



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

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

Volume 69 - Número 4 - Outubro / Dezembro de 2011



REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

Propriedade

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Redacção, administração e Secretariado

Serviço de Dermatologia Hospital de Curry Cabral
nº8, Rua da Beneficência, 1069-166 Lisboa
Telef +351 217924200 / FAX +351 217924287

Director

Prof. Dr. Américo Figueiredo

Editor Chefe

Dr.ª Gabriela Marques Pinto

Continuação de

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Composição e Impressão

Sublinhado

PUBLICAÇÕES E PUBLICIDADE

Publicações e Publicidade Unipessoal
Rua Prof. Vieira de Almeida, nº38
Lj. A - Bloco B - Piso 0 - 1600-371 LISBOA
Telf.: 21 757 81 35

Impressa em acid free paper; Printed in acid free paper

Tiragem

1000 Exemplares
Distribuição gratuita aos sócios

Periodicidade / Periodicity

Trimestral (Mar, Jun, Set, Dez) /
Quarterly (Mar, Jun, Sep, Dec)

Depósito legal n.º24892/88

ISSN 2182-2395

eISSN-2182-2409

Isenta de Registo ERC ao abrigo do decreto
regulamentar 8/99 de 9/6 art. 12 nº1A

Editor

Dra. Gabriela Marques Pinto
gmarquespinto@gmail.com

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

Professor Doutor Alan Menter (Dallas, USA)
Professor Doutor Américo Figueiredo (Coimbra, Portugal)
Professora Doutora Ann-Goossens (Leuven, Belgium)
Dr. António Massa (Porto, Portugal)
Dr. António Picoto (Lisboa, Portugal)
Dr. António Pinto Soares (Lisboa, Portugal)
Professor Doutor António Poiares Baptista (Coimbra, Portugal)
Dr. Armando Roseira (Matosinhos, Portugal)
Dr. Artur Sousa Basto (Braga, Portugal)
Dr. Carlos Resende (Porto, Portugal)
Professor Doutor Christopher Griffiths (Manchester, United Kingdom)
Dr.ª Clarisse Rebelo (Faro, Portugal)
Dr.ª Filomena Azevedo (Porto, Portugal)
Dr. Francisco Menezes Brandão (Lