T, Görög: Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *In* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1st ed. Mosby. 2003, pp 823-833.
- Reese DA, Paul AY, Davis B: Unilateral segmental Darier disease following Blaschko lines: a case report and review of the literature. *Cutis* 76: 197-200 (2005).
- Happle R: A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 133: 1505-9 (1997).
- Moss C: Mosaicism and linear lesions. *In* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1st ed. Mosby. 2003, pp 869-885.
- Amichai B, Karpati M, Goldman B, Peleg L: Novel mutations in two families with Darier's disease. *Int J Dermatol* 46: 64-7 (2007).
- Burge SM, Wilkinson JD: Darier-Whitedisease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 27: 40-50 (1992).
- Cardoso CL, Freitas P, Taveira LA, Consolaro A: Darier disease: case report with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 111: 404-6 (2006).
- Macleod RI, Munro CS: The incidence and distribution of oral lesions in patients with Darier's disease. *Br Dent J* 171: 133-6 (1991).
- Otley CC, Momtaz K: Induction of Darier-White disease with UVB radiation in a clinically photo-insensitive patient. *J Am Acad Dermatol* 34: 931-4 (1996).
- Itin PH, Bächner SA, Happle R: Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 200: 254-7 (2000).
- O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D: Localized Darier disease. Implications for genetic studies. *Arch Dermatol* 133: 1134-8 (1997).
- Sakuntabhai A, Dhitavat J, et al.: Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 115: 1144-7 (2000).
- Happle R, Itin PH, Brun AM: Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol* 9: 449-51 (1999).
- Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA: Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 31: 157-90 (1994).
- Paller AS: Expanding our concepts of mosaic disorders of skin. *Arch Dermatol* 137: 1236-8 (2001).
- Cambiaghi S, Brusasco A, Grimalt R, Caputo R: Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus as a mosaic form of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 32: 284-6 (1995).
- Gilaberte M, Puig L, Vidal D, Alomar A: Acantholytic dyskeratotic naevi following Blaschko's lines: A mosaic form of Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 196-9 (2003).
- Huh WK, Fujiwara K, Takahashi H, Kanitakis J: Congenital acantholytic dyskeratotic epidermal nae-

Caso Clínico

- vus following Blaschko's lines versus segmental Darier's disease. *Eur J Dermatol* 17: 130-2 (2007).
20. Burge S: Management of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 24: 53-6 (1999).
 21. Nikkels AF, Beauthier F, Quatresooz P, Pierard GE: Fatal herpes simplex virus infection in Darier disease under corticotherapy. *Eur J Dermatol* 15: 293-7 (2005).
 22. Burge SM, Buxton PK: Topical isotretinoin in Darier's disease. *Br J Dermatol* 133: 924-8 (1995).
 23. Burkhart CG, Burkhart CN: Tazarotene gel for Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 38: 1001-2 (1998).
 24. English JC 3rd, Browne J, Halbach DP: Effective treatment of localized Darier's disease with adapalene 0.1% gel. *Cutis* 63: 227-30 (1999).
 25. Rubegni P, Poggiali S, Sbrano P, Risulo M, Fimiani M: A case of Darier's disease successfully treated with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 84-7 (2006).
 26. Yoon TY, Kim JW, Kim MK: Successful treatment of Darier disease with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 154: 1210-2 (2006).
 27. Christophersen J, Geiger JM, Danneskiold-Samsøe P, Kragballe K, Larsen FG, Laurberg G, Serup J, Thomsen K: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of Darier's disease. *Acta Derm. Venereol* 72: 150-2 (1992).
 28. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K: Isotretinoin - unapproved indications/uses and dosage: a physician's reference. *Int J Dermatol* 45: 772-7 (2006).
 29. Martini P, Peonia G, Benedetti A, Lorenzi S: Darier-White syndrome and cyclosporin. *Dermatology* 190: 174-5 (1995).
 30. Zachariae H: Dermabrasion of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 27: 136 (1992).
 31. Exadaktylou D, Kurwa HA, Calonje E, Barlow RJ: Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 149: 606-10 (2003).
 32. McElroy JA, Mehregan DA, Roenigk RK: Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 23: 893-7 (1990).
 33. Beier C, Kaufmann R: Efficacy of erbium:YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 135: 423-7 (1999).

QUERATODERMIA DE SPINY

Inês Lobo, Isabel Amorim, Manuela Selores
Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Santo António, EPE, Porto

RESUMO - A queratodermia de Spiny é uma doença rara de alteração da queratinização, que se caracteriza pelo aparecimento de múltiplas projecções cutâneas, geralmente assintomáticas. Pode manifestar-se de forma generalizada ou localizada a áreas como as palmas e plantas. Descreve-se um caso clínico de queratodermia de Spiny, com lesões distribuídas no tronco e extremidades proximais, associada a uma gamopatia IgG/Kappa de significado indeterminado.

PALAVRAS-CHAVE - Keratodermia de Spiny.

SPINY KERATODERMA

ABSTRACT - Spiny Keratoderma (SK) is an unusual disorder of keratinization, consisting of multiple skin projections. Symptoms are variable, often unnoticed by the patient. The localization may be widespread or localized to the palms and soles. This paper describes a case in which the lesions were localized to the trunk and proximal extremities, associated with a monoclonal gammopathy IgG/Kappa of acritical meaning.

KEY-WORDS - Spiny Keratoderma.

Correspondência:

Dr.ª Inês Machado Moreira Lobo
Serviço de Dermatologia
Hospital Geral de Santo António, EPE
Edifício das Consultas Externas, Ex CICAP, Rua D. Manuel II
4099-001 Porto
Tel.: 226097429
Fax: 226097429
E-mail dermat@sapo. pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Queratodermia de Spiny (QS) é um termo descritivo usado para englobar uma variedade de queratodermias raras, também designadas por “music spine keratosis”, sem potencial de malignização. A QS é classificada com base nas características clínicas das lesões e na sua localização.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de um homem caucasiano de 57 anos que apresentava lesões cutâneas hiperqueratóticas assintomáticas, localizadas ao dorso, tronco e extremidades superiores, com três anos de evolução. Tratava-se de um indivíduo saudável, sem antecedentes de patologia cutânea, queimaduras solares, uso de medicações tóxicas ou exposição a radiação ou arsénio.

Nenhum dos familiares tinha doença cutânea conhecida.

Ao exame físico, observavam-se múltiplas projecções cor da pele, em forma de cone, filiformes de aproximadamente 0,8mm de diâmetro e com cerca de 0,5-2mm de comprimento, com base firmemente ligada à pele. As lesões distribuíam-se pelo tronco, dorso e extremidades proximais (Fig. 1).

O exame histológico das lesões revelou: coluna compacta de ortoqueratose e epiderme hipogranular, sem outras alterações da epiderme ou derme subjacente, nomeadamente atipia, disqueratose acantolítica ou formação de lamelas coróides (Fig. 2). Os exames analíticos (hemograma, função hepática, função renal e perfil lipídico) formam normais. A electroforese das proteínas detectou uma gamopatia monoclonal IgG/kappa.

A investigação da gamopatia não revelou alterações na medula óssea, excluindo-se assim o mieloma múltiplo.



Fig. 1 - Múltiplas projecções em forma de cone, filiformes, localizadas no tronco e extremidades.

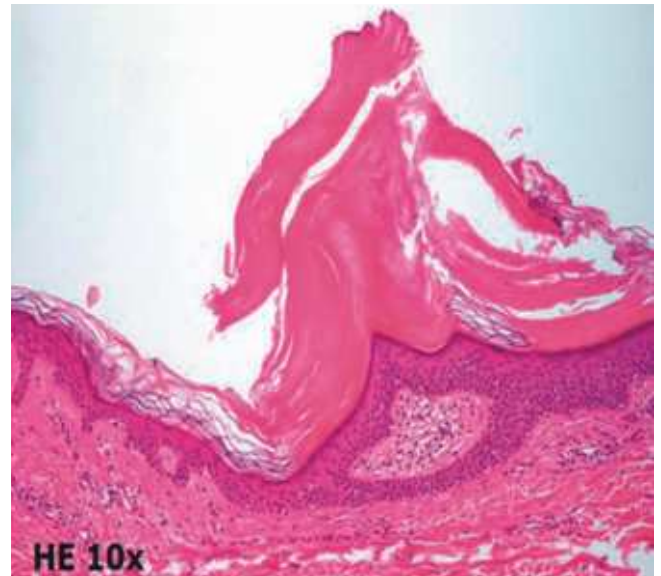
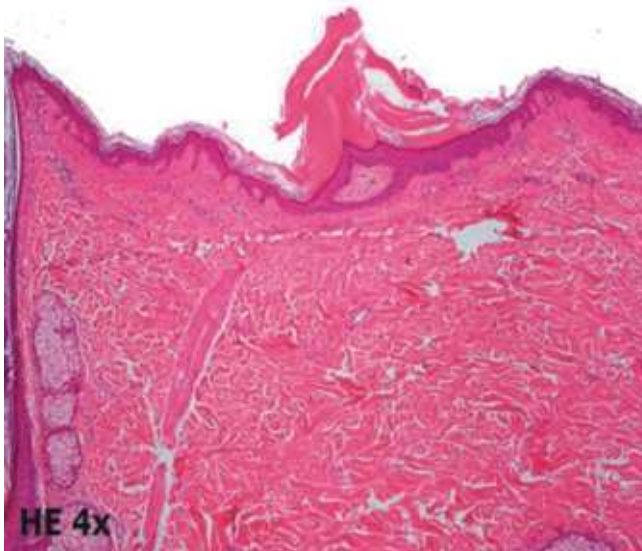


Fig. 2 - Exame histológico (H&E 4x e 10x).

O nosso paciente iniciou terapêutica tópica com queratolíticos (vaselina salicilada a 10% e emolientes com ureia a 10 e 30%), mas o benefício foi apenas parcial e transitório. Recusou a terapêutica sistêmica proposta com retinóides orais e, portanto, não foi tentado outro tipo de tratamento.

Mantém-se em vigilância pela gamopatia monoclonal.

DISCUSSÃO

A QS é uma patologia da queratinização rara de etiologia desconhecida¹ que representa uma entidade com características clínico-histológicas bem definidas e que não deve, portanto, ser confundida com outras doenças cutâneas tais como a poroqueratose ou keratodermia punctata. Esta dermatose é caracterizada pelo aparecimento de projecções hiperqueratóticas, localizadas predominantemente às mãos e pés². No nosso paciente as lesões apresentaram outra localização, com envolvimento do tronco e das extremidades proximais.

A maioria dos casos descritos são adquiridos, mas há situações em que os familiares também são afectados, parecendo haver uma forma hereditária de transmissão autossômica dominante.

O exame histológico das lesões é caracterizado por colunas de paraqueratose ou células ortoqueratóticas contínuas, com um camada granular escassa, sem evidência de queratinócitos disqueratóticos ou vacuolados

ou células inflamatórias na derme.

Foi descrita a associação desta patologia com neoplasias viscerais³, nomeadamente do sistema urogenital, recto, cólon e pulmões^{3,4}. Nestes casos, a QS palmoplantar precedia o tumor de 3 a 25 anos, mas o tratamento da neoplasia subjacente não resolvia a alteração cutânea³. Em alguns casos, a QS palmoplantar apareceu associada a situações não neoplásicas, tais como: hiperlipoproteinemias⁵, doença poliquística renal autossômica dominante⁶ ou trabalho manual intenso⁷.

O tratamento descrito para a QS inclui os emolientes, agentes queratolíticos e 5-fluorouracilo². Os retinóides orais também são considerados outra das hipóteses de tratamento².

No nosso doente as lesões não provocavam qualquer tipo de sintomatologia, mas o diagnóstico desta entidade permitiu a detecção de uma gamopatia monoclonal, de significado aparentemente indeterminado, já que foram excluídas as possíveis etiologias, nomeadamente o mieloma múltiplo, mas que necessita de se manter em vigilância.

BIBLIOGRAFIA

1. Guhl G, Goiriz R, Vargas E, Fraga J, Garcia-Diez A, Fernandez-Herrera: Spiny keratodema of palms: a case study. *Actas Dermosifiliogr.* 96: 392-4 (2005).
2. Thomas N, Helm MD: Spiny Keratoderma. *Cutis* 66: 191-2 (2000).

Caso Clínico

3. Urbani CE, Moneghini L: Palmar spiny keratoderma associated with type IV hyperlipoproteinemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10: 262-6 (1998).
4. Beylot C, Taieb A, Bioulac P, Doutre MS, Foix P: Filiform palmoplantar hyperkeratosis and visceral neoplasia. *Ann Dermatol Venereol* 109: 747-8 (1982).
5. Zarour H, Grob JJ, Andrac L, Bonerandi JJ: Palmo-plantar orthokeratotic filiform hyperkeratosis in a patient with associated Darier's disease. Classification of filiform hyperkeratosis. *Dermatology* 185: 205-9 (1992).
6. Anderson D, Cohen DE, Lee HS, Thellman C: Spiny keratoderma in association with autosomal dominant polycystic kidney disease with liver cysts. *J Am Acad Dermatol* 34: 935-6 (1996).
7. Horton SL, Hashimoto K, Toi Y, Miner JE, Mehregan D, Fligiel A, Savoy LB, Aronson P: Spiny keratoderma: a common under-reported dermatosis. *J Dermatol* 25: 353-61 (1998).

EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA - A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Nuno Menezes¹, Dionísio de la Cruz², Antónia Furtado³, Armando Baptista¹, Eduarda Osório Ferreira¹
Serviços de ¹Dermatologia e ³Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia;
²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital São João

RESUMO - Os autores apresentam o caso de uma criança observada pela primeira vez aos 2 meses de vida com história de bolhas serosas e/ou hemorrágicas de aparecimento sucessivo, desde o nascimento, sem padrão de localização definido e que após 3 a 4 dias cicatrizavam com formação de quistos de milia.

Realizou-se biopsia para exame histopatológico o que permitiu o diagnóstico de uma epidermólise bolhosa distrófica. Actualmente a criança tem 2 anos mantendo discretas exulcerações localizadas especialmente à região inguinal, pescoço e axilas, sendo notória a ausência total de unhas e o envolvimento da mucosa oral.

PALAVRAS-CHAVE - Epidermólise; Bolhosa; Distrófica.

DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA - A CASE REPORT

ABSTRACT - The authors present a 2 month old infant observed due to hemorrhagic and clear fluid filled recurrent bullae since birth, without a defined location. The bullae last 3 to 4 days until cicatrisation occurred with the formation of milia cysts. A skin biopsy was performed allowing the diagnosis of a dystrophic variant of epydermolysis bullosa.

In the following consultations it was verified a random pattern of bullae distribution that also involved the mouth, without causing any kind of feeding disturbance.

Nowadays the child has still discrete exulcerations especially in the groin, neck and axilar region and complete nail absence is present.

KEY-WORDS - Dystrophic; Epydermolysis; Bullosa.

Correspondência:

Dr. Nuno Menezes

Serviço de Dermatologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
T: 227865100
Fax: 227830209

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa é o nome dado a um conjunto de doenças caracterizadas pelo de bolhas que surgem após traumatismo ligeiro. Manifesta-se pelo aparecimento de vesículas, bolhas, áreas erosionadas e quistos de milia na pele e/ou mucosas, podendo também haver envolvimento sistémico. Esta heterogeneidade fenotípica está em concordância com a variedade de defeitos genéticos que podem dar origem a esta doença^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma criança observada pela primeira vez na consulta aos 2 meses de vida por bolhas serosas e/ou hemorrágicas, de aparecimento sucessivo desde o nascimento, sem padrão de localização definido e que, após 3 a 4 dias cicatrizavam com formação de quistos de milia. A mãe negava história de lesões da cavidade oral e as lâminas ungueais apresentavam-se aparentemente normais. Não existiam antecedentes familiares relevantes. Realizou-se biópsia incisional para exame histopatológico, o qual revelou uma quase completa ausência de epiderme, a presença de infiltrados hemorrágicos e infiltrado inflamatório crónico, moderado, na derme (Figs. 1 e 2). Na microscopia electrónica verificou-se a presença de um descolamento da derme e da epiderme ao nível da membrana basal (lâmina densa), alteração que está de acordo com a variante distrófica da epidermólise bolhosa (Fig. 3).

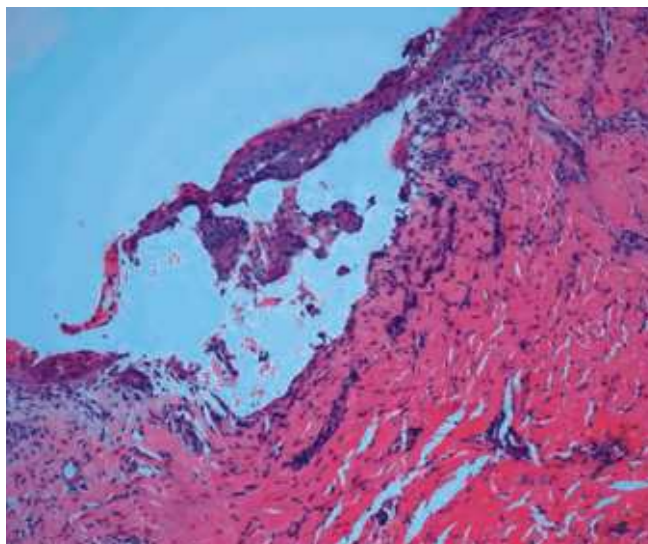


Fig. 1 - Extensa bolha sub-epidérmica.

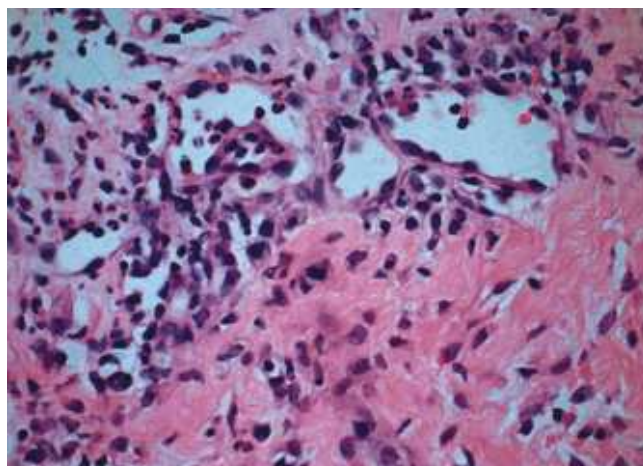


Fig. 2 - Infiltrado linfocitário peri-vascular.

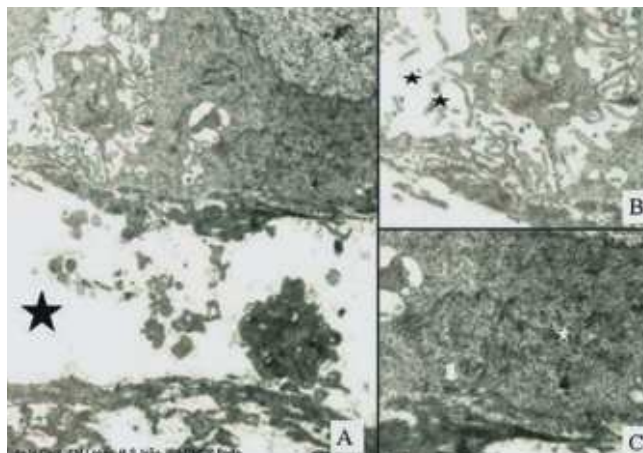


Fig. 3 - (A) Clivagem ao nível da sub-lâmina densa; (B) Separação interqueratinocitária na camada basal; (C) Preservação dos hemidesmosomas.

Actualmente com 2 anos, a criança mantém aparecimento recorrente das referidas lesões, que apesar de exibirem uma distribuição difusa, se acantonam em maior número às pregas. Actualmente verifica-se também envolvimento da mucosa oral com erosões sangrantes (Figs. 4 e 5). São agora notórias a completa ausência das unhas e uma descamação cutânea lamelar generalizada (Figs. 6 e 7). A família foi instruída sobre a necessidade de evitar traumatismos para assim evitar o aparecimento de novas lesões.

Apesar de todos os esforços desde a primeira consulta, a mãe tem recusado sempre a ida a uma consulta de genética médica.



Fig. 4 - Lesões eritemato-bolhosas acantonadas às pregas.



Fig. 5 - Lesões eritemato-bolhosas acantonadas às pregas. Notar, em maior ampliação, a presença de quistos de milia.

DISCUSSÃO

Em função dos avanços tecnológicos a entidade clínica Epidermólise Bolhosa Hereditária (EBH) tem estado em constante alteração. Actualmente estão definidas três grandes categorias da doença - Simples, Juncional e Distrófica - cada uma com subcategorias consoante as alterações clínicas e ultraestruturais^{1,3}.

Em 1999 realizou-se o 2º Encontro Internacional de Consenso no Diagnóstico e Classificação da Epidermólise Bolhosa, onde foram definidos os três subtipos



Fig. 6 - Ausência completa de lâminas ungueais dos pés.



Fig. 7 - Ausência completa de lâminas ungueais das mãos.

desta variante da doença: a forma dominante, a forma recessiva de Hallopeau-Siemens e a forma recessiva não Hallopeau-Siemens. Esta classificação tem por base não só a forma de transmissão genética, como também as alterações fenotípicas^{4,5}. Dentro de cada uma destas variantes podem-se ainda definir mais subtipos, tais como a forma dominante pré-tibial, a forma dominante pruriginosa e a forma recessiva inversa, entre outras.

Perante a suspeita de um caso de EBD, deve-se realizar uma história clínica detalhada, apurando outros casos existentes na família. A ausência de familiares com manifestações desta doença não nos permite, por si só, a determinação de uma forma com transmissão autossómica recessiva, uma vez que podemos estar perante um caso com origem numa mutação espontânea ou uma forma de transmissão autossómica dominante, com penetrância incompleta⁶. Deve realizar-se uma

Caso Clínico

biópsia incisional para estudo por microscopia electrónica, imunofluorescência indirecta com anticorpos monoclonais específicos para a dermatose, bem como o estudo genético do suspeito e família^{2,4,5}.

A microscopia electrónica mantém-se como o exame "gold-standard" no diagnóstico da epidermólise bolhosa distrófica, que se caracteriza pela presença de mutações nas fibrilas de ancoragem do colagénio VII (observando-se alterações subtis, na forma dominante e completa ausência, na forma recessiva severa). Permite ainda a identificação do nível de clivagem e a visualização de estruturas como tonofilamentos de queratina, hemidesmossomas e fibrilas de ancoragem do colagénio VII. Para além destas alterações a EBD caracteriza-se ainda pela formação de bolhas abaixo da lâmina densa da junção dermo-epidérmica^{4,5}. No nosso caso o nível de clivagem verificava-se ao nível da região da lâmina densa, o que está de acordo com o diagnóstico do tipo distrófico.

O estudo genético apresenta-se útil, não só para ajudar à completa caracterização da dermatose do doente em causa, mas também para ajudar as famílias envolvidas em gravidezes futuras. Desde 1980 que é possível o diagnóstico de EB in útero através de uma biópsia fetal entre a 17 e a 21 semanas de gestação e subsequente avaliação por microscopia óptica e electrónica e análise imunohistoquímica⁴.

De realçar que nem sempre as famílias desejam realizar estudo genético, de que é exemplo o nosso caso.

Esta dermatose está associada a um aumento do risco de aparecimento de carcinomas espinocelulares. Uma dermatoscopia digital das lesões pode não ser tranquilizadora uma vez que nestes doentes os padrões convencionais podem estar alterados^{6,7}, devendo neste caso optar-se pela excisão das lesões suspeitas.

Tem sido documentado o aparecimento de lesões pigmentadas benignas de rápido crescimento e características clínicas de atípia, o que no entender de alguns autores, deve ser encarado como uma entidade clínica distinta, o "nevo da epidermólise bolhosa"^{8,9}. Estes nevos são geralmente grandes, adquiridos, de rápido crescimento, por vezes com padrão pigmentar atípico e bordos irregulares, sendo mais frequentes entre os 6 e 18 anos de idade e na forma recessiva da doença. São lesões dinâmicas, podendo verificar-se perda ou aumento da pigmentação ou tornarem-se pediculadas. Até à data nenhuma transformação maligna foi reportada, pelo que o seu seguimento deve ser feito de forma continuada e com o auxílio da dermatoscopia¹⁰.

Dado não haver nenhum tratamento específico para esta patologia, os cuidados devem ser dirigidos para a evicção do traumatismo cutâneo, evitando o apareci-

mento de novas bolhas, prevenção da sua sobreinfecção bacteriana, com tratamento agressivo das mesmas, optimização da cicatrização das feridas, boa nutrição dos doentes, tratamento de eventuais complicações e reabilitação^{1,3,4}.

Para o futuro, a esperança reside na terapia genética com o intuito de se alcançar a cura¹¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Marinkovich MP, Herron GS, Khavari PA, Bauer EA: Hereditary Epidermolysis Bullosa. In Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Feedberg IM, Austen KF (eds), *Dermatology in General Medicine*, CD-ROM, cap 65, 5th ed.
2. Briggaman RA: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a clinical overview. *Epidermolysis Bullosa: Basic and Clinical Aspect*. New York: Springer, 1992, pp 135-151.
3. Fine JD: Epidermolysis Bullosa. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1th ed, cap 34, pp 491-500.
4. Das BB, Sahoo S: Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Journal of Perinatology* 24: 41-7 (2004).
5. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA et al.: Revised classification system of inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 42: 1051-66 (2000).
6. Mallipeddi R: Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 27(8): 616-23 (2002).
7. Lanschuetzer CM, Emberger M, Laimer M, Diem A, Bauer JW, Soyer HP, Hintner H: Epidermolysis bullosa naevi reveal a distinctive dermoscopic pattern. *Br J Dermatol* 153(1): 97-102 (2005).
8. Annichiarico G, Favale MG, Bonifazi E: Eruptive, punctiform, acquired but large melanocytic nevi in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Pediatr Dermatol* 10: 81-6 (2000).
9. Bauer J, Schaeppi H, Kaserer C, et al.: Large Melanocytic nevi in hereditary epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 44: 577-84 (2001).
10. Gallardo, Toll, Malvey et al.: Large atypical melanocytic nevi in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: clinicopathological, ultrastructural, and dermoscopic study. *Pediatric Dermatology* 22(4): 338-43 (2005).
11. Chen M, Kasahara N, Keene DR et al.: Restoration of type VII collagen expression and function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet* 32: 670-5 (2002).

PAPULOSE LINFOMATÓIDE

Cristina Amaro¹, Carlos Pereira², Paulo Lamarão¹, Ana Afonso³, Gabriela M. Pinto¹
Serviços de Dermatologia do ¹Hospital de Curry Cabral e do ²Hospital da Marinha;
³Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - A papulose linfomatóide constitui uma variante rara dos linfomas cutâneos de células T CD30⁺. Caracteriza-se por um curso crónico-recidivante, com possibilidade de regressão espontânea podendo, contudo, associar-se ou progredir para linfomas sistémicos. As terapêuticas disponíveis têm benefícios a curto prazo, com incapacidade para interferir no curso natural da doença. O carácter indolente e o bom prognóstico desta patologia contra-indicam a instituição de terapêuticas agressivas. Os autores descrevem um doente de 47 anos de idade com papulose linfomatóide no qual, a fototerapia com PUVA sistémico, permitiu a remissão prolongada da dermatose, numa fase particularmente sintomática do curso evolutivo da doença.

PALAVRAS-CHAVE - Papulose linfomatóide; Linfomas cutâneos CD30⁺; Fototerapia; PUVA.

LYMPHOMATOID PAPULOSIS

ABSTRACT - Lymphomatoid papulosis is a rare primary cutaneous, CD30⁺ lymphoproliferative disorder defined as a chronic, recurrent, self-healing disease. Despite the usual benign clinical course, there is a risk of transforming into a systemic, malignant lymphoma. Therapeutic strategies for patients with lymphomatoid papulosis have proved to be either inefficient or limited by side effects. There is no role for aggressive chemotherapy due to its indolent clinical course and good prognosis. The authors report the case of a 47 year-old patient suffering from lymphomatoid papulosis, in whom, systemic phototherapy achieved a prolonged sustained remission, in a particularly symptomatic phase of the disease.

KEY-WORDS - Lymphomatoid papulosis; Cutaneous lymphomas CD30⁺; Phototherapy; PUVA-treatment.

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

Os linfomas cutâneos primários de células T (LCCT) representam um conjunto heterogêneo de neoplasias, por definição localizadas à pele, sem evidência de doença sistémica no momento do diagnóstico^{1,2}. As doenças linfoproliferativas cutâneas primárias CD30⁺ constituem o segundo grupo mais frequentemente encontrado (apenas excedido pela micose fungóide), correspondente a cerca de 25% de todos os LCCT¹. A papulose linfomatóide, parte integrante deste espectro CD30⁺, foi descrita pela primeira vez por Dupont em 1956 e, posteriormente, por Macaulay em 1968³. Trata-se de uma dermatose papulo-nodular invulgar, representando cerca de 12% dos LCCT, caracterizada por um curso indolente, crónico-recidivante, com excelente prognóstico ocupando, assim, o extremo menos agressivo deste subgrupo de linfomas cutâneos¹. O curso natural da doença contra-indica terapêuticas sistémicas agressivas e, o efeito benéfico a curto prazo dos vários tratamentos tem que ser devidamente ponderado em relação aos potenciais efeitos secundários¹. Contudo, em formas de doença generalizada, por motivos cosméticos ou alívio de sintomas, deve ser considerada terapêutica, inclusivamente sistémica³. Este artigo relata o caso de um doente no qual, a fototerapia com PUVA sistémico, permitiu a remissão prolongada da dermatose, numa fase particularmente sintomática do curso evolutivo da doença. Alguns trabalhos publicados têm evidenciado potencialidades na remissão parcial e, mais raramente completa, da dermatose com esta modalidade terapêutica^{1,4-7}. Não obstante, a vigilância prolongada destes doentes é mandatária, dado o risco efectivo de desenvolvimento de linfomas sistémicos. Estima-se que, em cerca de 20% dos doentes, a papulose linfomatóide possa ser precedida, associada ou subsequente a outras doenças linfoproliferativas, nomeadamente micose fungóide, linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células ou linfoma de Hodgkin^{1,3,8-10}, exigindo um seguimento clínico periódico, mesmo após uma aparente remissão.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de um doente de raça caucasiana, que recorreu pela primeira vez à consulta de Dermatologia há 9 anos, à data com 47 anos de idade, com dermatose, com alguns meses de evolução, localizada a ambos os membros inferiores, composta por pápulas e nódulos violáceos, recidivantes, auto-limi-

tados que regrediam espontaneamente, dando lugar a manchas hiperpigmentadas (Figs. 1 e 2).

O exame histológico do nódulo de maiores dimensões, localizado à face antero-interna da perna direita (Fig. 1), revelou um infiltrado de células linfóides de grande dimensão CD30⁺, algumas multinucleadas, semelhantes a células de Reed-Sternberg, dispersas entre um infiltrado inflamatório misto (Figs. 3 e 4). O estadiamento realizado (avaliação analítica, morfologia e imunofenotipagem do sangue periférico, tomografia axial computadorizada torácica, abdominal e pélvica, mielograma com biópsia óssea) não revelou envolvimento sistémico. Foi, assim, efectuado o diagnóstico de papulose linfomatóide - variante do tipo A.

Nos primeiros 4 anos, observaram-se repetidos surtos de doença com remissão espontânea, pelo que se alternou uma atitude expectante com a utilização



Fig. 1 - Pápulas e nódulos violáceos no membro inferior direito.



Fig. 2 - Manchas hiperpigmentadas residuais, após regressão espontânea parcial das lesões.

esporádica de corticoterapia tópica de média potência, com encurtamento dos ciclos das lesões. No quinto ano de seguimento clínico, por aumento da duração e gravidade dos ciclos lesionais, o doente foi submetido a fotoquimioterapia sistêmica através da utilização de cabine de lâmpadas fluorescentes Waldmann UVAB 7001K (27 lâmpadas UVA com espectro de emissão de 320 a 410nm - máximo nos 365nm - e 13 lâmpadas UVB com espectro de emissão de 285 a 350nm - máximo nos 310 a 315nm). A fototerapia consistiu na administração trissemanal de 8-metoxi-psoraleno (8-MOP) na dose de 0,6mg/kg/peso, seguida, após 2 horas, de irradiação com UVA, na dose inicial de 1,5 J/cm², com incrementos de 0,25 J/cm² por sessão, na ausência de eritema, até uma dose total cumulativa de 53,25 J/cm². Ao longo do tratamento, assistiu-se a uma melhoria progressiva com regressão das pápulas, com mancha eritematosa e posteriormente acastanhada residual (Figs. 5, 6 e 7). Nos 2 anos seguintes, a dermatose manteve-se em remissão, sendo que, posteriormente, apenas surgiram pequenas pápulas, facilmente controladas com corticoterapia tópica de média potência. Há cerca de um ano, surgiu adenopatia ingui-

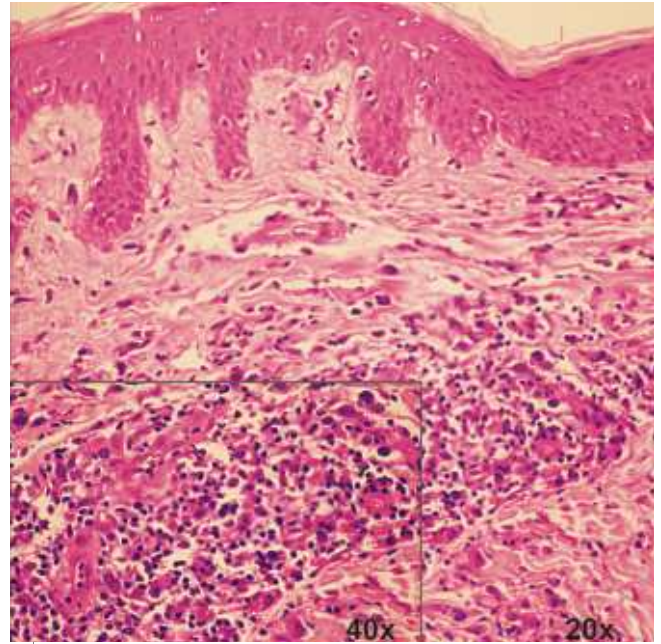


Fig. 3 - (H&E 10x e 40x): Exame histológico do nódulo da perna direita mostrando infiltrado de células linfóides de grande dimensão CD30⁺, algumas multinucleadas semelhantes a células de Reed-Sternberg, dispersas em infiltrado inflamatório misto.

nal esquerda dolorosa e com aumento de dimensões progressivo, motivo pelo qual foi submetido a biópsia ganglionar. O exame histopatológico revelou tratar-se, apenas, de hiperplasia folicular reactiva. A restante avaliação clínica, laboratorial e imagiológica não revelou qualquer envolvimento sistêmico. O doente tem sido mantido em seguimento regular, sem novas lesões desde há cerca de um ano.

DISCUSSÃO

Anteriormente considerada um processo inflamatório, a Papulose Linfomatóide é hoje classificada como um linfoma cutâneo indolente, onde um curso clínico "benigno", contrasta fortemente com a aparência histológica de evidente malignidade^{2,11}. Os Quadros 1a) e 1b) sumarizam as características clínicas das maiores séries de doentes com papulose linfomatóide anteriormente publicadas^{1,3,5,7,8,12-19}. Esta dermatose tem um predomínio ligeiro no sexo masculino, sendo a média de idade, na altura do seu aparecimento, de 45 anos², faixa etária do doente do caso clínico exposto. Na compilação dos estudos deste trabalho, a média de idades é

Caso Clínico

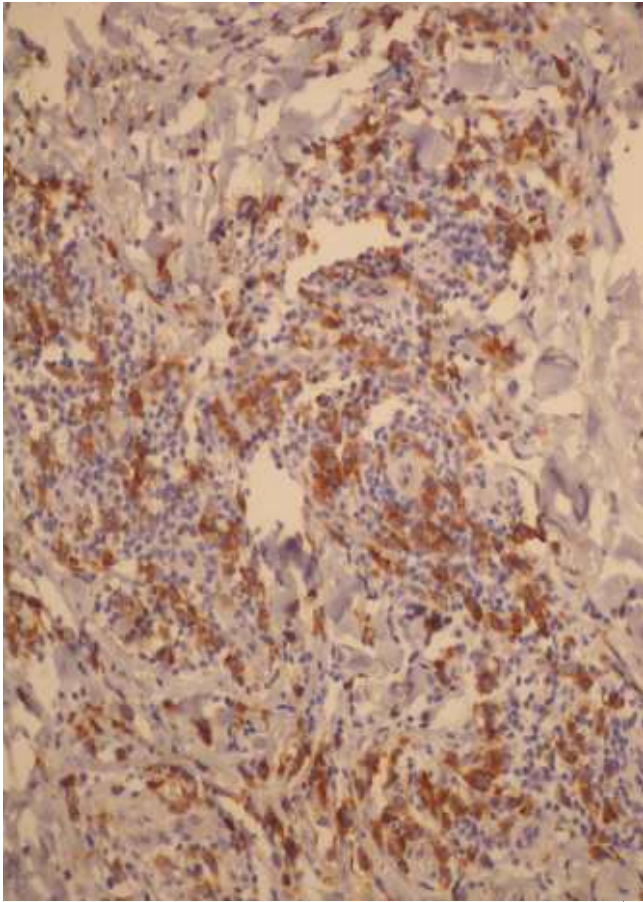


Fig. 4 - Imunofenotipagem CD30⁺, com imunomarcagem das células T.

ligeiramente inferior à acima citada, o que pode ficar a dever-se à inclusão de 2 estudos que envolviam somente crianças^{12,17}. As lesões papulares são as mais frequentemente encontradas (67%) sendo que, formas mistas, como no caso apresentado, com pápulas e nódulos são a segunda morfologia mais mencionada (26%). A observação de lesões em várias fases evolutivas, como também se verificou, é característica desta dermatose.

Neste caso clínico, a variante histológica enquadra-se no tipo A, onde se evidenciam linfócitos anaplásicos, pleiomórficos, por vezes multinucleados, em número variável, dispersos num infiltrado celular misto de histiócitos, neutrófilos, pequenos linfócitos e/ou eosinófilos. *Shabrawi-L e col*, num estudo clinico-patológico que incluiu 85 doentes com papulose linfomatóide¹¹, puderam concluir a maior prevalência desta variante tipo A (75%). De facto, a classificação histológica desta dermatose é complexa, podendo ser condicionada pelas diferentes fases da evolução lesional, não parecendo, contudo, influir no prognóstico dos doentes³, mesmo em formas com maior semelhança ao tipo mais agressivo de linfoma cutâneo CD30+, o anaplásico de grandes células.

Até à data, as modalidades terapêuticas disponíveis provaram não ser eficazes, com incapacidade para a alteração do curso natural desta doença, com recidivas frequentes², sendo, por isso, contra-indicado o uso de quimioterapias agressivas. Assim, os benefícios devem ser sempre ponderados comparativamente a potenciais efeitos secundários.

O curso evolutivo lento, com remissões espontâneas,

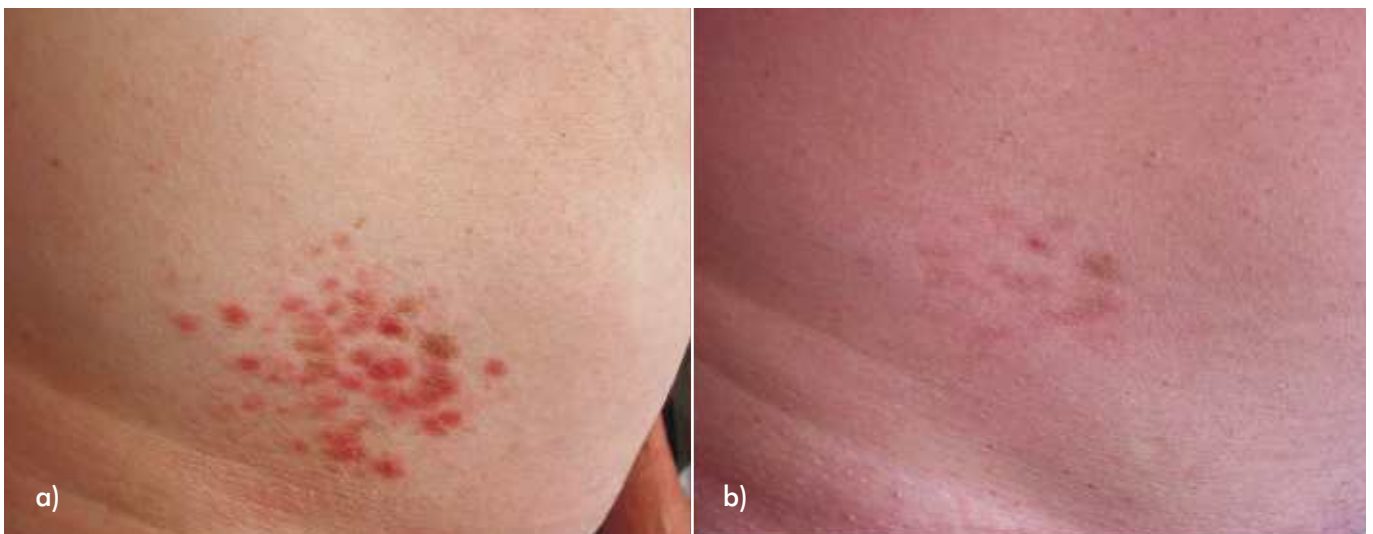


Fig. 5 - a) Pápulas da região abdominal inferior; b) Manchas residuais após um mês e meio de PUVA oral.



Fig. 6 - a) Pápulas da face antero-interna do antebraço direito; b) Manchas residuais após um mês e meio de PUVA oral.



Fig. 7 - a) Pápulas na superfície extensora da perna direita; b) Manchas residuais após um mês e meio de PUVA oral.

como o verificado por um período de 4 anos no doente apresentado, levou, neste caso e, tal como referenciado numa grande percentagem das séries publicadas, à confirmação do diagnóstico primariamente elaborado, em conformidade com uma atitude expectante, sem instituição de qualquer terapêutica ou à aplicação de corticoterapia tópica^{2,3}.

Formas de terapêutica sistémica ou que envolvam a globalidade do tegumento cutâneo, tal como metotrexato²⁰, bexaroteno²¹, interferon- α ²², PUVA oral (Quadro II), poderão ser preconizadas perante a generalização da dermatose ou, no caso desta se tornar muito sintomática.

No presente artigo, a fotoquimioterapia, com psora-

Caso Clínico

Quadro Ia

ESTUDOS MAIS SIGNIFICATIVOS DE DOENTES COM PAPULOSE LINFOMATÓIDE*							
Estudo	Nº de doentes	Sexo (M:F)	Média de Idade (anos)	Pápula	Nódulo	Tumor	Mista
Gruber R et al, 2006 ⁸	21	10:11	47	NE	NE	NE	NE
Howard L et al, 2003 ³	31	20:11	41	26	0	0	5
Van Neer et al, 2001 ¹²	10	7:3	9,6	1	0	1	8
Bekkenk et al, 2000 ¹	118	69:49	45,5	80	4	5	29
Basarab et al, 1998 ¹³	15	8:7	41	NE	NE	NE	NE
Vergier et al, 1998 ¹⁴	18	8:10	NE	14	1	0	3
Paulli et al, 1995 ¹⁵	15	12:3	40	11	2	0	2
Tomaszewski et al, 1995 ¹⁶	50	37:13	44	40	4	0	6
Zirbel et al, 1995 ¹⁷	6	3:3	7,8	5	0	0	1
Christensen et al, 1994 ¹⁸	41	19:22	60,4	0	0	5	36
El-Azharyl et al, 1994 ¹⁹	53	37:16	40	46	12	0	1
Wantzin et al, 1984 ⁵	16	8:8	44,3	11	2	0	3
Sanchez et al, 1983 ⁷	31	20:11	35	NE	NE	NE	NE
Total	425	258:167	38 (407)	234/358 (65%)	25/358 (7%)	11/358 (3%)	94/358 (26%)

NE - não especificado; *Adaptado de³

Quadro Ib

ESTUDOS MAIS SIGNIFICATIVOS DE DOENTES COM PAPULOSE LINFOMATÓIDE*					
Estudo	Nº de doentes	Recidiva#	Média de follow-up (meses)	Sobrevida %	Linfoma coexistente
Gruber R et al, 2006 ⁸	21	NE	92,6	95	2
Howard L et al, 2003 ³	31	26	88	100	19
Van Neer et al, 2001 ¹²	10	9	55,5	100	0
Bekkenk et al, 2000 ¹	118	111	77	98	23
Basarab et al, 1998 ¹³	15	NE	180	100	15
Vergier et al, 1998 ¹⁴	18	NE	30	100	5
Paulli et al, 1995 ¹⁵	15	11	21	100	7
Tomaszewski et al, 1995 ¹⁶	50	NE	108	100	3/35
Zirbel et al, 1995 ¹⁷	6	6	45	100	0
Christensen et al, 1994 ¹⁸	41	41	11,4	NE	6
el-Azharyl et al, 1994 ¹⁹	53	53	146	NE	8
Wantzin et al, 1984 ⁵	16	NE	76,6	100	0
Sanchez et al, 1983 ⁷	31	NE	108	NE	6
Total	425	257/274 (94%)	80	95-100%	94/410 (22%)

#Recidiva - definido como o aparecimento de novas lesões após um período de remissão completa; NE - não especificado; *Adaptado de³

leno oral seguido de irradiação com UVA, permitiu uma remissão completa e bastante prolongada (por um período de cerca de 2 anos), demonstrando ser uma válida alternativa no controlo da doença, numa altura em que os tópicos se haviam tornado insuficientes. Esta moda-

lidade terapêutica tem a vantagem de estar associada a escassos efeitos adversos, comparativamente aos fármacos acima mencionados, tendo-se revelado eficaz em monoterapia.

Contudo, os dados da literatura são insuficientes

Quadro II

ESTUDOS COM REFERÊNCIA A TERAPÊUTICA COM FOTOTERAPIA			
Estudo	Nº de doentes do estudo	Nº de doentes a fazer fototerapia	Resultado
Howard L et al, 2003 ³	31	1	RP#
Bekkenk et al, 2000 ¹	118	41	RC/RP
Wantzin et al, 1984 ⁵	16	5	1 RC/4 RP
Sanchez et al, 1983 ⁷	31	1	RP

RP - remissão parcial; RC - remissão completa; NE - não especificado. #Não é referido pelos autores quantos doentes em cada tipo de remissão.

Quadro III

RISCO CUMULATIVO PARA O DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA SISTÊMICO*						
Estudo	Nº de doentes	$\chi=5$	$\chi=10$	$\chi=15$	$\chi=20$	$\chi=30$
Bekkenk et al, 2000	118	2%	4%	12%	-	-
Cabanillas et al, 1995	21	14%	28%	58%	> 80%	-
E-Azharyl et al, 1994	53	6%	6%	30%	30%	>80%
Sanchez et al, 1983	31	7%	7%	30%	30%	77%

*Adaptado de⁸

para uma conclusão decisiva acerca da acção do PUVA no curso deste tipo de linfoma. As elações são retiradas de pequenas séries, com seguimentos clínicos limitados (Quadro II). Wolf P e col, relataram 2 doentes nos quais a fototerapia pareceu, num doente com micose fungóide, estar relacionada com o desenvolvimento de lesões de papulose linfomatóide e, noutro caso, com o desencadear de novas lesões de papulose linfomatóide^{23,24}. Os efeitos imunossupressores sistémicos da fotoquimioterapia poderão, de alguma forma, explicar estes achados paradoxais.

Como já referido, apesar de um aparente comportamento "benigno", existe o risco efectivo de desenvolvimento de outras doenças linfoproliferativas^{1,3,8-10}. A frequência desta progressão varia, segundo os diferentes autores, entre 20 a 80%. O cálculo do risco cumulativo é mais preciso, não sendo efectuado na maioria dos trabalhos, mais uma vez, por médias de seguimento clínico de curta duração (Quadro III). De qualquer forma, os resultados permanecem díspares: Bekkenk e col.¹, numa população de 118 doentes, determinaram um risco cumulativo de 2%, 4% e 12% aos 5, 10 e 15 anos, respectivamente. Adicionalmente, Cabanillas e col.²⁵, numa série de 21 doentes, concluíram um risco cumulativo de 14%, 28% e >58%, após os mesmos períodos de tempo, risco significativamente superior ao encontrado pelo primeiro autor.

No presente caso clínico, o aparecimento de adeno-

megália inguinal ao 9º ano de evolução da dermatose, poderia significar o envolvimento sistémico por outra doença linfoproliferativa. Esta probabilidade, constante mesmo em situações de aparente remissão, justifica consultas de seguimento, com avaliação clínica, laboratorial e imagiológica periódica.

O carácter indolente e o curso recidivante deste linfoma deverão, assim, determinar uma conduta pouco agressiva, com terapêuticas criteriosas. A fototerapia parece ter cumprido estes requisitos no caso apresentado, permitindo uma remissão completa e duradoura, sem efeitos adversos ao longo dos 5 anos seguintes. Apesar da recidiva, os ciclos lesionais tornaram-se, novamente, menos prolongados, facilmente controláveis com terapêutica tópica. Estudos adicionais, com séries englobando um número mais elevado de doentes e com *follow-up* prolongado, são necessários para esclarecer, definitivamente, qual o papel da fototerapia neste linfoma cutâneo e inferir acerca da sua verdadeira influência no curso evolutivo da doença, perguntas que permaneceram sem resposta ao longo das passadas duas décadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bekkenk M, Geelen F, Voorst Vader P, Heule F, Geerts M, et al.: Primary and secondary cutaneous CD30+

Caso Clínico

- lymphoproliferative disorders: A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 95: 3653-61 (2000).
2. Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow S, et al.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105: 3768-85 (2005).
 3. Liu H, Hoppe R, Kohler S, Harvell J, Reddy S, Kim Y: CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 49: 1049-58 (2003).
 4. Wantzin G, Thomsen K: PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 107: 687-90 (1982).
 5. Wantzin G, Thomsen K, Hou-Jensen K: Lymphomatoid papulosis: A follow-up study. *Acta Derm Venereol* 64: 46-51 (1984).
 6. Thomsen K, Wantzin G: Lymphomatoid papulosis: A follow-up study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 17: 632-36 (1987).
 7. Sanchez N, Pittelkow M, Muller S, Banks P, Winkelmann R: The clinicopathologic spectrum of lymphomatoid papulosis: Study of 31 cases. *J Am Acad Dermatol* 8: 91-4 (1983).
 8. Gruber R, Sepp N, Fritsch P, Schmuth M: Prognosis of lymphomatoid papulosis. *The Oncol* 11: 955-7 (2006).
 9. Pinto G, Gonçalves L, Gonçalves H, Graça F, Quental A, Fonseca I, Monteiro A: A case of lymphomatoid papulosis and Hodgkin disease. *J Am Acad Dermatol* 21: 1051-6 (1989).
 10. Zackheim H, Jones C, LeBoit P, Kashani-Sabet M, McCalmont T, Zehnder J: Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: A study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol* 49: 620-30 (2003).
 11. Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L: Lymphomatoid papulosis: Reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol* 140: 441-7 (2004).
 12. Van Neer F, Toonstra J, Voorst Vader P, Willemze R, Van Vloten W: Lymphomatoid papulosis in children: a study of 10 children registered by the Dutch cutaneous lymphoma working group. *Br J Dermatol* 144: 351-4 (2001).
 13. Basarab T, Fraser-Andrews E, Orchard G, Whittaker S, Russel-Jones R: Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: A study of 15 cases. *Br J Dermatol* 139: 630-8 (1998).
 14. Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michael P, Bosq J, de Muret A, et al.: Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: A clinico-pathologic study of 65 cases. *Am J Surg Pathol* 10: 1192-1202 (1998).
 15. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, et al.: CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin-clinico-pathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European organization for research and treatment of cancer cutaneous lymphoma project group. *J Clin Oncol* 13: 1343-5 (1995).
 16. Tomaszewski M, Lupton G, Krishnan J, May D: A comparison of clinical, morphologic and immunohistochemical features of lymphomatoid papulosis and primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 22: 310-8 (1995).
 17. Zirbel G, Gellis S, Kadin M, Esterly N: Lymphomatoid papulosis in children. *J Am Acad Dermatol* 33: 741-8 (1995).
 18. Christensen H, Thomsen K, Vejlsgaard G: Lymphomatoid papulosis: A follow-up study of 41 patients. *Semin Dermatol* 13: 197-201 (1994).
 19. El-Azhary RA, Gibson LE, Kurtin P, Pittelkow M, Muller S: Lymphomatoid papulosis: a clinical and histopathologic review of 53 cases with leukocyte immunophenotyping, DNA flow cytometry, and T-cell receptor gene rearrangements studies. *J Am Acad Dermatol* 30: 210-8 (1994).
 20. Vonderheid E, Sajjadian A, Kadin M: Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 34: 470-81 (1996).
 21. Krathen R, Ward S, Duvic M: Bexarotene is a new treatment option for lymphomatoid papulosis. *Dermatology* 206: 142-7 (2003).
 22. Schmuth M, Topar G, Illersperger B, Kowald E, Fritsch P, Sepp N: Therapeutic use of interferon- for lymphomatoid papulosis. *Cancer* 89: 1603-10 (2000).
 23. Wolf P, Cerroni L, Smolle J, Kerl H: PUVA-induced lymphomatoid papulosis in a patient with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 25: 422-6 (1991).
 24. Wolf P, Cohen P, Duvic M: Ambivalent response of lymphomatoid papulosis treated with 8-methoxypsoralen and UVA. *J Am Acad Dermatol* 30: 1018-20 (1994).
 25. Cabanillas F, Armitage J, Pugh WC, et al.: Lymphomatoid papulosis: A T-cell dyscrasia with a propensity to transform into malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 122: 210-7 (1995).

TUMOR DE CÉLULAS FUSIFORMES DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

João Goulão, Constança Furtado, Elvira Bártolo
Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO - O tumor fibroso solitário (TFS) é uma neoplasia de células fusiformes mesenquimatosa benigna e rara. Localiza-se mais frequentemente na pleura. Nos últimos anos têm sido descritos casos de localização extrapleural, incluindo tecidos moles.

A raridade desta entidade clínica e os múltiplos aspectos histológicos que pode assumir dificultam o diagnóstico. Neste caso clínico descrevemos o tumor fibroso solitário cutâneo numa mulher de 36 anos de idade que, clinicamente, simulava um quisto epidérmico.

PALAVRAS-CHAVE - Tumor fibroso solitário; Células fusiformes; Marcação imunohistoquímica.

FUSIFORM TUMOUR CELLS OF DIFFICULT DIAGNOSIS

ABSTRACT - Solitary fibrous tumour (SFT) is a rare mesenchymal tumor of fusiform cells that is usually benign. This tumour is mostly located in the thoracic cavity and usually arises in the pleura. In the last years, extra pleural locations have been reported, including in soft tissue.

Due to its rarity and wide spectrum of histologic features that it may display, the diagnosis of SFT is often difficult. In this report we describe an unusual case of SFT presenting in a 36 year-old woman, clinically simulating an epidermal inclusion cyst.

KEY-WORDS - Solitary fibrous tumour; Fusiform cells; Immuno stain.

Correspondência:

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

Caso Clínico

CASO CLÍNICO

Mulher de 36 anos de idade com antecedentes pessoais irrelevantes que, há 2 anos, refere o aparecimento de um nódulo assintomático, localizado na base lateral direita do pescoço. No último ano houve aumento das dimensões e alteração da tonalidade da pele suprajacente. Observava-se um nódulo oval, bem delimitado, com 1,5cm de maior diâmetro, coberto por pele de tonalidade eritemato-violácea e não aderente aos planos superficial e profundo. Perante estas características foi feito o diagnóstico provável de quisto epidérmico.

A ecografia com doppler a cores revelou um nódulo sólido ecogénico com 11x16mm de diâmetro (Fig. 1) com vascularização periférica e central com índices de baixa resistência (Fig. 2).

Sob anestesia local foi feita a exérese completa do tumor.

Histologicamente o tumor era bem circunscrito, envolvido por uma pseudocápsula (Fig.3), constituído por células fusiformes com núcleos alongados, formando feixes interseptados por espessas bandas de colagénio, assumindo aspecto "storiform" (Fig. 4).

Noutras áreas do tumor observavam-se numerosos pequenos vasos, alguns ectasiados, simulando tumor vascular (Fig. 5).

A presença de mitoses atípicas era excepcional e não evidenciava sinais de necrose ou de hemorragia (Fig. 6).

As células tumorais coravam imunologicamente para o CD34 (Fig. 7) e CD99 (Fig. 8).

Após ter sido feito o diagnóstico de tumor fibroso solitário, procedeu-se ao alargamento das margens da cicatriz operatória.



Fig. 1 - Ecografia com doppler: nódulo sólido ecogénico com 11x16mm de diâmetro.



Fig. 2 - Ecografia com doppler: vascularização periférica e central com índices de baixa resistência.

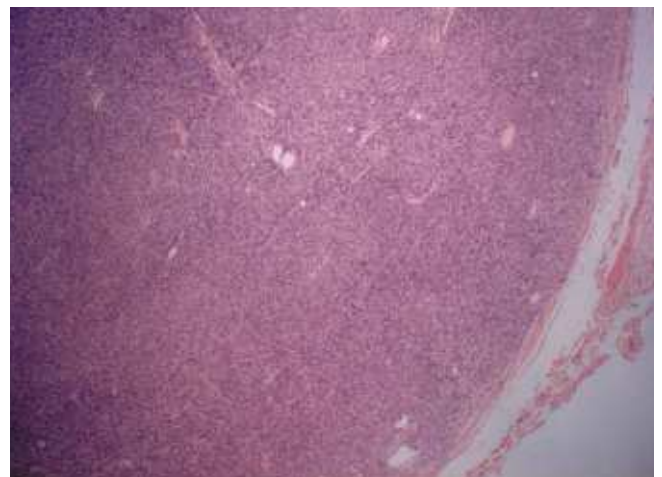


Fig. 3 - Exame histológico do tumor (x40).

A doente permanece clinicamente bem, sem recidiva local e/ou à distância 1 ano após a cirurgia.

DISCUSSÃO

O tumor fibroso solitário (TFS) é um tumor benigno raro com diferenciação fibroblástica e miofibroblástica que se localiza sobretudo ao nível da pleura visceral¹. Foi descrito pela 1ª vez em 1931 como sendo um tumor primário da pleura². Não foi identificada nenhuma associação com a exposição de asbestos ou outro tipo de carcinogénios³. Nos últimos anos têm sido descritas novas localizações extrapleurais tais como mediastino,

Caso Clínico

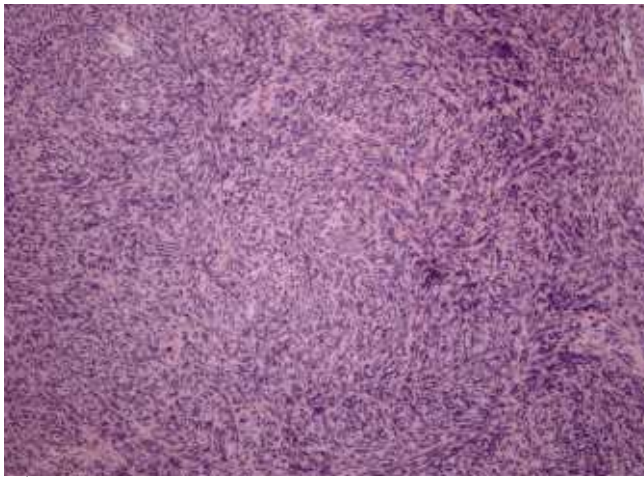


Fig. 4 - Exame histológico do tumor: células fusiformes com núcleos alongados, com aspecto "storiform" (x40).

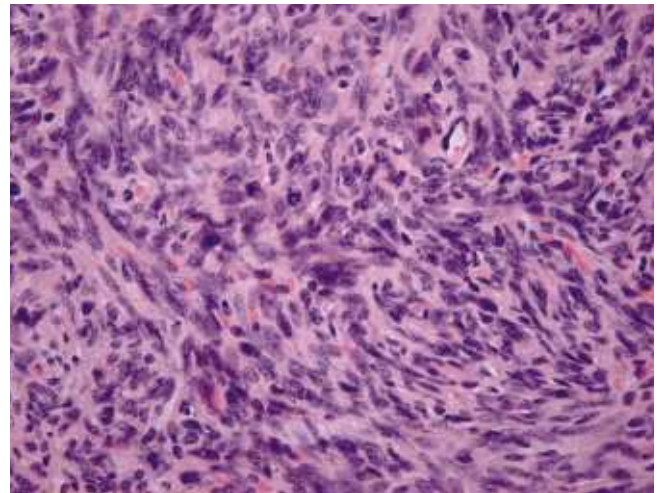


Fig. 6 - Mitoses atípicas, sem sinais de necrose ou de hemorragia (x400).

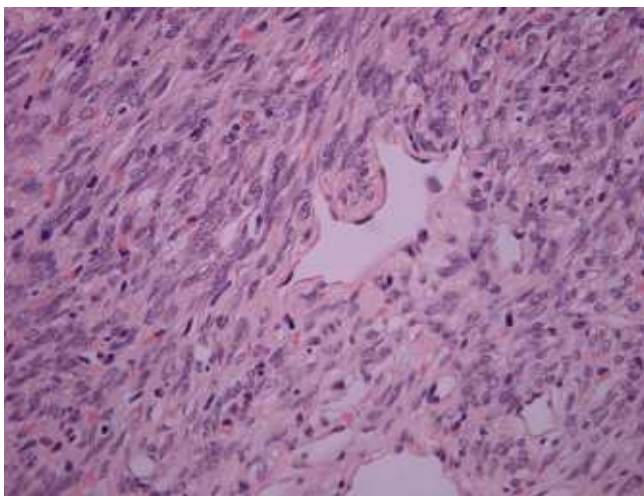


Fig. 5 - Pequenos vasos ectasiados, simulando tumor vascular (x400).

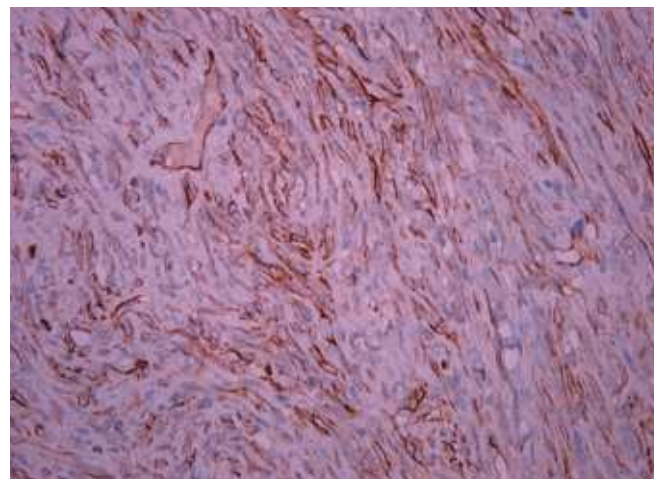


Fig. 7 - Células tumorais marcadas imunologicamente pelo CD34 (x400).

fígado, cavidade nasal, nasofaringe, tiróide, órbita, glândula parotídea, tecidos moles e, mais raramente, em meia dúzia de casos, na pele¹.

Nos casos relatados o TFS da pele foi sempre diagnosticado como se de um quisto epidermóide se tratasse.

Histologicamente é um tumor bem circunscrito, não capsulado e caracteriza-se classicamente pelo designado "padrão-sem-padrão". É constituído por células arredondadas ou fusiformes curtas, interceptadas por espessas bandas de colagénio, alternando zonas hiper celulares com hipocelulares e com áreas muito vas-

cularizadas, podendo assumir qualquer uma das combinações dos seguintes padrões⁴: "storiform", fascicular, "herringbone" e tipo hemangiopericitoma. As mitoses são raras e, quando presentes são, na grande maioria dos casos, típicas.

Atendendo a este variado espectro histológico, o TFS pode simular outras entidades clínico-patológicas, nomeadamente dermatofibroma, dermatofibrossarcoma protuberante, tumores do músculo liso, lipoma de células fusiformes, hemangiopericitoma e miofibroma cutâneo solitário do adulto. O diagnóstico diferencial com dermatofibroma não coloca problemas, pois este é

Caso Clínico

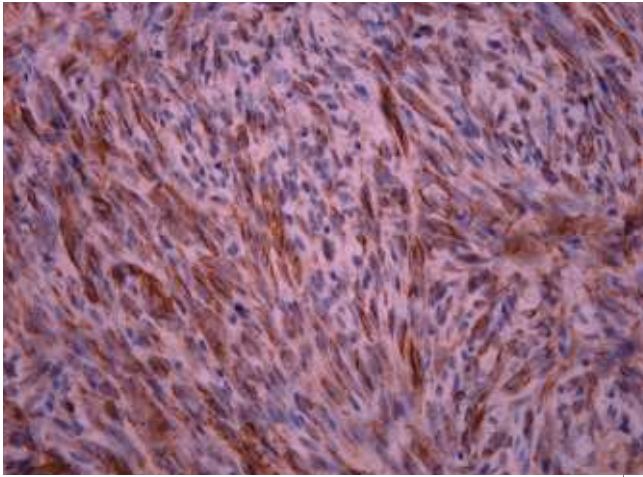


Fig. 8 - Células tumorais marcadas imunologicamente pelo CD99 (x400).

mais frequente, localiza-se predominantemente nos membros inferiores e, histologicamente, a colagenização é mais “delicada” em contraste com a espessa colagenização hialinizada do TFS; na maioria dos casos também se observa certo grau de hiperplasia epidérmica que não ocorre no TFS. O dermatofibrossarcoma protuberante, em contraste com o TFS, tem um aspecto em “favo” com penetração para a derme e hipoderme (é muito infiltrativo), é frequente observarem-se múltiplas figuras mitóticas, não tem os espessos feixes hialinizados de colagénio e é menos vascularizado.

Os tumores do músculo liso e miofibromas cutâneos são excluídos facilmente pelas características histológicas e imunohistoquímicas.

O hemangiopericitoma tem um padrão vascular homogéneo e não possui as espessas bandas de colagénio do TFS.

Relativamente ao lipoma de células fusiformes, este não contém as espessas bandas de colagénio, a vascularização é insignificante e tem mastócitos, células estas que não se observam no TFS.

O miofibroma cutâneo solitário do adulto, tem uma configuração nodular com marcado padrão de hialinização pseudocondróide e cora imunologicamente para a actina, ao contrário do TFS.

Actualmente os marcadores imunohistoquímicos são fundamentais para o correcto diagnóstico e classificação destes tumores. O TFS é tipicamente não imunoreactivo para S-100, queratina, actina, desmina, CD68, colagénio tipo IV e antigénio epitelial da membrana². Estes tumores demonstram características de células mesenquimatosas sem diferenciação mesotelial¹. Estas

células conhecidas por células intersticiais dendríticas têm características “fibroblásticas-like” e são positivas para o CD34, pensando-se que sejam precursores fibroblásticos envolvidos na apresentação de antígenos no tecido conjuntivo¹. Infelizmente a positividade para o CD34 não é específica para esta entidade clínica, pois outros tumores superficiais dos tecidos moles podem evidenciar imunoreactividade para este marcador, como é o caso do dermatofibrossarcoma protuberante, neurofibroma, schwannoma e lipoma de células fusiformes¹. Assim sendo, o marcador CD34 é muito sensível, mas sem especificidade para o TFS. As investigações mais recentes mostraram que a expressão da oncoproteína, *bcl-2*, uma das muitas moléculas que regulam a apoptose, é fortemente expressada no TFS, enquanto que o dermatofibroma e os tumores do músculo liso são negativos para esta oncoproteína. No dermatofibroma protuberante e neurofibroma a expressão do *bcl-2* é variável. Deste modo, a expressão do *bcl-2*, juntamente com a positividade para o CD34, ajudam-nos a fortalecer o diagnóstico de TFS¹. As células do TFS também são positivas para o CD99⁵.

Actualmente não existem critérios histológicos preditivos do prognóstico do tumor, parecendo no entanto que hiperplasticidade com núcleos sobrepostos, número de mitoses, pleomorfismo nuclear e necrose, estejam associados a um comportamento clínico mais agressivo, embora, por si só, não sejam preditivos de recorrência local ou à distância⁶. A maioria tem um comportamento benigno, não havendo referências, até ao momento, de recorrência do TFS da pele. No entanto, para o TFS da pleura, está descrita uma incidência de 10 a 15% de recorrência local e à distância com uma taxa de mortalidade de 4-23%¹, pelo que, perante o diagnóstico desta entidade clínica, se deva efectuar sempre excisão cirúrgica alargada e mantê-los em “follow-up” apertado⁴.

Agradecimentos:

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Eduardo Calonje, que nos ajudou no diagnóstico histopatológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hardisson D, Cuevas-Santos J, Contreras F et al: Solitary fibrous tumor of the skin. *J Am Acad Dermatol* 46: S37-40 (2002).
2. Cowper SE, Kilpatrick T, Proper S et al: Solitary fibrous tumor of the skin. *Am J Dermatopathol* 21: 213-9 (1999).

3. Okamura JM, Barr RJ, Battifora H: Solitary fibrous tumor of the skin. *Am J Dermatopathol* 19: 515-8 (1997).
4. Chang SE, Bae GY, Choi JH et al: Cutaneous solitary fibrous tumour with myxoid stroma. *Br J Dermatol* 147: 1267-9 (2002).
5. Mahmood MN, Salama ME, Chaffins M et al: Solitary sclerotic fibroma of skin: a possible link with pleomorphic fibroma with immunophenotypic expression for O13 (CD99) and CD34. *J Cutan Pathol* 30: 631-6 (2003).
6. Vallat-Decouvelaere AV, Dry SM, Fletcher CDM: Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extrathoracic locations: evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. *Am J Surg Pathol* 22: 1501-11 (1998).

DOENÇA DOS NÓDULOS DOS MUNGIDORES

Daniela Cunha¹, Cândida Fernandes¹, Ana Afonso², Jorge Cardoso¹
Serviços de ¹Dermatovenereologia e ²Anatomia Patológica, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO - Os autores apresentam o caso de um doente de 53 anos de idade, empresário agrícola, observado por placa túmida localizado no dorso do punho direito, sem sintomatologia associada, com uma semana de evolução. Tratava-se de um doente com contacto frequente com cerca de 1000 animais bovinos, alguns dos quais com lesões papulares a nível das úberes. O exame histopatológico de biópsia incisional da lesão foi consistente com o diagnóstico de doença dos mungidores. Este diagnóstico foi favorecido pela epidemiologia do doente. Em cerca de 4 semanas observou-se regressão da dermatose, sem necessidade de introdução de qualquer terapêutica específica.

A doença dos nódulos dos mungidores é uma zoonose provocada pelo vírus pseudocowpox ou paravaccinia, pertencente à família Poxvirus. Nos animais a doença afecta a mucosa oral dos bezerros e as úberes das vacas, afectando os humanos fundamentalmente pelo contacto directo com as lesões dos animais; assim, a dermatose é observada com maior frequência a nível das mãos ou braços. A doença dos nódulos dos mungidores é uma patologia ocupacional com distribuição mundial que clinicamente se caracteriza por uma doença localizada, benigna e autolimitada.

O diagnóstico diferencial com a doença de Orf e a forma cutânea da estomatite aftosa bovina no Homem deve ser considerado, na medida em que se caracterizam por idêntico quadro clínico e histopatologia. A chave do diagnóstico desta patologia reside na recolha detalhada dos dados epidemiológicos.

PALAVRAS-CHAVE - Paravaccinia; Poxvirus; Doença dos nódulos dos mungidores; Zoonose.

MILKER'S NODULES

ABSTRACT - The authors report the case of a 53 year-old man, farmer, observed for an oedematous plaque on the dorsal aspect of his right wrist, with no other associated complaints, developing since the preceding week. The patient had frequent contact with cattle (around 1000 animals) and he reported some of them had papular lesion on their teats. A skin biopsy was made and the histopathological examination was consistent with the diagnosis of Milker's nodule. This diagnosis was also supported by patient's epidemiological data. Four weeks latter the dermatosis regressed without any specific treatment.

Milker's nodule is zoonosis caused by the pseudocowpox or paravaccinia virus, belonging to the Poxvirus family. Animal's disease typically affects calves mouths and cow teats and human's infection is contracted mainly through direct contact with lesions on animals; therefore the dermatosis is usually seen over their hands or arms. Milker's nodule is an occupational disease worldwide distributed, clinically characterized by a localized, benign and self-limited disease.

Differential diagnosis with Orf disease and the cutaneous form of bovine papular stomatitis in man must be considered since clinical picture and histopathology are identical. A detailed epidemiologic history is the clue for the diagnosis.

KEY-WORDS - Paravaccinia; Poxvirus; Milker's nodule; Zoonosis.

Correspondência:

Dr.ª Daniela Cunha
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º8
1069-166 Lisboa
Tel/Fax: 217924274

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A doença dos nódulos dos mungidores é uma zoonose mundialmente distribuída^{1,2} que clinicamente se traduz por uma dermatose circunscrita, benigna e autolimitada³.

A infecção, provocada pelo vírus *pseudocowpox* ou *paravaccinia*, é endémica entre o gado bovino³, infectando habitualmente as úberes das vacas e a mucosa oral dos bezerros. O contágio humano resulta do contacto directo com as lesões dos animais ou do manuseamento de utensílios infectados pelas mesmas, razão pela qual a dermatose se localiza preferencialmente nas extremidades distais dos membros superiores^{2,4}. As lesões habitualmente resolvem de forma espontânea em 4 a 6 semanas^{3,5,6}, não sendo necessária qualquer terapêutica específica¹⁻³.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, de 53 anos de idade, empresário agrícola, observado por placa túmida localizada no dorso do punho direito. O doente referia o aparecimento de uma pápula eritematosa, uma semana antes, sem erosão, descamação, prurido, dor ou outra sintomatologia local, que posteriormente sofreu aumento progressivo de dimensões e adquiriu cor eritematoviolácea, com escassa exsudação serosa central. Negava febre, astenia, anorexia, traumatismo local ou outra lesão precedendo o início da dermatose, bem como episódios prévios de idênticas características.

Clinicamente a dermatose caracterizava-se (Fig. 1) por uma placa túmida localizada na superfície de flexão do punho direito, ovalada, com 4,0x3,0 cm, de bordos eritematosos regulares e bem definido e superfície eritematoviolácea centrada por área de descolamento dermoepidérmico com escassa exsudação serosa. Não se observavam alterações em localização perilesional, cordão linfangítico, adenomegalias regionais nem edema do membro envolvido. O restante exame objectivo era normal.

Do ponto de vista epidemiológico salientava-se a residência em área rural (Alenquer) e o contacto frequente com gado bovino uma vez que era proprietário de aproximadamente 1000 animais. O doente recordava que algumas das vacas tinham lesões papulares a nível das úberes.

A avaliação analítica complementar incluiu hemograma com plaquetas, função renal e hepática, parâme-



Fig. 1 - Placa túmida observada na superfície de flexão do punho direito, com 4,0x3,0 cm de maiores eixos.

tros inflamatórios, VDRL e serologias virais (hepatites B e C, VIH1 e 2), não se tendo identificado alterações relativamente aos parâmetros de normalidade.

O exame histopatológico de biópsia incisional da lesão (Fig. 2) revelou presença de vacuolização das células das camadas superficiais do estrato espinhoso da epiderme, necrose focal da epiderme e infiltração inflamatória intensa de mono e polimorfonucleadas. Estes achados histológicos eram consistentes com os diagnósticos de nódulo dos mungidores e de doença de Orf.

Valorizando o contexto epidemiológico do doente, assumiu-se o diagnóstico de doença do mungidor.

Não foi instituída terapêutica específica, tendo-se recomendado apenas a aplicação tópica de ácido fusídico a 0,25% durante a fase de erosão cutânea.

No decurso das 4 semanas seguintes observou-se progressiva regressão da dermatose com evolução para mancha violácea/acastanhada residual (Fig. 3), sem qualquer sintomatologia associada.

O doente foi seguido em consulta durante um ano, não se tendo registado recidivas nem aparecimento de novas lesões.

DISCUSSÃO

Descrita pela primeira vez no final do século XVIII³, a doença dos nódulos dos mungidores foi sofrendo frequentes modificações na sua designação e classificação à medida que o desenvolvimento técnico foi conduzindo a uma melhor caracterização do agente etiológico.

O vírus *pseudocowpox*, também designado por

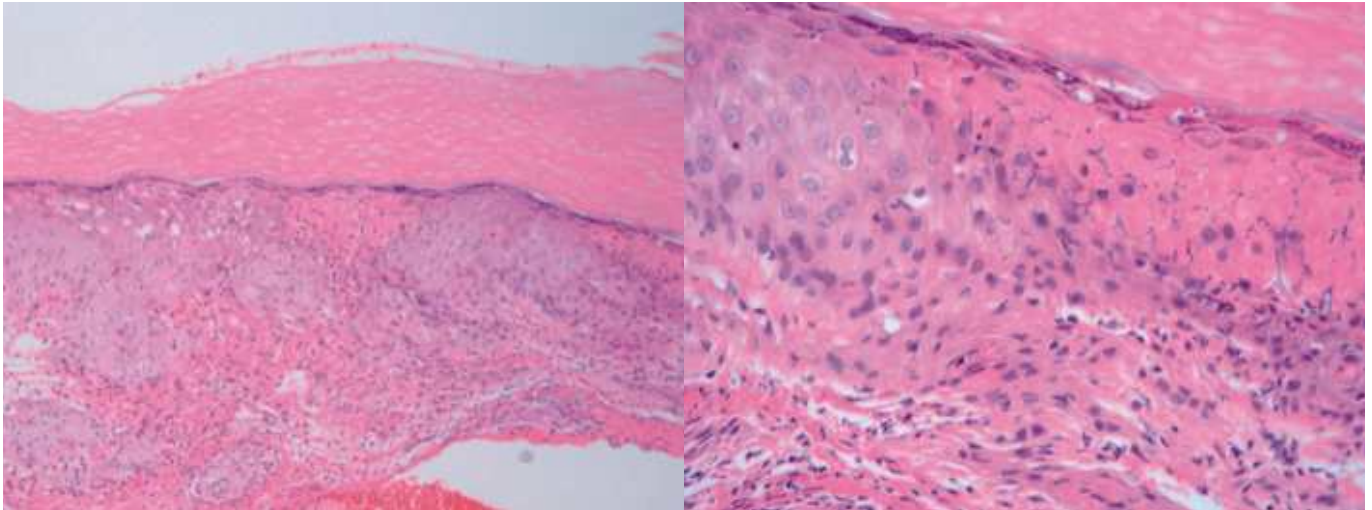


Fig. 2 - Microscopia óptica (100x e 400x, H&E): observa-se vacuolização, inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas e necrose epidérmica.



Fig. 3 - Lesão residual observada 4 semanas mais tarde.

paravaccinia, pertence ao género *Parapox* da família dos *Poxvirus*. Esta família engloba vários agentes patogénicos para o Homem, entre os quais se destacam, no género *Parapox*, o vírus Orf e o da estomatite aftosa dos bovinos (além do *pseudocowpox*), no género *Orthopox*, o vírus da varíola e o *cowpox* e, no género *Molluscipoxvirus*, o vírus do molusco contagioso². Os *Poxvirus* constituem uma família de vírus de DNA de dupla cadeia, com potencial infeccioso em seres humanos e noutros animais, sendo alguns deles responsáveis por zoonoses². Estes agentes multiplicam-se no interior do citoplasma das células, originando os achados observados em microscopia óptica: vacuolização citoplasmática

e consequente vesiculação intraepidérmica; inclusões intracitoplasmáticas e, por vezes, intranucleares^{2,3}.

Do ponto de vista epidemiológico, a doença dos nódulos dos mungidores é uma patologia ocupacional, sem predomínio geográfico ou de sexo. Esta dermatose afecta fundamentalmente indivíduos com contacto recente com animais infectados (trabalhadores recentes, estudantes de veterinária), o que poderá ser justificado pelo facto de a infecção conferir imunidade persistente^{3,6,7}. Não se regista, no entanto, imunidade cruzada com outros *Poxvirus* como a varíola⁴.

Clinicamente é mais frequente a existência de uma lesão isolada, embora possam ser múltiplas. São localizadas preferencialmente nos membros superiores e cursam sem prurido, dor ou outras queixas locais. Classicamente descreve-se a evolução da dermatose em seis estádios sequenciais: lesão maculopapular, lesão em alvo, nódulo com drenagem serosa, em fase regenerativa, papilomatosa e em regressão. Cada uma destas fases tem uma duração aproximada de 6 dias, resolvendo espontaneamente em 4 a 6 semanas¹⁻³. Ainda que raramente, pode ocorrer sobreinfecção local, com adenomegalias loco-regionais, cordão de linfangite ou febre¹⁻³.

A abordagem terapêutica assenta fundamentalmente em medidas profiláticas da sobreinfecção bacteriana, pelo que alguns autores defendem a utilização de antibióticos em formulação tópica^{1,2}. Não se preconiza, no entanto, qualquer terapêutica específica.

A histopatologia das lesões é típica mas não patognomónica, caracterizando-se pela vacuolização e

Caso Clínico

balonização do citoplasma das células epidérmicas, inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas e por vezes intranucleares, necrose epidérmica e infiltrado linfocitário da derme^{2,3}. Estes achados histopatológicos são indistinguíveis dos observados na doença de Orf. A microscopia electrónica pode ser efectuada a partir de material de biópsia cutânea ou de escamas de pele, no entanto, apesar de útil na identificação de partículas virais, não permite o diagnóstico diferencial entre as infecções por *pseudocowpox*, Orf e vírus da estomatite aftosa dos bovinos^{2,3}. Na verdade, estas duas infecções são as mais importantes no diagnóstico diferencial da doença dos nódulos do mungidor, na medida em que habitualmente são clínica e histologicamente indistinguíveis. A cultura do vírus pode constituir um contributo adicional ao diagnóstico, sendo no entanto um método de acessibilidade limitada^{1,6}. No diagnóstico diferencial importa ainda considerar o carbúnculo, a tuberculose cutânea (inoculação primária), a infecção por *Mycobacterium marinum* ou outras Micobactérias atípicas, a esporotricose e o granuloma piogénico^{3,6}.

A infecção pelo vírus *pseudocowpox* é actualmente pouco frequente nos países Europeus, em particular nas áreas metropolitanas⁴. A generalidade dos doentes tem exposição ocupacional^{2,4}, sendo por isso mais frequentemente observada entre ordenhadores, veterinários e empregados de talho. Como se referiu, a dermatose pode ser clinicamente idêntica à observada na doença de Orf, na forma cutânea da estomatite papular bovina no homem ou na infecção por *Mycobacterium marinum*, devendo ser diferenciada destas infecções também observadas como dermatoses ocupacionais. Assim, a recolha detalhada da história epidemiológica do doente

e a identificação precisa dos animais em contacto com o doente é fundamental no estabelecimento do diagnóstico definitivo, podendo mesmo obviar à realização de técnica complexas, morosas e dispendiosas de estudo complementar, como a microscopia electrónica ou a cultura do vírus.

BIBLIOGRAFIA

1. Werchniak Andrew E, Herfort Oliver P, Farrell Thomas J, Connolly Katherine S, Baughman Richard D: Milker's nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol* 49(5): 910-1 (2003).
2. Diven DG: An overview of poxviruses. *J Am Acad Dermatol* 44(1): 1-16 (2001).
3. Cole WC, Tinkle LL: Milker's Nodules. <http://www.emedicine.com/DERM/topic268.htm>.
4. *Br Med J* 4(5575): 3089 (1967).
5. Nobre G: Viroses. In Esteves JA, Baptista AP, Rodrigo FG, Gomes MAM, *Dermatologia*, 2ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian, 1992, pp 1253-1291.
6. Lowry DR. In Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, *Fitpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6ª ed., McGrawHill, 2003, pp 2117-2119.
7. Schatzmayr H, Lemos E, Mazur C, Schubach A, Majerowicz S, Rozental T, Schubach T, Bustamante M, Barth O: Detection of Poxvirus in Cattle Associated with Human Cases in the State of Rio de Janeiro: Preliminary Report. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95(5): 625-7 (2000).

Bolsas e Prémios Atribuídos

BOLSA PARA ESTÁGIOS FORMATIVOS NO PAÍS (2007)

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

- **Marta Almeida Pereira**

Estágio no Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa
1 de Abril a 30 de Junho de 2007

BOLSA SÁ PENELLA (2007)

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

- **“A case of primary cutaneous CD-30-positive large cell lymphoma presenting as leg ulcers”
(Comunicação oral)**

Marisa André

21st World Congress of Dermatology

Buenos Aires, Argentina, 30 de Setembro a 5 de Outubro de 2007

- **“Imipenem - Cilastatin versus Clindamycin for the treatment of hospitalized patients with moderate to complicated lower limb cellulitis: A randomized prospective study”
(Comunicação oral)**

Carolina Gouveia

21st World Congress of Dermatology

Buenos Aires, Argentina, 30 de Setembro a 5 de Outubro de 2007

NOTÍCIAS

VI CONCURSO DE FOTOGRAFIAS URIAGE “ESTAÇÕES DE CAMINHOS DE FERRO”

Da Dr.ª. Teresa Figueiredo, Directora Técnica do Laboratório Saninter, recebemos o pedido de divulgação do “VI Concurso de Fotografias URIAGE”.

A Saninter, representante em Portugal dos Laboratórios Dermatológicos URIAGE e Laboratórios Dermatológicos BAILLEUL/BIORGA tem o enorme prazer de o(a) informar que das Fotografias recebidas a concurso, dos Dermatologistas, a fotografia da Dr.ª Isabel Viana foi a mais votada. Aproveitamos para a felicitar!

As restantes fotografias vencedoras que vão constar no Calendário de Colecção URIAGE 2008 pertencem a Dr.ª Orieta Duarte, Dr.ª Cecília Moura, Dr.ª Constança Bentes, Dr. Feliciano Guimarães, Prof. Dr. Osvaldo Correia, Dr. Baptista Rodrigues, Dr.ª Felicidade Trindade e Dr.ª Ana Pinheiro.

Este Concurso foi efectuado no passado dia 21 de Setembro no Hotel Real Palácio em Lisboa.

Todas as fotografias participantes merecem os nossos PARABÉNS!



*Foto da Dr.ª. Isabel Viana
“Abrir a porta à aventura...” Sines, Verão 2007*

ACTAS DAS ASSEMBLEIAS GERAIS DA SPDV

Acta nº 269

Aos 27 dias do mês de Abril de 2007, reuniu no Hotel dos Templários em Tomar a Assembleia Geral Ordinária da SPDV, com a seguinte ordem de trabalhos:

1. Leitura e Aprovação da Acta n.º 267.
2. Apreciação e votação dos Relatórios de Actividades e de Contas de 2006.
3. Cumprimentos dos Novos Corpos Gerentes da SPDV e informações da Direcção da SPDV referentes ao funcionamento da Sociedade no corrente ano.
4. Apreciação e votação do Plano de Acção e o Orçamento para 2007.
5. Apreciação de regulamento para atribuição dos patrocínios da SPDV.
6. Discussão da proposta de afiliação à EADV.
7. Admissão de novos membros.
8. Outros assuntos.

A Dr.ª Esmeralda Vale deu início ao **primeiro ponto**, procedendo à leitura da acta n.º 267. Esta foi submetida a votação, tendo sido aprovada por unanimidade, com uma emenda proposta pela Dr.ª Gabriela Marques Pinto, que esclareceu que de acordo com o artigo 19º dos estatutos, o relatório de actividades do ano de 2005 foi elaborado pela Secretária Geral e não pelo Presidente da SPDV.

Passou-se ao **segundo ponto**, com a apresentação pela Dr.ª Gabriela Marques Pinto do Relatório de Actividades de 2006, do qual salientou os seguintes pontos:

- Organização de 2 reuniões. A primeira, o IX Congresso Nacional, que teve lugar no Porto de 5 a 7 de Maio, no qual decorreram 4 conferências, 5 simpósios temáticos, 4 simpósios satélites organizados pela indústria, uma sessão interactiva de casos clínicos, sessões de *posters* seleccionados, sessões sobre “o que há de novo”, 31 comunicações, 40 casos clínicos e 49 *posters*. A segunda, a Reunião do Sul, realizada em Lisboa, nos dias 24 e 25 de Novembro, incluiu um simpósio organizado pelo Grupo Português de Dermatologia Cosmética e Estética.

- Atribuição de 6 bolsas Cabral Ascensão, 28 bolsas Sá Penella e 8 bolsas SPDV-EADV. Atribuição dos prémios Reunião da SPDV para os melhores casos clínicos e comunicações das 2 reuniões de 2006.

Atribuição do prémio Bernardino António Gomes para o melhor artigo e melhor caso clínico publicados na revista da SPDV.

- Publicação regular da revista *Trabalhos da SPDV*.
- Realização de 3 Assembleias Gerais, uma ordinária, uma extraordinária e outra eleitoral, na qual foram eleitos os presentes corpos gerentes da SPDV.
 - Tentativa de implementação de um protocolo de colaboração com os diferentes grupos especializados da SPDV e criação de um regulamento geral dos grupos, que se encontra na fase final de redacção.
 - Manutenção da assinatura *online* de 3 revistas de dermatologia.
 - Manutenção da actividade do *site* da SPDV na *internet*.
 - Actualização da base de dados dos membros da Sociedade e emissão dos cartões e diplomas de membro.
 - Manutenção da colaboração com a empresa de comunicação e do contrato com o contabilista, encontrando-se a situação contabilista e fiscal regularizada no final de 2006.

Submetido a votação, o Relatório de Actividades de 2006 foi aprovado por unanimidade.

Ainda dentro do segundo ponto, a Dr.ª Cecília Moura apresentou resumidamente o Relatório de Contas, salientando que a situação contabilista está perfeitamente controlada pelo actual contabilista.

Destacou o lucro obtido nas 2 reuniões de 2006, que no total foi de cerca de 87.000€, apesar das diversas despesas inerentes à sua realização, que esquematizou num quadro. Relembrou que a revista continua a dar lucro, com um total de cerca de 39.000€ em 2006.

Referiu que foram pagos cerca de 36.000€ em bolsas e 15.600€ em prémios, valores diferentes dos que constam no Relatório de Contas, com a justificação de que por vezes os prémios só são pagos numa data posterior, nomeadamente após publicação na revista. A compensação financeira destes prémios não consta nas contas de 2006, uma vez que a empresa patrocinadora só procedeu ao respectivo pagamento em 2007.

Mostrou resultados globais para o ano de 2006 com um saldo positivo de cerca 70.000€, que corresponde ao movimento económico, diferente do constante no Relatório de Contas, que se refere ao saldo real contabilístico.

Durante o período de discussão, o Dr. Labareda pretendeu saber que despesas estariam englobadas no

ponto “outras despesas” apresentado no quadro correspondente às despesas relativas à realização das reuniões. A Dr.^a Cecília Moura explicou que neste ponto são englobadas diversas despesas inerentes à logística da organização, das quais destacou alguns exemplos.

Por proposta do Presidente da Mesa da Assembleia Geral foram submetidas a votação as contas reais, constantes do Relatório de Contas oficial, tendo sido aprovadas por unanimidade.

Seguiu-se o **terceiro ponto**, cabendo ao Prof. Marques Gomes apresentar os cumprimentos dos Novos Corpos Gerentes da SPDV aos sócios e informá-los sobre o funcionamento da Sociedade no corrente ano.

Após a apresentação dos cumprimentos, destacou a ajuda da anterior Direcção da SPDV, que mostrou disponibilidade para esclarecer quaisquer dúvidas e fornecer todas as informações essenciais.

Posteriormente, passou ao **quarto ponto**, resumindo as actividades da actual Direcção da SPDV desde o seu início de funções e salientando alguns aspectos do plano de acção e orçamento para 2007:

- Foi analisada a situação em que se encontra a Sociedade, em particular no que diz respeito ao secretariado da Mundiconvenius. A propósito desta análise, referiu que foram adoptadas mudanças no relacionamento com a Mundiconvenius, clarificando que as funções desta empresa são as de secretariado da Direcção da Sociedade, cabendo à Direcção o contacto com os sócios e outras entidades. Como exemplo ilustrativo invocou a retirada da palavra Mundiconvenius do papel de carta da SPDV. Foram pedidos cadernos de encargos a 5 empresas para estudar outras alternativas para o secretariado e organização de reuniões. Destas, apenas 2 responderam e com orçamentos com valores muito elevados face aos praticados pela Mundiconvenius. Consequentemente, a posição da Direcção é assinar contrato por mais um ano com esta empresa, mas mantendo a ideia de vir a ter uma sede própria.

- Foram realizadas reuniões com a maiorias dos laboratórios, que tiveram como efeitos práticos um aumento de 10% do prémio Reunião da SPDV para as melhores comunicações e casos clínicos, aumento de 8 para 10 médicos patrocinados pela bolsa SPDV-EADV e patrocínio parcial para a bolsa Cabral Ascensão, anteriormente totalmente financiada com fundos da SPDV.

- Quanto à organização de reuniões, para além da presente, está programada a Reunião do Norte da SPDV e o Forum do Interno. A propósito do último, será enviado um inquérito sobre o Internato a todos os Internos de Dermatologia e possivelmente aos especia-

listas com 1 ano de especialidade, que posteriormente será avaliado por um painel que integra membros do Colégio da Especialidade. O Forum do Interno terá, igualmente, uma actividade formativa subordinada ao tema as toxidermias e conferencias apresentadas por 2 convidados. O primeiro será o Dr. Manuel Delgado, Presidente da Associação dos Administradores Hospitalares, que falará sobre “O médico e gestão”. O segundo será uma figura destacada da Administração do Grupo Mello-Saúde, que abordará as “perspectivas para a Dermatologia no futuro da clínica privada”.

- No que diz respeito ao *site* da Sociedade está a ser estudada a possibilidade do aumento do número de revistas disponíveis *online*. Foi ainda lembrada a importância de responder à carta que perguntava se os sócios estariam interessados em receber a correspondência por via electrónica.

Durante o período de discussão que se seguiu, a Dr.^a Manuela Selores pretendeu saber porque foi escolhido o responsável do Grupo Mello-Saúde e porque está apenas um grupo económico representado no Forum do Interno. O Prof. Marques Gomes esclareceu que a escolha se deveu apenas ao interesse da conferência do convidado e à disponibilidade do mesmo, não cabendo neste evento a realização de um painel muito mais alargado.

O Plano de Acção e Orçamento para 2007 foi submetido a votação, tendo sido aprovado por unanimidade.

De seguida, iniciou-se o **quinto ponto**, com a apreciação de uma proposta de Regulamento para Concessão do Patrocínio Científico da SPDV, apresentada aos sócios sob a forma escrita no início da Assembleia Geral. O Prof. Marques Gomes defendeu a sua pertinência, dados os constantes pedidos de patrocínio científico solicitados pelas mais diversas entidades. Explicou que esta proposta não foi apresentada mais cedo aos sócios, uma vez que terá sido concluída em reunião da Direcção da SPDV na presente data. Contudo, manifestou que, se tivesse sido possível, teria gostado de auscultar a opinião das direcções dos diferentes grupos, especialmente no que diz respeito à redacção do último ponto, que defende que o patrocínio concedido pelas Secções Especializadas da SPDV deverá igualmente obter a concordância da Direcção.

A Dr.^a Gabriela Marques Pinto contestou o ponto 6 da proposta, que se refere à publicação na revista da SPDV de artigos ou resumos de trabalhos apresentados em reuniões patrocinadas. Defende que, como Editora da revista, a dificuldade que por vezes existe na separação de interesses científicos dos puramente comerciais, e

julgo que deverão ser apenas publicados trabalhos de membros.

Ainda ao abrigo do presente ponto, a Direcção da SPDV foi questionada pela Dr.ª Isabel Antunes quanto à sua posição perante o eventual uso abusivo do apoio de dermatologistas em anúncios publicitários. O Prof. Marques Gomes referiu que o regulamento proposto poderá ser útil em algumas destas situações, sobretudo no que se refere ao uso do nome e do logotipo da SPDV, embora a conduta individual de cada dermatologista seja de sua própria responsabilidade.

Por proposta de diversos sócios, o presente documento não foi submetido a aprovação definitiva, embora o sentimento geral da Assembleia não mostrasse oposição. Foi decidido que a proposta de regulamento fosse enviada a todos os sócios para uma apreciação mais aprofundada e uma posterior votação numa futura Assembleia.

O Prof. Marques Gomes continuou então com o **sexto ponto**, que versava a proposta de afiliação à EADV. Esclareceu que a Direcção foi contactada pelo Prof. Gianetti, Presidente da EADV, que propôs a possibilidade dos sócios da SPDV, mediante o pagamento de uma quota anual de 20€, passarem a sócios da EADV, embora sem alguns direitos, nomeadamente de voto. Esta proposta encontra-se ainda em fase precoce de negociação, pelo que foi apresentada apenas a título de informação. Adicionalmente, informou que existe a possibilidade de obter apoio da actual direcção da EADV para uma eventual candidatura à realização do Congresso da EADV novamente em Portugal.

O Dr. António Picoto defendeu que os membros da EADV que entrarem através de um grupo de uma sociedade têm os mesmos direitos que os membros individuais, com a excepção de não poderem ser eleitos para os cargos do comité executivo e de não poderem votar na Assembleia, estando ressalvado o direito individual de não adesão. Saliu ainda que o reduzido número de membros da EADV enfraquece o seu poder negocial.

O Dr. Pinto Soares passou ao **sétimo ponto**, com a proposta de admissão de 12 novos membros efectivos:

- David Serra Fernandes dos Hospitais da Universidade de Coimbra, proposto pelo Prof. Américo Figueiredo e Dr.ª Margarida Gonçalves.

- Felicidade Louza Santiago dos Hospitais da Universidade de Coimbra, proposta pelo Prof. Américo Figueiredo e Dr.ª Margarida Gonçalves.

- Ana Paula Maio Gouveia do Hospital de Curry Cabral, proposta pelas Dr.ªs Raquel Vieira e Gabriela Marques Pinto.

- Rodrigo José Aurélio Carvalho do Hospital

Distrital de Faro, proposto pelos Drs. Vitor Neto e Pedro Viegas.

- Marisa Isabel Carpinteiro André de Seabra e Sousa do Hospital de Santa Maria, proposta pelos Drs. João Pignatelli e Carolina Gouveia.

- Ana de Jesus Fraga do Hospital de Santa Maria, proposta pelos Drs. João Pignatelli e Carolina Gouveia.

- João José Goulão Dinis do Hospital Garcia d'Orta, proposto pelos Drs. Menezes Brandão e Pedro Serrano.

- Tiago da Costa Ferreira Torres do Hospital Geral de Santo António, proposto pelas Dr.ªs Manuela Selores e Glória Velho.

- Filipe da Encarnação Roque Diamantino do Hospital de Santo António dos Capuchos, proposto pelos Drs. Pinto Soares e Ana Fidalgo.

- Rubina Filipe Ascensão Alves do Hospital Central do Funchal, proposta pela Dr.ª Anabela Faria e pelo Dr. Jorge Marote,

- Joana Maria Botelho Gomes do Hospital de São Marcos, proposta pelos Drs. Maria da Luz Duarte e José Carlos Fernandes.

- Maria João Marques Cruz do Hospital de São João, proposta pelos Drs. Paulo Santos e Sofia Magina.

Todos os membros propostos foram aprovados por unanimidade.

Finalmente, deu-se início ao **oitavo e último ponto** outros assuntos:

- A Dr.ª Cecília Moura informou que a UEMS iniciará este ano um exame anual, publicitado no jornal da EADV de Abril, a realizar de 24 a 26 de Agosto em Frankfurt, destinado a internos ou especialistas recentes, sendo necessária uma pré-inscrição e o pagamento de 550€. Informou ainda que se realiza um exame semelhante de Dermatopatologia, que decorrerá na mesma cidade a 8 de Dezembro. O Dr. Azenha acrescentou que o objectivo que presidiu à criação do primeiro era a avaliação de médicos de fora do espaço europeu que quisessem exercer a especialidade na Europa.

- O Dr. Osvaldo Correia informou que vai decorrer no dia 23 de Maio uma conferência de imprensa para o anúncio do dia do Euromelanoma, onde serão igualmente divulgadas algumas acções que irão decorrer no Verão, nomeadamente uma acção simbólica de praias, que irá decorrer no dia 14 de Julho em Vila-moura. Solicitou o apoio de todos os colegas disponíveis para participar nesta, assim como noutras acções promovidas pela Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo, publicitadas no respectivo site. Finalmente, incentivou a notificação dos casos de cancro cutâneo.

- O Dr. Abel Amaro informou que o dia do Euromelanoma decorrerá no dia 4 de Junho. Defendeu a importância desta iniciativa de prevenção secundária como complemento da prevenção primária e esclareceu que não se opõe à participação de instituições privadas.

Terminada a ordem de trabalhos e não havendo outros assuntos a tratar o Presidente da Mesa deu a Assembleia por encerrada.

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas
Secretário da Mesa da Assembleia Geral

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Adozinda Maria Teixeira Orfão
Rua de Pereiró, nº 213
4460-083 Guifões

Alberto Joaquim Vieira Mota
Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20, Hab C-7
4100-286 Porto

Alexandra Maria Santa Marta Janeiro Vitória
Estrada da Arruda, Lote IMA, 1º
2615-042 Alverca do Ribatejo
3030 Coimbra

Amélia Conceição da Cunha
Av. Salvador Allende nº 1155 R/C Esq.
Maputo Moçambique

Américo Manuel Costa Figueiredo
Rua. Infanta D. Maria, Lote 38 - B - 3º Esq
3030-330 Coimbra

Ana Afonso
Rua Cidade Cabinda, 30 - 6.º Dto
1800 - 080 Lisboa

Ana Catarina Correia Reis Vilarinho
Rua Cândido Oliveira, 134, 8º Dtº
4715-012 Braga

Ana Cristina Brandão Nogueira
Travessa Labriosque, 3
4705 - 629 Sequeira-Braga

Ana da Conceição Rodrigues Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7ºA
2750-384 Cascais

Ana Daniela Casimiro Cunha
Rua Bernardo Costa, 90 - 3.º Esq
2775 - 809 Carcavelos

Ana de Jesus Fraga
Azinhaga da Cidade, 30 - 1.º A
1750 - 063 Lisboa

Ana Filipa Duarte da Silva
Travessa de Pereira, nº 131,
4765-051 Bairro

Ana Isabel Duarte Moreira
Rua Altino Coelho, 500 - 2.º Esq
4470 - 233 Vermoim - Maia

Ana Isabel Pina Clemente Fidalgo
Rua Prof. João Barreira, 2 - 6A
1600 - 636 Lisboa

Ana Margarida Gavião Nogueira Cabral Pinto
Av. Roma, 61, 6º Esq.
1700-342 Lisboa

Ana Margarida Milheiro Martins de Barros
Rua Camões, Nº 527, Hab. 1-2
4000 - 147 Porto

Ana Margarida Robalo Cordeiro
Rua Feliciano Castilho, Lote 5 - 6ºA
3030-325 Coimbra

Ana Maria Barata Feio Pereira Terrahe
Av. da República, 26 - 1º Esq.
2700-710 Amadora

Ana Maria Calisto
Alameda Professor Hernâni Monteiro -
Serv. Dermatologia
4200 - 319 Porto

Ana Maria Calistru
R. D. Miguel 511
4515-124 Foz de Sousa

Ana Maria de Lemos Dinis
Urbanização Quinta das Palmeiras, P. 5 , R/CA
8500-775 Portimão

Ana Maria Macedo Ferreira
Rua António Patrício, nº 14, 1º Esq.
1700-049 Lisboa

Ana Maria Moreno (Varela dos Santos)
Rua Edmundo Bettencourt nº 25 - 3º Dto.
3000-606 Coimbra

Ana Maria Nunes Simões de Vasconcelos
Rua Jorge Castilho, 2 - 3º Dtº
1900-272 Lisboa

Ana Maria Quental Coutinho M. Vasconcelos
Rua Dr. Jacinto Soares de Albergaria, 33
9500 Ponta Delgada - São Miguel Açores

Ana Maria Severino Rodrigues
Largo Padre Américo nº10, 4º A Massamá
2745-712 Queluz

Ana Paula de Moura Marinho da Cunha
Avenida Fernão de Magalhães, 1050 - 3º Dto
4350-155 Porto

Ana Paula do Amaral Alves Franco
Rua Camilo Castelo Branco, 23 - 1º
2675 - 314 Odivelas

Ana Paula Ferreira Alves Pereira
Largo de São Sebastião da Pedreira, nº9-4º C
1050 Lisboa

Ana Paula M. Dias

Ana Paula Maio Gouveia
R. Um à Rua Direita de palma, n.º 8 - 6.º A
1600 Lisboa

Ana Paula Marques Pereira da Silva Vieira de
Jesus
Largo S. João da Ponte, nº 63 - 2º Esq
4715-049 Braga

Ana Paula Quirino Cabrita dos Santos Costa
Tovim Monteiro
Rua Prof. Rui Fernandes Martins, Lote C -
Tavarede
Apartado 1007 / 3081-501 Figueira da Foz

Anabela Maria de Olim Perestrelo Fernandes
Faria
Caminho dos Saltos, 90
1050-211 Funchal

Anabela Pereira dos Santos Martins de Almeida
Rua dos Escritores, 7 - 6º C
2685 Portela

Andréa da Rocha Gomes Martins
R. Manuel Ferreira, nº 16, Cave A, Alto de Sta.
Catarina
2795-228 Linda-a Velha

Angela Maria Rodrigues Piedade
Avenida Infante Santo, 50 - 9º Dto
1350 Lisboa

Ângelo Acílio M. da Silva Azenha
Quinta do Arco, Lote 1 - Tenões
4715 - 357 Braga

Ângelo de Lima Bastos
Rua do Município, Lote B 2 - 3º Dto
2400-138 Leiria

António Augusto Guerra Massa
Rua Martim Moniz, 1004
4100-331 Porto

António Campos Felino de Almeida
Rua Dr. Pedro Homem de Mello, 409 - 3º Esq
4150-600 Porto

António Carreira Poças
Poppenrenther Str. 175-A
D-90765 Furth

António Fernando Ribas Guimarães dos Santos
Rua Cidade de N'Dola, 58
4150 Porto

António Gabriel Menezes Almeida Pereira dos
Santos
Praça das Águas Livres, 8 - 8º D, Dto
1250-001 Lisboa

António Gomes da Cunha Ferrete
Travessa Gandra, 4 - Padim da Graça
4710 Braga

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

António Honório de Campos
Rua Padre Manuel da Nóbrega, 247-3º Esq.
3000-254 Coimbra

António Jorge Coelho de Abreu e Vasconcelos
Urbanização do Loreto, Lote 20 - 4ºC
3020 - 256 Coimbra

António José da Silva Picoto
Rua General Carmona, 17
2765-207 Estoril

António José Xavier da Cunha
Avenida Bombeiros Voluntários, 42 - 2ºFrt.
1495- 020 Algés

António Leopoldo de Albergaria Pinto Soares
Avenida do Restelo, 52
1400-004 Lisboa

António Luis Ferreira dos Santos
R. da Cruz 1691 - Argeiras
4415 -118 Lavra

António Manuel Pessoa da Costa
Av. Gen. Humberto Delgado, nº 30, 6º Esq
2560-272 Torres Vedras

António Miguel Peres Correia
Rua Fernando Namora, 36 - 10º F
1600-453 Lisboa

António Sérgio Ferreira Cabrita
Rua Conselheiro José Silvestre Ribeiro,
16 - 4º Dto
1600-432 Lisboa

António Vasco Beltrão Poiães Baptista
Rua da Cumeada, 6-2ºA
3000-397 Coimbra

Aristóteles Rosmaninho
Largo Prof. Abel Salazar - Serv. Dermatologia
4099 - 001 Porto

Armando Augusto de Sousa Costa
Cerro do Galo, Lote 4, Apartado 3521
8135-906 Almancil

Armando Jorge de Mariz Rozeira
Rua Gonçalo Cristovão, 236 - 7º Sala 2
4000-265 Porto

Armando Manuel Simões Baptista
Rua Santos Pousada, 351 - 3º
4000 Porto

Armindo Pinto
Avenida Miguel Bombarda, 59 - 1º
1050 Lisboa

Arnaldo Monteiro de Matos Valente
Rua da Carapalha, 2 - 8º Esq
6000-164 Castelo Branco

Artur José Queirós de Sousa Basto
Rua Cândido Oliveira, 130 - 1ºC
4715 - 012 Braga

Augusto C. Magalhães Sant'Ana
Rua do Cidral, 10
3000 Coimbra

Augusto Daladier Salvador
Avenida Humberto Delgado, 149 - 2ºD
2700 Amadora

Augusto Jorge Mayer-da-Silva
Rua Gregório Lopes, Lote 1525 - 4º
1400-195 Lisboa

Augusto Manuel Barrera Navas da Fonseca
Rua Diogo Couto, 7 - 5ºC
2795 Linda-a-Velha

Aureliano Baptista da Fonseca
Avenida da Boavista, 2020/54
4100-117 Porto

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes
Urbanização Quinta da Romeira, Lote 9, 1º Esq.
3030 - 116 Coimbra

Bárbara Patrícia Sousa Pereira Guimarães Rosa
Travessa do Pilar, Lote 1 - 5º Esq.
9000-150 Funchal

Cândida Margarida Branco Martins Fernandes
Rua D. Luis de Noronha, 7 - 3º Dto.
1050-071 Lisboa

Carla Sofia dos Santos Rodrigues Antione
Sereno
R. Prof. Sousa Da Câmara, nº 187 - 1º E
1070-216 Lisboa

Carlos Alberto Alves Correia
Rua Francisco de Holanda, 38
7000 Évora

Carlos Alberto Amaro dos Santos
Avenida Mouzinho de Albuquerque, 120 - 2º
4490-409 Póvoa de Varzim

Carlos Alberto Camacho Lobo
Rua Aires Ornelas, 286 - 2ºD
4000-022 Porto

Carlos Fernando Gomes Cruz Pereira
Av. José Malhoa, nº2 - Apto 1306
1070 - 325 Lisboa

Carlos Gonçalves Amaral
Rua Almeida e Sousa, 10 - 4ºD
1250-065 Lisboa

Carlos José da Silva Marques
R. Comend. António Feliciano Leão, Lt. 23 -
Qt. Carreira Longa - Vilalva
5000 Vila Real

Carlos Manuel Lima Monteiro
Rua das Barreiras, Lote 8 - Póvoa do Mileu
6300-504 Guarda

Carlos Manuel Soares de Resende Sousa
R. José Maria Pedrote, 23 - 7º 24A
4200-351 Porto

Carlos Miguel Ruiz Garcia
R. Prof. Simões Raposo, nº 20 - 7º Dto.
1600-662 Lumiar/Lisboa

Carlos Sousa

Carmen Maria Lisboa Silva
Rua Dr. Gabriel Cardoso de Miranda, nº 99 -
Couto
4780-194 Santo Tirso

Carolina Gouveia
R. João Freitas Branco, nº 15, 6º D
1500 - 714 Lisboa

Cecilia Silva Nunes de Moura Dionísio
Rua Prof. Reinaldo dos Santos, Nº 30, 6º Dto.
1500-506 Lisboa

Cesár António Andrade Gaspar Lourenço
Martins
Horta das Águas Férreas E.N.3
2000-630 Santarém

Clarisse Maria Dias A. Rebelo
Largo Dr. Francisco Sá Carneiro, 30 - 5 Esq.
8000-151 Faro

Cláudia Margarida do Nascimento Marques
Pereira
Trav. Das Condominhas, nº 114, 4º Esq.
4150-225 Porto

Constança Maria Veiga Furtado
Praceta Juiz Carlos Lopes Quadros, 2 - 3º Dto.
2775-695 Rebelva- Carcavelos

Constantino E. Orfanos
Berlim

Cristiana Maria Gama Lima de Macedo
Rua Custódia Vilas Boas, 4 - 3 Esqª
4700 - 374 Braga

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Cristiana Maria Palmela Pereira
Rua das Hortensias, lote 277-A Boa Água 3
2975-186 Quinta do Conde

Cristina Isabel Correia dos Santos Amaro Sordo
Av. Acácias, nº 160, 4º A
2775-342 Parede

Cristina Isabel Martinez Silva Nuncio
Rua Dr. José Carlos Moreira, 9
2780-123 Oeiras

Cristina Maria Félix Claro Amoedo
Rua Carlos Mardel, 98 -3ºD
1900-125 Lisboa

Cruces Prado

David Serra Fernandes
R. Francisco Lucas Pires, 54 - 2.º Dto Post
3030 - 489 Coimbra

Diaquino Pinto da Silva
Rua das Condominhas, 475
4150-223 Porto

Dilma Lopes Gonçalves Ribeiro Gomes Nicolau
Rua Damião de Gois, 470 - 7º Dto
4050-224 Porto

Eckhart Haneke

Edite Márcia dos Santos Ferreira
Trav. Aldeia Nova, nº 57
4475-006 Barca. Maia

Eduardo Paulo Sotto Mayor Ricou
Rua João Infante, Lote 5 - 4ºB
2750-384 Cascais

Elias José de Sousa da Silveira Ribeiro
Rua da Pereira, 11A
9700 Angra do Heroísmo

Elisabete dos Santos Moreira
Rua Senhora das Dores, 271
4510-138 Jovin - Gondomar

Elizabeth Baptista

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes
Bártolo
Praça Infante D. Henrique, 3 - 6º Esq -
Urb. do Infantado
2670-390 Loures

Elvira Fernanda Rodrigues da Silva
Avenida 24 de Junho, 249 - 3º Esq
4500-203 Espinho

Emília Prieto Alvarez Simões
Rua Silva Carvalho, 77 - 1º Esq.
1250 Lisboa

Erik Pinto Orlandi
Rua Lavras, 350 - Passos - Minas Gerais
37.902-314 Passos - Minas Gerais-Brasil

Ermelinda Nachiambo
Rua de Setúbal, nº 30 - 2º Esq - Rebelva
2775 - 544 Carcavelos

Esmeralda Ana Maria J. Dimas David
Angola

Esmeralda Maria Seco do Vale
Praçeta do Poder Local, nº 8 - 6º Esq
1675-155 Pontinha

Evelina Brigida Nolan Ruas
Quinta da Romeira, Lote 3 - 5º Esq.
3030-116 Coimbra

Fan Ka I
Rua de Roma - Jardim Hang Kei -
Bloco 2, 16º andar G
MACAU

Fátima da Conceição Cunha Fernandes Ribeiro
da Cruz
Rua 1º Cabo José Martins Silvestre, 20 - 2º Esq
1800-310 Lisboa

Felicidade Louza Santiago
Rua D. João Peculiar 23
3030 - 359 Coimbra

Felicidade Morais Trindade
Av. Do Mar, nº 180
2815-105 Aroeira

Fernanda Maria de Jesus Botelho de Araújo
Millan
Rua Prof. Mário Albuquerque, nº 1 - 8º C
1600-812 Lisboa

Fernanda Maria Guerra Cabral Neves
R. Amigos de Huambo, 22 - 1º Esq.
2500-126 Caldas da Rainha

Fernando Bagulho Guerra
Av. Marginal, 6353 - São João Estoril
2765 - 605 Estoril

Fernando Canellas da Silva
Rua Passos Manuel, 94 - 5ºD
1150-260 Lisboa

Fernando José dos Santos Paredes

Fernando Manuel D. Assis Pacheco
Rua Prof. Santos Lucas, Lote 1657 - 3º Esq
1500 Lisboa

Fernando Manuel Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7º A
2750-384 Cascais

Fernando Nunes
Avenida Estados Unidos América, 71 - 7º Esq
1700 Lisboa

Filipa da Encarnação Roque Diamantino
Avenida D. João II, LT 1.13.01C - 8.º Frente
1990 - 087 Lisboa

Filipa Manuel Ferreira Martins Ventura
Av. Sousa Cruz, 101 - 4.º Dto
4780 - 365 Santo Tirso

Filipa Rosa Gomes da Rocha Páris
Av. Gen. Norton Matos, 59, 8º Dto
1495-148 Miraflores Algés

Filomena da Luz Martins Pereira Pinto Exposto
Rua da Eira - Qta das Glicínias, Aldeia Galega
2705 - 416 S. João das Lampas

Filomena Maria Moreira Azevedo
Rua da Boavista, nº 357- 5º- Hab. 2
4050-107 Porto

Francisco José Adão da Fonseca
Rua Lopo Soares de Albergaria, 115
4100 Porto

Francisco José Braga da Cruz
Largo Ramada Alta, 97 - 3º
4050 Porto

Francisco Manuel C. Menezes Brandão
Av. Infante Santo, 21 - 11º
1350-177 Lisboa

Francisco Manuel L. Prates Nunes
Avenida Bombeiros Voluntários, 17 - 6º Dto
1675 Pontinha

Francisco Manuel Ribeiro Miranda
Alameda Mahatma Gandhi, 18 - 3º Esq
1600-502 Lisboa

Francisco Maria Silva Mota
Rua Manuel Ramos, 41 - 2º Hab. 3
4435-729 Rio Tinto

Gilberto João Silva Jr.

Gilda da Graça Mendes Luciano
Av. Tomás Nduda, 1470 - 7.º A - Flat 14
Maputo - Moçambique

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Praceta das Camélias, 38 - 3ºCentro Frt
4430 Vila Nova de Gaia

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Praça Artur Santos Silva, 80 - 3º Frente
4200-534 Porto

Guida Maria Mendes dos Santos
Rua Maria, nº 49 - 3º Dto
1170-210 Lisboa

Guilherme José de Fonseca Peixoto
Rua Cidade de Nampula, Lote 148 - 1ºD
1800 Lisboa

Guilherme José Neves Rocha de Macedo
Avenida Padre Manuel da Nóbrega, nº 9 - 1ºD
1000-223 Lisboa

Harold Gollnick
Berlim

Helena Maria de Sequeira Dinis Esteves Melo
Rua dos Antigos Estudantes de Castelo Branco, 1
6000-080 Castelo Branco

Helena Oliveira Feurly Caldas
Rua Conde de Sabugosa, 27 - 4º Esq.
1700-115 Lisboa

Henrique Gonçalves Oliveira
Travessa de Gil Vicente, nº 27 - Cimo de Fala
3040-086 Coimbra

Henriqueta Maria Miranda A. Cunha
(Pinto Ferreira)
Rua Rodrigo Albuquerque e Melo, 14 - 6.º B
2795 Linda-a-Velha

Hortênsia Silveria Perpétuo Sequeira
Calçada da Picheleira, 102 - 1ºD letra D
1900 Lisboa

Howard Maibach

Hugo David
Instituto Pasteur - Paris

Hugo Miguel Schönerberger Robles de Oliveira
Rua Eugénio de Castro, 1
3000-163 Coimbra

Idila Maria Goulart Lemos da Silva Sousa
Rua Dr. Nunes Simões, Lote 60 - 61
5000 Vila Real

Inês Brandão Leite
Av. Dr. Antunes Guimarães, 658
4100 - 075 Porto

Inês Machado Moreira Lobo
Rua da Preciosa, n.º 268 - 6.1
4100 - 416 Ramalde-Porto

Inita Ramoska
Rua Miradouro do Sado, nº3 - 4º Dto
2900-500 Setúbal

Isabel C. Albuquerque E. Franca
Praceta Alves Redol, Nº10 - R/c Esq
2795 - 448 Carnaxide

Isabel Cristina Bouça de Medeiros Freitas
R. Manuel Costa e Silva, nº 7 - 3º A
1750-335 Lisboa

Isabel Maria Fonseca Mendes Correia da
Fonseca
Rua de S. Caetano, 6 BL B - 3.º B
1200 - 829 Lisboa

Isabel Maria Neto de Lima de Castro Tavares
Praça Vitorino Nemésio, 138
4405 Vilar do Pariso - Valadares

Isabel Maria Taveira de Amorim
Rua António Cardoso, 523 - Hab. 22
4150 - 083 Porto

Isabel Oliveira Pereira da Costa
Rua Augusto de Matos, Lote 5 - 3ºEsq
3040 Coimbra

Iván Clerins Millan

Jacinta Maria Torres da Silva Azevedo
Avenida João Branco Núncio, 12 - R/c D
2660-273 Sto. António Cavaleiros

Joana Clara Gomes Rocha
Av. Dr. Profirio da Silva, 132
4715 - 044 Braga

Joana Maria Botelho Gomes
Rua Nova Esperança, n.º 6 - Gondizalves
4705 - 146 Braga

Joana Maria Botelho Gomes
Rua Nova Esperança nº 6, Gondizalves
4705-146 Braga

Joana Miguel Ramos Dias Coelho
Largo Rafael Bordalo Pinheiro, nº 29, 5º Dtº
1200-369 Lisboa

Joana Veiga Antunes
Avenida Prof. Egas Moniz - Serv. Dermatologia
1600 - 190 Lisboa

Joaninha Rosa
Anatomia Patológica IPO Lisboa
1099 - 023 Lisboa

João Abel Amaro
Rua António Lopes Ribeiro, n.º 8 , 6.º C
1750-336 Lisboa

João Abel Fernandes
Rua João de Deus, 18
9050-027 Funchal

João António Augusto Ferreira
Est. Arneiro, lote 9 - 3º Esq.
2775 Sassoeiros Parede

João Borges da Costa
Rua Helena Vaz Silva, Lote 7.1, Bloco 2-8º C -
Alta do Lumiar
1750 Lisboa

João Carlos de Matos Goes Pignatelli
Alameda dos Oceanos, Lte 4.42.01B - 1º E
1990-353 MOSCAVIDE

João Carlos Fernandes Rodrigues
Rua Cardeal Mercier, 2, 3º Esq.
1600-027 Lisboa

João Carlos Teles de Sousa
Rua Arnaldo Ferreira Lote 4 - Bloco 6 - 8º C
1750-411 Lisboa

João Duarte Gouveia de Freitas
Praceta São Sebastião, 59 - 2ºEsq
3000-299 Coimbra

João Emanuel Tiago Nunes Sequeira
Rua Brigadeiro Correia Cardoso, 31 - 1ºEsq A
3000 Coimbra

João José Goulão Dinis
Al. Fonte Velha Lt EA 13 B1A1, R/Ch Dto -
Qta da Beloura
2710 - 694 Sintra

João Manuel Pires Aranha
Rua Chã de D. Bento, Lote 7
2140 CHAMUSCA

João Maria Larguito Claro
R. Santo António, 87 - 3º Esqº
8000-284 Faro

João Nuno Maia Rodrigues da Silva
Urb. Areeira, Lote 45
2050 Azambuja

João Pedro Graça de Freitas
Quinta dos Lombos, Lt.4 - 1º Esq.
2775 Carcavelos

Joaquim Carlos Alves Cabrita
Casa da Amendoeira - Bordeira
8005-423 St.ª Bárbara de Nexe - Faro

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Joaquim Fernando dos Santos Amado
Rua Joaquim Silva Torres, 267
4470 Vermoim - Maia

Joaquim Santos Rocha
Travessa da Barrosa nº 225 - 7º C
4400-042 Vila Nova de Gaia

Jorge Alberto dos Santos Cardoso
Rua Alice Ogando, 8
2780-001 Oeiras

Jorge Luís Furtado de Mendonça Olim Marote
Ladeira do Moinho nº 4 - São Martinho
9000-140 Funchal

Jorge Luis Navarro Dominguez
Praceta Paulo VI, 36 3 TB - Urgezues
4810 - 508 Guimarães

Jorge Manuel de Sousa Pinto
Rua Ladislau Patrício, nº 8 - 12º D
1600 Lisboa

Jorge Manuel Torgal Dias Garcia
Estrada do Lumiar, 13 - Bloco 8 - 2º Dto
1600 Lisboa

José Alberto Machado Dores
Rua Dionísio Saraiva, 7B - 2
2080 - 104 Almeirim

José António Henriques Matildes
Alameda Alto da Barra, 34 - 2º Dto. Rect.
2780-179 Oeiras

José António Trindade Constante
Rua 1º de Maio, 9B - Serra da Boa Viagem
3080-348 Figueira da Foz

José Augusto Correia Mendes de Matos
Rua Eng.º Lino Rodrigues, 14 - 3º F Dto
3500 Viseu

José Carlos d'Almeida Gonçalves
Rua Almeida Garret, 21
2000-773 Vale de Santarém

José Carlos de Castro da Silva Couto
Rua das Vilhenas, 7
4900 Areosa - Viana do Castelo

José Carlos Domingues de Jesus
Rua do Vero, 44
Paço-Esgueira - 3800 Aveiro

José Carlos Faria Fernandes
Rua Luis Barroso, n.º 112 - 1.º A
4760 - 153 Vila Nova de Famalicão

José Carlos Pereira da Silva Cardoso
Rua S. Francisco Assis, 14 - 2.º C - Cova de Iria
2495 - 432 Fátima

José Crespo
Avenida Combatentes da Grande Guerra, 264
4900 Viana do Castelo

José Luís Brito Cirne de Castro
Rua Mariano Pina, 13 - 3º D
1500-442 Lisboa

José Manuel Azevedo Campos Lopes
Rua Padre António Andrade, 31
1400-262 Lisboa

José Manuel Batista Rodrigues
Rua S. Joao 22 - Repezes
3500 - Viseu

José Manuel Bívar Weinholtz
Avenida António Augusto Aguiar, 9 - 5º D
1050 Lisboa

José Manuel Curado Prates
Avenida Guerra Junqueiro, 18 - 1º Dto
1000-167 Lisboa

José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Rua Gondarém, 691
4150-378 Porto

José Manuel Gonçalves Bastos
Rua Padre Pombo, 125
4590 Paços de Ferreira

José Manuel Madureira de Sousa
Rua Castro Alves, 3 - 4º Dtº
2780-217 Oeiras

José Manuel Pereira da Silva Labareda
Rua Prof. Prado Coelho, nº 13 - 1º Dto - Alto Faia
1600-651 Lisboa

José Maria de Lima Duque
Av. Almirante Reis, 162 - 1º
1000-053 Lisboa

José Mendes Gil
Urb. Encosta do Castelo, Lote 6
6000 776 Castelo Branco

José Pedro Gaspar dos Reis
Urb. Quinta da Romeira, Lote 9 - 1º Esq.
3030-116 Coimbra

Joselda Maria Viegas Pires
Rua General Leman, 5 - 2º Dto
1600 Lisboa

Juan Ocaña Wilhelmi
Estrada de Arruda. Lote IMA, 1º
2615-042 Alverca do Ribatejo

Judite Gonçalves Quirin
Praça dos Descobrimentos, nº 31 - 3º Dto. - Alto
das Vinhas Grandes
2870-091 Montijo

Judite Lopes Pereira
Rua Cesário Verde, 31, 1º
1170-090 Lisboa

Júlia Duarte Cabrita
Rua Virgínia Vitorino, 10 - 9º Dto
1600 Lisboa

Juliana Filipa Ferreira Batista
R. Prof. Reinaldo dos Santos, nº 52 - 9º Esq.
1500 Lisboa

Keith Holland

Laurentina Maria da Silva Marques Lopes
Rua General Humberto Delgado, 181-A - 4º Esq
4450-701 Leça da Palmeira

Leonor Alda Vaz Silva Girão
Rua Castro Soromenho, nº 8 - r/c Esq.
2795-055 Linda-a-Velha

Lucília Gonçalves
Rua Aquilino Ribeiro, 34 - 9.º A
2790 - 027 Carnaxide

Luis António Monteiro Rodrigues
Rua Amélia Rey Colaço, 14-2º Dto.
2685-184 Portela LRS

Luís Filipe Gonçalves Garcia e Silva
Casa de Madeira - Casal da Serra - Sobreiro
2640-422 Mafra

Luís Manuel Camacho de Freitas
Rua Levada do Cavalo, 21 K5, B2-3P
9000 - 174 Funchal

Luís Miguel dos Santos Reis Soares de Almeida
Rua Jorge Castilho 2 - 3º Dto.
1900-272 Lisboa

Luis Miguel Fernandes Taveira
Rua da Angra, 363 - 1º
4150-028 Porto

Luis Miguel Noronha de Resende Horta
Av. Fernão Magalhães, 1326, 5º Andar
4300 Porto

Luis Vitaller Gil
Rua Alves Redolf, nº 1, 5º Esq
1000-029 Lisboa

Luiz Filipe Nunes de Oliveira Leite
Calçada da Ajuda, 82 - 1º
1300-015 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Luiz Frederico de Brito e Cunha de Bastos Viegas
Rua D. António Meireles, 16 - 6º Esq
4250-054 Porto

Mª. Alexandra Madureira O. Botelho Fernandes Feijóo
R. Alberto Villaverde Cabral nº 1 - 3º Dto.
1400-189 Lisboa

Mª. Fernanda Coelho Guedes Bahia
Rua Agra do Amial, 129 4º Dtº
4200-022 Porto

Manuel Alberto Santos Silva Lisboa
Praceta 25 de Abril, 109 - 2º D
4430 - 257 Vila Nova de Gaia

Manuel António A. Marques Gomes
Rua dos Lusíadas, 64 - 1º D
1300 Lisboa

Manuel António de Carvalho Martins
Rua de Campolide, 24 - 8º Dto
1070 Lisboa

Manuel Dias
Anatomia Patológica Maternidade Júlio Dinis
4100 Porto

Manuel Fidalgo Pereira
Rua Adriano Correia de Oliveira, 118
2830-232 Quinta da Lomba - Barreiro

Manuel José Campos Magalhães
Rua dos Pinheiros, Lote 3 - Bloco B - 2º Dto.
Costa da Guia 2750 - 606 Cascais

Manuel José de Matos Almeida
Rua Artilharia 1, nº 103, 4º
1070-012 Lisboa

Manuel Luís Pinto de Mesquita Castro Ribeiro
Rua de S. Dinis, 699 - 1º
4250-438 Porto

Manuel Marques Pinto Calixto
Rua das Silveiras, nº 32 - Sassoeiros
2775-632 Carcavelos

Manuel Pedro Gama dos Santos Cachão
Rua Prof. Reinaldo dos Santos, 4 - 8º D
1500-504 Lisboa

Manuel Sacramento Marques
Rua Luis Oliveira Guimarães, nº 3 - 3º Esq.
1750-172 Lisboa

Manuel Sereijo Silva
Rua Alexandre Conceição, 44
3830-109 Ilhavo

Manuel Virgílio Gonçalves Guerreiro Murta
Avenida António Rodrigues Manito, 72 - 2º Dto
2900 Setúbal

Manuela Susana Mendes Leite Machado
Rua Marechal Saldanha, 58 - 4º Esq.
4150 - 650 Porto

Margarida Rosa Martins da Silva Alves Rafael
Urbanização 3 Castelos. Rua Mira Serra, nº 10 -
r/c Fte.
2710-439 Sintra

Maria Alexandra Oliveira Morgado
Rua Bento Gonçalves, 16 - 6º A
2910 Setúbal

Maria Alexandra Rosado Leitão Chaveiro
Rua António Quadros, nº 1, 9º A
1600-875 Lisboa

Maria Angela Trindade Pereira
Azinhaga da Carmelitas, 27 - 6º E
1600 - 419 Lisboa

Maria Angelina Almeida Mariano
Praceta Machado de Castro, Lote 3 - 4º A
3000 Coimbra

Maria Antónia Melo Sousa Faria Cardoso
Av. David Mourão Ferreira, Bloco B, 28 - 3.º B
1750 - 000 Lisboa

Maria Antónia Miranda Pedreira Barros
Rua Teófilo Braga, nº 124 - 1º
4435-461 Rio Tinto

Maria Augusta Gonçalves Fernandes Fugas
Rua Padre Abílio Leite Sampaio, 680, Casa 23
4475-203 Gondim - Maia

Maria Bernardete Moreira de Almeida Monteiro
Rua Prof. Bento de Jesus Caraça, 11 - 4º C
4200 - 130 Porto

Maria Celeste Costa Sanches Galvão Brito
Rua Amadeu Sousa Cardoso, 12
4715-159 Braga

Maria Cristina Abranches Vasconcelos Xavier
Rua Eugénio de Castro, 170 - Hab. 11
4100-225 Porto

Maria Cristina Paixão Alves Sousa Tapadinhas
Rua Luis Oliveira Guimarães, 5 - 1º Ft.
1750-328 Lisboa

Maria da Conceição Moreira Sousa Rosário
Hospital Central Esp. De crianças Mª Pia, Rua da
Boavista, 827
4050-111 Porto

Maria da Glória C. Correia
Rua Comandante Joaquim Teotónio Segurado
32 - 3º Dto.
2750-779 Cascais

Maria da Graça Brito Baptista Pessoa de Almeida
Caminho do Corvo, Lote 2 - TG 18
8125 Vilamoura

Maria da Luz Duarte
Rua Padre Luís Portela, 27 - 3º Dto
4700-237 Braga

Maria de Fátima Costa Pereira Mendes Barata
Rua dos Soeiros, 301 - 4º Dto
1500-580 Lisboa

Maria de Fátima Domingues Azeredo Cabral
Urb. Quinta dos Padres Lote A4, Dto.
6300 Guarda

Maria de Fátima Norton Mexêdo
Avenida Dr. Antunes Guimarães, 908 - 3º
4100 Porto

Maria de Lourdes de Sousa Frazão

Maria de Lourdes Emerenciano de Sousa
Av. 25 de Abril, nº 12 - 6º C -
Urb. Jardim da Radial
2620-186 Ramada

Maria de Lourdes N. Almeida dos Santos Ferreira
Urbanização Clube do Vau, nº 13 - Praia do Vau
8500 Portimão

Maria de Lurdes da Costa Ferreira
Av. Miguel Torga, 25 Edf A - 8.º A
1070 - 183 Lisboa

Maria de Lurdes Leite Taveira Lobo
Rua Alves Redol, 15 - 2º Esq
1000-030 Lisboa

Maria de São José Marques
Rua Afonso Gaio, nº 5
2490-511 Ourém

Maria Del Rosário Alves dos Santos
Rua Eng. Rocha e Melo, 130
4410 - 425 Praia da Granja

Maria Delmar Garrido Solana
Higino Anglés nº 4 - 4 - 1.º
43001 Tarragona

Maria do Carmo Coelho Le Matre de Carvalho
Av. Dos Plátanos, Lote 58, 3º B
2775-352 Parede

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria do Rosário Cardoso de Moura
Av. das Nações Unidas nº1, 8ºA -
1600 Lisboa

Maria dos Anjos da Silva Santos Cabeças
Rua da Bica do Sapato, 44 - 3º Esq.
1100 - 069 Lisboa

Maria Eduarda Macedo Osório Morais Ferreira
Rua de Francos, 393 - Hab. 1.1
4250-220 Porto

Maria Eugénia Bacelar Pinto de Carvalho
Praça dos Pescadores, 21 - 3º Dto
4450-222 Matosinhos

Maria Eugénia Moreira Neto
R. Santa Iria 11-A, 2º Dto
5000-690 Vila Real

Maria Fernanda Sachse F Pinto Fonseca Santos
Rua Nelson Barros, 13 - 2º Dto
1900-354 Lisboa

Maria Francisca Serra Estrela
Rua Direita, Calço da Furna, n.º 38
9500 -734 Ponta Delgada

Maria Gabriela Vieira Marques Pinto
Avenida de Roma, 83 - 5º D
1700-344 Lisboa

Maria Gioconda Rodrigues Mota
Praça dos Pescadores, 41 - 8º Dto
4450- 222 Matosinhos

Maria Goreti Baião Catorze
Rua Elias Garcia, 253 - 3º Dto
2700-320 Amadora

Maria Helena Junqueira Cerqueira
Rua Rosália de Castro, 31 - 2º Esq
4700-351 Braga

Maria Helena Lacerda e Costa
Rua Luís de Camões, 159 - 4º
1300-359 Lisboa

Maria Helena Rijo Mendonça
Avenida 5 de Outubro, 65 - 7º Esq
8000-075 Faro

Maria Irene de Jesus Gomes Santo
Rua Maria Veleda, 3 - 2º A
1500-441 Lisboa

Maria Isabel de Almeida Anes
Rua Nova dos Mercadores, 3 - 0904, 2º C
1990-175 Lisboa

Maria Isabel Henriques Conchon dos Santos
Rua Fernando Namora, 36 - 10º Frente
1600-453 Lisboa

Maria Isabel Ruas Faro Viana
Rua João de Coimbra, Lote 5 - 1º Frt
2750 Cascais

Maria Isabel Teles Ferreira Cruz Antunes
Praça da Revista O Tripeiro nº 42 - 1º - hab. 1.3
4150- 789 Porto

Maria Isabel Vaz Crespo de Carvalho
Avenida Grão Vasco, 47 - R/c Dto
1500-336 Lisboa

Maria João Banha Alves da Mata Nunes Peres
R. Da Serrinha, Vila Serrinha, Vivenda 5
2950-288 Palmela

Maria João Ferreira Filipe da Silva
Rua do Sobreiro, Lote 7 - Alto do Vale
2000-770 Vale de Santarém

Maria João Figueiroa de Gois Paiva Lopes
Rua Sousa Martins 7 - 3º Esq.
1050-217 Lisboa

Maria João Marques da Cruz
Rua Estado da Índia, n.º 6 - 8.º D
2685 - 048 Sacavém

Maria João Pereira Rodrigo Leiria Pires
Rua Nova - Casa Nova
2665 Vila Franca do Rosário

Maria João Rebelo Costa Machado

Maria João Rodrigo
Rua dos Moinhos, nº 4
2665-419 Vila Franca do Rosário

Maria José Gonçalves Gaspar Borrego
Ed. Planície, Bl. A, 3º Dto., R. Noel
2600-218 Vila Franca de Xira

Maria José Tomás Pacheco Medeiros Saavedra
Pinheiro
Av. D. Luís I, n.º 14 - 3.º C
2610 - 159 Alfragide

Maria Luisa Ribeiro Coelho Caldas Lopes
Serafim
Rua Manuel Marques, 2 - 10º C
1750 - 171 Lisboa

Maria Madalena de Vasconcelos Sanches
Lugar de Beire, n.º 795 - Burgães
4780-133 Santo Tirso

Maria Manuel Borges Nascimento Costa
Avenida Afonso Costa, 20 - 3º Dto
1900-36 Lisboa

Maria Manuel Brites Xavier
Rua António José de Almeida, 30
3000 Coimbra

Maria Manuela Antunes Pecegueiro da Silva
Garcia
Rua Domingos Sequeira, nº 41 - 2º Esq.
1350-199 Lisboa

Maria Manuela Aragão Paço Bandeira Costa
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 14 - 7º Dto
1500-588 Lisboa

Maria Manuela Beirão Amaral de Oliveira
Rua Alexandre Herculano, nº 188
3510-033 Viseu

Maria Manuela Capitão-Mor
R. Nova Mercadores, 03.09.04 - 3º A
1990-175 Lisboa

Maria Manuela de Sousa Lima Faria Maya
Rua Soares de Passos, 12 - 2º
1300-537 Lisboa

Maria Manuela Figueiredo Matias
Alameda António Sérgio, 9 - 3º Dto
1700 Lisboa

Maria Manuela Martinho Sequeira Aguiar
Rua Maria Veleda, 3 - 4º A
1500 - 441 Lisboa

Maria Manuela Nunes dos Santos Cochoito
Rua Joaquim Agostinho, 14 - 5º Dto
1750 -126 Lisboa

Maria Manuela Pinto Loureiro
Urbanização Qt.ª de Santo António, Lote C 20 -
2º E
8600 Lagos

Maria Manuela Santos Martins Rocha
Rua João Nascimento Costa, 1 - 3º D
1900 Lisboa

Maria Manuela Selores Azevedo Gomes
Meirinhos
Rua Dr. Nunes da Ponte, 108 - 2º
4150 Porto

Maria Margarida de Deus Silva Anes
Avenida do Alentejo, 6 - 5º E
2910-381 Setúbal

Maria Margarida Gonçalo
Rua Infanta D. Maria, nº 30A - 3º D
3030-330 Coimbra

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria Margarida Jardim Lopes Ferreira Apetato
Rua Cidade Nova Lisboa, 59
1800-107 Lisboa

Maria Margarida Pedro Gonçalves Dias
Avenida Almirante Gago Coutinho, 59 - 4 dto.
1700-027 Lisboa

Maria Marília Rodrigues da Silva Moreira da
Fonseca
Rua das Musas, 30301A - 1º Esq. /
Parque das Nações
1990-169 Lisboa

Maria Miguel Camelo Amaral Canelas
Urb. Quinta da Várzea Lote 18 - 4.ºA
3040 - 320 Coimbra

Maria Natividade Santos Rocha
Rua Armando Tavares nº 194 - Bloco 2, 2º Esq.
4405 Vilar Paraíso

Maria Olívia Lobo da Conceição Bordalo e Sá
Rua Tomás da Fonseca 26, Edif. 9 - 6º Dto.
1600-256 Lisboa

Maria Purificacion Oñate Dominguez
Rua de Santa Iria Lote 1 - 2º Esq.
5000-446 Vila Real

Maria Raquel Mendes Pereira Vieira Macedo
Al.da Quinta de Santo António nº5, núcleo 3 - 2º
Esq.
1600 - 675 Lisboa

Maria Raquel Morgado Gonçalves Marques
Santos
Avenida Guerra Junqueiro, 3 - 3º Dto
1000 - 166 Lisboa

Maria Rosa da Silva Ferreira Nozes Tavares
Rua de Santo António do Telheiro, 138
4465-249 S. Mamede de Infesta

Maria Rute Ramos Silva Barrosa Carvalho
Rua António Borges, 180 - 4º D Traz.
4200 - 073 Porto

Maria Susete Gonçalves Correia
R. Lucio de Azevedo, 17 - 4º Esq.
1600-145 Lisboa

Maria Teresa Dionísio da Luz Lopes Fiadeiro
Rua Júlio Dinis, 8 - 5º Esq
2685-215 Portela de Sacavém

Mariana Alexandra de Almeida Cravo
Rua Câmara Pestana, nº 39, 2º C
3030-163 Coimbra

Mário Manuel Godinho
Rua 5 de Julho 67
2775-044 Parede

Marisa Isabel Carpinteiro André de Seabra e
Sousa
Rua Manuelzinho D'Arcolena, 31
1400 - 241 Lisboa

Marta Cecília da Mota Teixeira
Trav. Francisco Sá Carneiro, 44 - 3º esq. Trás
4460-677 Leça da Palmeira

Marta Filipa Lopes Pereira
2ª Travessa do Lavareto, 18
9050-166 Funchal

Marta Isabel de Almeida Pereira
Rua do Passal, 162
4430-875 Vila Nova de Gaia

Martinha Maria Rita da Silva Henrique
Rua Primavera, nº 2
2445- 593 Moita

Maurício C. Gomes Dias
Avenida Madame Currie, 16 - 3º D
1070 - 167 Lisboa

Mercedes Carmen Born
Holzweg, 104
D-67098 Bad Duerkheim

Miguel Alexandre de Almeida e Cruz Duarte Reis
Rua do Mercado, nº 15
1800-271 Lisboa

Miguel Rui Neves Silva Machado Trincadeiras
Rua Aniceto do Rosário, 20
2750-098 Cascais

Mónica Ferreira Caetano
Rua do Seixal 98, Hab. 2.1
4000 PORTO

Moonira Ismail Hatia
Rua Amélia Rey Colaço, nº 38, 6º Fte
2795-146 Carnaxide

Nair Ramos Pontes Lomba
Rua Jerónimo Mendonça, 274 - 1º Dto
4200 Porto

Nélia Maria Monteiro Alegria Sousa Martins
Av. 22 de Dezembro, nº 25 G 10º
2900-670 Setúbal

Nelson Ferreira Rodrigues Viegas
Avenida Afonso de Albuquerque, 187
2825 Costa da Caparica

Nisa Alexandra Alves Vieira Freitas
Rua da Restauração, 99 E - 4º Dto A
4435-358 Rio Tinto

Nuno Miguel Bouças Vasconcelos Noronha
Menezes
R. Dr. Manuel Rodrigues de Abreu, 38
4710-385 Braga

Octávio Sérgio Clare Barreto Costa
Rua Conselheiro Veloso da Cruz, nº 887 - 5º E
4400-096 Vila Nova de Gaia

Ofélia Morais Pereira
Rua do Lugarinho, 303
4250-268 Porto

Olga Cristina Soares Ferreira
Rua Joege de Sena, 95 - 3º Andar
4435-045 Rio Tinto

Olga Pais Dias Pereira Ferreira
Rua Santo António, 16
4445-199 Alfena

Orlando Dias Martins
Av. Afonso Costa, 20, gal/dir.
1900-036

Oscar Eduardo Henriques Correia Tellechea
Rua Fonte do Frade - Fala
3040-167 Coimbra

Osvaldo José Coutinho Correia
Rua do Ribeirinho 301
4150-635 Porto

Patricia Pereira da Costa Santos Rodrigues
Rua Padre José Joaquim Rebelo, nº 8, 1º Dtº
9500-000 Ponta Delgada

Paula Maria Raposo Guerra Marques
Rua General José Celestino Silva, nº 8 - 12º Dto
1500-309 Lisboa

Paulo Filipe de Morais Cardoso
Largo da Igreja, n.º 143 - 1.º Dto
4500 - 474 Silvalde - Espinho

Paulo Henrique Ramos dos Santos
Rua Naulilla 270
4200 - 412 Porto

Paulo Jorge da Silva Ferreira
Largo de São Sebastião da Pedreira, nº 9 - 4º C
1050-205 Lisboa

Paulo Jorge Tavares da Silva Lamarão
Largo Frei Luís de Sousa nº 4
1700-205 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes
Rua Actor Soares Correia, 17, 3.2
4250 - 476 Porto

Paulo Manuel Leal Filipe
Estrada de Benfica, 707 - 7.º Dto.
1500-088 Lisboa

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte
Av. Luis Bivar, nº 41, 5.º Dtº
1050-141 Lisboa

Pedro António Masson Poiares Baptista
Quinta da Loureira
3060-030 Ançã

Pedro Jorge dos Santos Monteiro Torres
Aldeamento das Encostas, nº 9 Quinta das
Encostas, 9
2775-765 Carcavelos

Pedro Nuno dos Santos Serrano
Rua David Mourão Ferreira, nº 5, 1.º D
2825-148 Monte da Caparica

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas
Av. Calouste Gulbenkian, 14 - 2.º Esq.
8000-072 Faro

Raquel Aline Tavares Cardoso
Rua São Teotónio, Qtª de Voimarães, Lote 11, 5.º
Dto
3030-065 Coimbra

Raquel Maria Palma Guerreiro da Silva
Rua Prof. Francisco Gentil, 8 - 2.ºD
1600-624 Lisboa

Ricardo José David Costa Vieira
Rua António Feliciano Castilho, Lote 5 - 6.º B
3030-001 Coimbra

Ricardo Luís Azevedo de Oliveira Coelho
Rua dos Remédios à Lapa, 9
1200 - 782 Lisboa

Rita Guedes
R. Conceição Fernandes - Serv. Dermatologia
4430 Vila Nova de Gaia

Rita Mª. Rodrigues Teixeira de Castro
Rua Bartolomeu Dias, 1
2780-811 Oeiras

Rodrigo José Araújo Carvalho
R. José Ferrão Castelo Branco, n.º 11 - 1.ºA
2770 - 098 Paço de Arcos

Rodrigo José Araújo Carvalho
R. José Ferrão Castelo Branco nº 11 - 1.ºA
2770-098 Paço d'Arcos

Rolanda Carmen Rafael Manuel
Moçambique

Ronald Marks
Cardiff

Rosa Cristina Correia Mascarenhas
Rua da Liberdade, 53, 1.º
3080 - 168 S. Julião - Figueira da Foz

Rosa Madureira
Rua Prof. Barahona Fernandes, 6
1750 - 299 Lisboa

Rosa Maria Mortágua Velho
Rua das Azenhas de Baixo, 74 - Sta. Joana
3800 Aveiro

Rubina Filipa Ascensão Alves
Estrada Monumental, 364 - 3.º F
9000 - 100 Funchal

Rui Bastos
Moçambique

Rui Carlos Tavares Bello
Rua D. Francisco de Almeida, 23
2750-163 Cascais

Rui Eduardo Martinez Sellés d'Oliveira Soares
Rua Prof. Alfredo Sousa, Lote H 1 - 1.º Dto
1600 - 188 Lisboa

Rui Jaime de Freitas Mendonça
Rua D. Afonso Henriques, 901 E
2765-572 Estoril

Rui Jorge Almada Ribeiro
Avenida 9 de Abril, 100 - 1.º
7100-500 Estremoz

Rui Jorge Ramalho Bajanca
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 8 - 8.º Dto
1500-588 Lisboa

Rui Manuel Severo Coelho
Rua Joaquim de Almeida, 144
2780 Montijo

Rui Manuel Simões Braga Themido
Praçeta do Poder Local, nº 8 - 6.º Esq
1675-155 Pontinha

Rui Miguel Fernandes Silva Marcos
Rua do Lagar, Lote 12 - Quinta da Ponte,
Subserra
2600-843 S. João dos Montes

Sandra Paula Dutra Medeiros
Rua Padre Américo, 15, 1.º Esq
1600 Telheiras

Sara Bernarda da Piedade Turpin
Rua Lauriano de Oliveira, n.º 54 - 3.º Dto
1885 - 050 Moscavide

Sara Isabel Alcântara Lestrel
Rua António Quadros, 3 - 8.º Dto
1600 - 875 Lisboa

Saudade Rosa do Carmo Martins Gonçalves
Trav. Rua António Nobre, nº 4
3000 - 051 Coimbra

Serafim da Silva Aguiar
Rua Alfredo Cunha, 225 - 2.ºE
4450-023 Matosinhos

Sérgio Manuel Vieira dos Santos Seara Alves
Rua Sacadura Cabral, N.º 48 - 2.º
4780-422 Santo Tirso

Silvino Manuel Fidalgo Verde
Rua D. Filipa de Vilhena, 4 - 1.º Esq
1000-135 Lisboa

Sofia Loureiro Marques de Vasconcelos Magina
Rua Roberto Ivens 1336 - 9, 1
4450-251 Matosinhos

Sónia Alexandra de Almeida Coelho
Urbanização Casal da Eira - Lote 20 4.ºC
3030-001 Coimbra

Sónia Maria Ruivo Pimentel
Av. Columbano Bordalo Pinheiro, 73, 4.º Esq.
1070-061 Lisboa

Soter Albertino Aguiar Ramos
Rua Manuel Bandeira, 117, 6.º H. 61
4150-478 Porto

Sunita Rauto Dessai
Hospital Reynaldo dos Santos - Serv. Dermat.
(R. Doutor Luís C. Pereira)
2600 - 077 V. Franca de Xira

Teresa Afonso Aires Soares

Teresa Luisa Estanislau Correia
Av. Estados Unidos da América, 80 - 7.º Dtº
1700 Lisboa

Teresa Maria Marques Pereira Cabral Ribeiro
Rua Conde S. Bento, 131, 2.º
4785-296 Trofa

Teresa Martine Baudrier da Silva Flores Correia
Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20, Habitação
C - 7
4100 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Tiago Castro Esteves
Rua do Lanço, 3
9060 - 000 Funchal

Tiago da Costa Ferreira Torres
Rua João Grave, n.º 50, 3.º Dto
4150 - 427 Porto

Valdemar Goulart Porto
Rua Padre Anchieta, n.º 12 - B, Tercena
2730-131 Barcarena

Vanda Guiomar Ribeiro de Oliveira
Av. Nossa Senhora do Rosário, 1212
2750 - 178 Cascais

Vasco Maria Pinto de Sousa Coutinho
Rua da Junqueira, 1 - 3º R
1300-342 Lisboa

Vasco Vieira Serrão Ferreira
Rua Prof. Henrique Vilhena, n.º 4, 6º Dtº
1600-622 Telheiras

Vera Maria dos Santos Monteiro Torres
Rua Prof. Simões Raposo, 2 - 6º F
1600 Lisboa

Virgílio da Costa
Rua de São Mamede 45 - 3º Dto Frt B
4435 Rio Tinto

Vitor Manuel Ramos Neto
Sítio do Pé do Cerro, 263 - A
8005-512 Sta. Bárbara de Nexe

Vitor Manuel Sousa Alvares Quintela
Avenida Maria Auxiliadora, 586
4900-816 Areosa - Viana do Castelo

Wilhelm Ludwig Osswald
Rua Passeio Alegre, 822 - 1º
4150-574 Porto

ÍNDICE DE ASSUNTOS

Nº página

Acantose Nigricante Reveladora de Colangiocarcinoma Intra-hepático	91
Actas das Assembleias Gerais da SPDV (Acta °269)	584
Adenda - "A Dermatologia Portuguesa na Literatura Internacional", Vol. 65, nº2, 2007	309
Alergia ao Níquel	21
Análise Retrospectiva de Melanoma Cutâneo Primário: 1996-2006	509
Avaliação pré-Operatória em Cirurgia Dermatológica	335
Behçet (<i>Expressão Atípica da Doença de</i>)	403
Behçet (<i>numa Consulta de Dermatologia</i>)	357
Biológicos na Psoríase	
(<i>Guidelines da Associação Britânica de Dermatologia, 2005, para a Utilização de Medicamentos</i>)	313
Bolsa Cabral de Ascensão	117
Bolsa da SPDV	114
Bolsa para Apresentação de Trabalhos em Reuniões Europeias de Dermatologia Pediátrica	122
Bolsa para Estágios Formativos no País	118
Bolsa Sá Penella	116
Bolsa SPDV-EADV	115
Bolsas e Prémio em vigor - 2007	124
Bolsas e Prémios atribuídos (2006/2007)	111, 261, 437, 581
Botulínica (<i>Toxina</i>) Tipo A no Tratamento da Hiperhidrose Axilar: Revisão de 40 Casos	199
Carcinomas Espinocelulares e Correlação Prognóstica (<i>Revisão Clinicopatológica de 311</i>)	49
Carta ao Editor - A Propósito da Participação Internacional Portuguesa	9
Carta ao Editor	311
Células Fusiformes (<i>Tumor de</i>) de Difícil Diagnóstico	571
Cervicites (<i>Uretrites e</i>) - Uma Actualização	521
Cirurgia Dermatológica (<i>Avaliação pré-Operatória</i>)	335
Clinicopatológica (<i>Revisão</i>) de 311 Carcinomas Espinocelulares e Correlação Prognóstica	49
Clinicopatológico (<i>Confronto das Lesões Cutâneas excisadas num Serviço de Cirurgia Geral</i>)	377
Colangiocarcinoma Intra-hepático (<i>Acantose Nigricante Reveladora de</i>)	91
Confronto Clinicopatológico das Lesões Cutâneas excisadas num Serviço de Cirurgia Geral	377
Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde da Lapa.	
Caracterização da População Utente e Padrão Epidemiológico das IST	383
Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis (<i>Herpes Genital</i>)	63
Corticoterapia no Pênfigo Vulgar (<i>Morbilidade e Mortalidade pela</i>)	205
Crohn (<i>Ulcerações Genitais Múltiplas</i>)	227
Darier (<i>Segmentar</i>)	543
Departamento de Micologia do Hospital do Desterro (<i>Estudo Retrospectivo dos Fungos Patogénicos isolados em 2006 e no 1º trimestre de 2007</i>)	491
Dermatite Atópica (<i>Prevalência da Colonização por Staphylococcus Aureus em Pacientes com</i>)	41
Dermatologia Portuguesa na Literatura Internacional (2001-2006)	179
Dermatose Auto-Imune à Progesterona - Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico	477
Dermatoses Neutrófilicas	159
Doença de Behçet (<i>Expressão Atípica da</i>)	403
Doença de Behçet numa Consulta de Dermatologia	357
Doença de Crohn - Ulcerações Genitais Múltiplas	227
Doença de Darier Segmentar	521

Índice - Volume 65 (2007)

Doença de Kawasaki	97
Doença de Paget da Mama	417
Doença de Rosai-Dorfman Cutânea	409
Doença dos Nódulos dos Mungidores	577
Doença Granulomatosa Crónica da Infância (<i>Infecção Fúngica Superficial em</i>)	235
Eczema Herpeticum em Lactente no decurso de Primo-infecção por Vírus Herpes Simplex 1	85
Efalizumab na Psoríase (<i>Experiência inicial com</i>)	365
Epidermal Growth Factor (<i>Reacções Cutâneas Adversas aos Inibidores do EGFR Receptor do</i>)	453
Epidermólise Bolhosa Ditrófica - A propósito de um Caso Clínico	557
Eritema Discrómico Perstans	397
Escleredema associado a Mieloma Múltiplo	425
Estudo Retrospectivo dos Fungos Patogénicos isolados no Departamento de Micologia do Hospital do Desterro em 2006 e no 1º trimestre de 2007	491
Etanercept: Revisão de 39 Casos (<i>Tratamento da Psoríase com</i>)	215
Experiência inicial com Efalizumab na Psoríase	365
Expressão Atípica da Doença de Behçet	403
Formação em Dermatopatologia	175
Fungos Patogénicos isolados no Departamento de Micologia do Hospital do Desterro em 2006 e no 1º trimestre de 2007 (<i>Estudo Retrospectivo dos</i>)	491
Fusiformes (<i>Tumor de Células</i>) de Difícil Diagnóstico	571
Granuloma facial com evolução atípica	539
Guidelines da Associação Britânica de Dermatologia para a Utilização de Medicamentos "Biológicos" na Psoríase, 2005	313
Herpes Genital numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis	63
Herpeticum (<i>Eczema em Lactente no decurso de Primo-infecção por Vírus Herpes Simplex 1</i>)	85
Hiperhidrose Axilar: Revisão de 40 Casos (<i>Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento da</i>)	199
História da Dermatologia (Adenda) - Prof. Doutor João Ferreira Marques (1906-1979)	11
Ictiose Lamelar	245
Índice - Volume 65 (2007)	599
Índice de Assuntos	599
Índice de Autores	602
Índice Geral	605
Infecção Cutânea por <i>Mycobacterium Marinum</i>	79
Infecção Fúngica Superficial em Doença Granulomatosa Crónica da Infância	235
Joseph Plenck - Grandfather of Austrian Dermatology: Bicentennial of his Death	15
Kawasaki (<i>Doença de</i>)	97
Leishmaníase Cutânea - A Propósito de 2 Casos Clínicos	73
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	589
Melanoma Cutâneo Primário (<i>Análise Retrospectiva: 1996-2006</i>)	509
Mieloma Múltiplo (<i>Escleredema associado a</i>)	425
Morbilidade e Mortalidade pela Corticoterapia no Pênfigo Vulgar	205
Mucínose Eritematosa Reticulada - Tratamento com PUVA Tópico	431
Mungidores (<i>Doença dos Nódulos dos</i>)	577
<i>Mycobacterium Marinum</i> (<i>Infecção Cutânea por</i>)	79
Neutrófilicas (<i>Dermatoses</i>)	159
Níquel (<i>Alergia ao</i>)	21
Notícias	125, 267, 439, 583

Índice - Volume 65 (2007)

Orçamento para 2007	279
Paget (<i>da Mama</i>)	417
Papulose Linfomatóide	561
Parecer e Relatório do Conselho Fiscal (2006)	278
Pênfigo Vulgar (<i>Morbilidade e Mortalidade pela Corticoterapia no</i>)	205
Piccardi-Lassueur-Graham Little (<i>Síndrome de</i>)	105
População Bacteriana e Resistência aos Antimicrobianos em Úlceras de Perna Crónicas - Evolução numa Década	499
Prémio "Reunião da SPDV"	113
Prémio August C. Stiefel	119
Prémio Bernardino António Gomes	120
Prémio de Investigação Helder Gonçalves	121
Prémio EDOL	123
Prevalência da Colonização por <i>Staphylococcus Aureus</i> em Pacientes com Dermatite Atópica	41
Primo-infecção por Vírus Herpes Simplex 1 (<i>Eczema Herpeticum em Lactente no decurso de</i>)	85
Progesterona (<i>Dermatose Auto-Imune - Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico</i>)	477
Programa de Acção para 2007	278
Psoríase (<i>Experiência inicial com Efalizumab</i>)	365
Psoríase (<i>Guidelines da Ass. Britânica de Dermatologia para a Utilização de Medicamentos "Biológicos", 2005</i>)	313
Psoríase (<i>Tinha Capitis por Trichophyton rubrum em Adulto com</i>)	241
Psoríase (<i>Tratamento da</i>) com Etanercept: Revisão de 39 Casos	215
PUVA Tópico (<i>Mucínose Eritematosa Reticulada - Tratamento com</i>)	431
Queratodermia de Spiny	551
Reacções Cutâneas Adversas aos Inibidores do EGFR - Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico	453
Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico (<i>Reacções Cutâneas Adversas aos Inibidores do EGFR</i>)	453
Relatório de Actividades de 2006	268
Relatório de Contas de 2006	276
Resistência aos Antimicrobianos em Úlceras de Perna Crónicas - Evolução numa Década (<i>População Bacteriana e</i>)	499
Retalho em Ilha com Pedículo Lateral - Um Refinamento da Técnica Tradicional	469
Retrovírica Aguda (<i>Síndrome</i>)	251
Reunião da SPDV (Lisboa, 24 e 25 de Novembro de 2006)	129
Reunião da SPDV (Tomar, 27 e 28 de Abril de 2007)	281
Revisão Clinicopatológica de 311 Carcinomas Espinocelulares e Correlação Prognóstica	49
Rosai-Dorfman Cutânea (<i>Doença de</i>)	409
Segmentar (<i>Doença de Darier</i>)	543
Síndrome de Piccardi-Lassueur-Graham Little	105
Síndrome Retrovírica Aguda	251
Spiny (<i>Queratodermia de</i>)	551
<i>Staphylococcus Aureus</i> em Pacientes com Dermatite Atópica (<i>Prevalência da Colonização por</i>)	41
Tinha Capitis por <i>Trichophyton rubrum</i> em Adulto com Psoríase	241
Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento da Hiperhidrose Axilar: Revisão de 40 Casos	199
Tratamento com PUVA Tópico (<i>Mucínose Eritematosa Reticulada</i>)	431
Tratamento da Psoríase com Etanercept: Revisão de 39 Casos	215
<i>Trichophyton rubrum</i> em Adulto com Psoríase (<i>Tinha Capitis por</i>)	241
Tumor de Células Fusiformes de Difícil Diagnóstico	571
Úlceras de Perna Crónicas - Evolução numa Década (<i>População Bacteriana e Resistência aos Antimicrobianos em</i>)	499
Uretrites e Cervicites - Uma Actualização	521
Vírus Herpes Simplex 1 (<i>Eczema Herpeticum em Lactente no decurso de Primo-infecção por</i>)	85

Índice - Volume 65 (2007)

ÍNDICE DE AUTORES (ARTIGOS)*

Nº página

Afonso A	227, 431, 477, 561, 577
Almeida Pereira M	85, 499
Alves R	91
Amaro C	335, 431, 521, 561
Amorim I	551
Apetato M	215, 365
Ave M	41
Azevedo F	63, 241, 357, 383, 499
Baptista A	73, 79 , 425, 557
Barroso A	453
Bártolo E	425, 539, 571
Baudrier T	499
Bonito V	85
Borges A	97
Borges da Costa J	245
Borges N	417
Branco Ferreira M	21
Branco T	79
Caldas Lopes L	251
Capitão-Mor M	403, 539
Cardoso B	97
Cardoso C	417
Cardoso J	21, 227, 383, 477, 577
Castro e Sousa F	377
Cirne de Castro JL	205
Coelho S	105 , 377
Correia Fonseca	499
Costa M	477
Costa V	199, 509
Cotta F	499
Couceiro A	73
Cravo M	377
Cruz D	557
Cunha D	227, 577
Cunha H	539
Delerue F	425
Dias Coelho J	491
Dias M	397
Duarte AF	241
Falcão do Amaral CS	41
Falcão M	357
Faria Maya M	397
Fernandes C	577
Ferreira A	215, 365, 417
Ferreira M	199, 509
Figueiredo A	105, 377
Filipe P	205
Freitas J	227

Índice - Volume 65 (2007)

Furtado A	73, 557
Furtado C	425, 571
Galhardas C	491
Barata Feio A	491
Germano I	251
Gonçalo M	453
Goulão J	403, 425, 571
Gouveia C	205, 409
Guerra F	79
Holubar K	15
Horta M	199
Lamarão P	335, 561
Lampreia F	251
Lisboa C	63, 85, 357
Lobo I	159, 551
Lohmann C	425
Machado S	159
Marchett AM	41
Marques Gomes M	245, 311 , 409
Marques Pinto G	179, 309 , 431, 561
Martins A	235 , 543
Medeiros S	21, 477
Menezes Brandão F	403, 425
Menezes N	73, 557
Milheiro A	377
Miranda F	397
Monteiro M	425
Moreira E	241, 357
Mota G	73
Moura C	453
Nunes Ribeiro D	41
Oliveira Soares R	409
Osório Ferreira E	557
Paiva Lopes MJ	235, 251, 543
Palmares J	357
Pereira B	49
Pereira Barbosa M	21
Pereira C	561
Picoto A	49
Poiars Baptista A	9, 11, 175
Ponte P	215, 365 , 543
Reis JP	105
Resende C	85
Rocha Paris F	215, 491
Rodrigues A	227, 477, 521
Rodrigues Alves R	21
Rodrigues JC	235
Rosa J	469
Santo I	383
Santos P	241
Santos R	431

Índice - Volume 65 (2007)

Santos Rodrigues C	97
Seara Alves S	63
Seiler MTG	41
Selores M.....	91, 159, 199, 509, 551
Serrano P	539
Serrão V.....	79, 365, 215, 251, 543
Siborro Azevedo	97
Silva R	97
Soares de Almeida L	245, 409
Soter Ramos	241
Sousa Coutinho V	97, 205
Tebyriçá JN	41
Teixeira A	85
Teixeira M	91, 199
Tellechea O	175
Torrão L	357
Torres T	509
Trindade F	417, 469
Tuneu A	15
Vale E.....	49, 175
Varela P	453
Viana I	49
Vieira A	227
Vieira Mota A	499
Vieira R	377
Xavier da Cunha E	377
Xerinda S	63

*Em **negrito**, 1º autor

ÍNDICE GERAL

NÚMERO 1, 2007

Carta ao Editor - A Propósito da Participação Internacional Portuguesa	
<i>António Poiares Baptista</i>	9
História da Dermatologia (Adenda) - Prof. Doutor João Ferreira Marques (1906-1979)	
<i>António Poiares Baptista</i>	11
Joseph Plenck - Grandfather of Austrian Dermatology: Bicentennial of his Death	
<i>Karl Holubar, Anna Tuneu</i>	15
Alergia ao Níquel	
<i>Rodrigo Rodrigues Alves, Sandra Medeiros, Manuel Branco Ferreira, Manuel Pereira Barbosa, Jorge Cardoso</i>	21
Prevalência da Colonização por <i>Staphylococcus Aureus</i> em Pacientes com Dermite Atópica	
<i>Daniela P. Nunes Ribeiro, Marcelo N. Ave, João N. Tebyriçá, M^o Teresa G. Seiler, Amandia Mônica Marchett, Cláudia S. Falcão do Amaral</i>	41
Revisão Clinicopatológica de 311 Carcinomas Espinocelulares e Correlação Prognóstica	
<i>Bárbara Pereira, Esmeralda Vale, Isabel Viana, António Picoto</i>	49
Herpes Genital numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis	
<i>Sérgio Seara Alves, Cármen Lisboa, Sandra Xerinda, Filomena Azevedo</i>	63
Leishmaníase Cutânea - A Propósito de 2 Casos Clínicos	
<i>Nuno Menezes, Gioconda Mota, Antónia Furtado, António Couceiro, Armando Baptista</i>	73
Infecção Cutânea por <i>Mycobacterium Marinum</i>	
<i>Juliana Baptista, Vasco Serrão, Teresa Branco, Fernando Guerra</i>	79
Eczema Herpeticum em Lactente no decurso de Primo-infecção por Vírus Herpes Simplex 1	
<i>Marta Almeida Pereira, Cármen Lisboa, Ana Teixeira, Bonito Victor, Carlos Resende</i>	85
Acantose Nigricante Reveladora de Colangiocarcinoma Intra-hepático	
<i>Marta Teixeira, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	91
Doença de Kawasaki	
<i>Carla dos Santos Rodrigues, V. Sousa Coutinho, Raquel Silva, Bruno Cardoso, Agostinho Borges, Siborro Azevedo</i>	97
Síndrome de Piccardi-Lassueur-Graham Little	
<i>Sónia Coelho, J.P. Reis, Américo Figueiredo</i>	105
Bolsas e Prémios atribuídos (2006/2007)	
Prémio "Reunião da SPDV"	113
Bolsa da SPDV	114
Bolsa SPDV-EADV	115
Bolsa Sá Penella	116
Bolsa Cabral de Ascensão	117
Bolsa para Estágios Formativos no País	118
Prémio August C. Stiefel	119
Prémio Bernardino António Gomes	120
Prémio de Investigação Helder Gonçalves	121
Bolsa para Apresentação de Trabalhos em Reuniões Europeias de Dermatologia Pediátrica	122
Prémio EDOL	123
Bolsas e Prémio em vigor - 2007	124
Notícias	125
Reunião do Sul da SPDV - Lisboa, 24 e 25 de Novembro de 2006 (Programa e Resumos)	129

Índice - Volume 65 (2007)

NÚMERO 2, 2007

Dermatoses Neutrofílicas

Inês Lobo, Susana Machado, Manuela Selores 159

A Formação em Dermatopatologia

António Poiares Baptista, Óscar Tellechea, Esmeralda do Vale 175

A Dermatologia Portuguesa na Literatura Internacional (2001-2006)

Gabriela Marques Pinto 179

Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento da Hiperhidrose Axilar: Revisão de 40 Casos

Márcia Ferreira, Miguel Horta, Marta Teixeira, Virgílio Costa, Manuela Selores 199

Morbilidade e Mortalidade pela Corticoterapia no Pênfigo Vulgar

Carolina Gouveia, Paulo Filipe, Vasco Sousa Coutinho, J. L. Cirne de Castro 205

Tratamento da Psoríase com Etanercept: Revisão de 39 Casos

Vasco Serrão, Pedro Ponte, Filipa Rocha Paris, Margarida Apetato, Ana Ferreira 215

Doença de Crohn - Ulcerações Genitais Múltiplas

Daniela Cunha, Ana Rodrigues, Ana Afonso, Ana Vieira, João Freitas, Jorge Cardoso 227

Infecção Fúngica Superficial em Doença Granulomatosa Crónica da Infância

Andréa Martins, M^o João Paiva Lopes, João Carlos Rodrigues 235

Tinha Capitis por *Trichophyton rubrum* em Adulto com Psoríase

Ana Filipa Duarte, Elisabete Moreira, Paulo Santos, Soter Ramos, Filomena Azevedo 241

Ictiose Lamelar

João Borges da Costa, Luís Soares de Almeida, M. Marques Gomes 245

Síndrome Retrovírica Aguda

Vasco Serrão, Luísa Caldas Lopes, Fátima Lampreia, Isabel Germano, M^o João Paiva Lopes 251

Bolsas e Prémios atribuídos (2007) 261

Notícias 267

Relatório de Actividades de 2006 268

Relatório de Contas de 2006 276

Parecer e Relatório do Conselho Fiscal (2006) 278

Programa de Acção para 2007 278

Orçamento para 2007 279

Reunião do Sul da SPDV - Tomar, 27 e 28 de Abril de 2007 (Programa e Resumos) 281

NÚMERO 3, 2007

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
Avaliação pré-Operatória em Cirurgia Dermatológica	
Cristina Amaro, Paulo Lamarão	335
Doença de Behçet numa Consulta de Dermatologia	
Elisabete Moreira, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo, Luís Torrão, Manuel Falcão, Jorge Palmares	357
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
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
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
Doença de Rosai-Dorfman Cutânea	
Carolina Gouveia, R. Oliveira Soares, L. M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes	409
Doença de Paget da Mama	
Felicidade Trindade, Nuno Borges, Conceição Cardoso, Ana Ferreira	417
Escleredema associado a Mieloma Múltiplo	
João Goulão, M. Monteiro, C. Lohmann, F. Delerue, J. Barata, C. Furtado, E. Bártolo, F. Menezes Brandão	425
Mucinose Eritematosa Reticulada - Tratamento com PUVA Tópico	
Cristina Amaro, Raquel Santos, Ana Afonso, Gabriela M. Pinto	431
Bolsas e Prémios atribuídos (2007)	437
Notícias	439

Índice - Volume 65 (2007)

NÚMERO 4, 2007

Reacções Cutâneas Adversas aos Inibidores do EGFR - Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico <i>Paulo Varela, Margarida Gonçalo, Cecília Moura, Ana Barroso</i>	453
Retalho em Ilha com Pedículo Lateral - Um Refinamento da Técnica Tradicional <i>Felicidade Trindade, José Rosa</i>	469
Dermatose Auto-Imune à Progesterona - Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico <i>Sandra Medeiros, Rodrigo Rodrigues Alves, Manuela Costa, Ana Afonso, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	477
Estudo Retrospectivo dos Fungos Patogénicos isolados no Departamento de Micologia do Hospital do Desterro em 2006 e no 1º trimestre de 2007 <i>Joana Dias Coelho, Filipa Rocha-Páris, Célia Galhardas, Ana Barata Feio</i>	491
População Bacteriana e Resistência aos Antimicrobianos em Úlceras de Perna Crónicas - Evolução numa Década <i>Marta Almeida Pereira, Teresa Baudrier, Alberto Vieira Mota, Fernanda Cotta, Correia Fonseca, Filomena Azevedo</i>	499
Análise Retrospectiva de Melanoma Cutâneo Primário: 1996-2006 <i>Márcia Ferreira, Virgílio Costa, Tiago Torres, Manuela Selores</i>	509
Uretrites e Cervicites - Uma Actualização <i>Cristina Amaro, Ana Rodrigues</i>	521
Granuloma facial com evolução atípica <i>Pedro Serrano, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo, Manuela Capitão Mor</i>	539
Doença de Darier Segmentar <i>Vasco Serrão, Pedro Ponte, Andréa Martins, Mª João Paiva Lopes</i>	543
Queratodermia de Spiny <i>Inês Lobo, Isabel Amorim, Manuela Selores</i>	551
Epidermólise Bolhosa Distrófica - A propósito de um Caso Clínico <i>Nuno Menezes, Dionísio de la Cruz, Antónia Furtado, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	557
Papulose Linfomatóide <i>Cristina Amaro, Carlos Pereira, Paulo Lamarão, Ana Afonso, Gabriela M. Pinto</i>	561
Tumor de Células Fusiformes de Difícil Diagnóstico <i>João Goulão, Constança Furtado, Elvira Bártolo</i>	571
Doença dos Nódulos dos Mungidores <i>Daniela Cunha, Cândida Fernandes, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	577
Bolsas e Prémios atribuídos (2007)	581
Notícias	583
Actas das Assembleias Gerais da SPDV (Acta °269)	584
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	589
Índice - Volume 65 (2007)	599
Índice de Assuntos	599
Índice de Autores	602
Índice Geral	605



1768 1825

General Sir John...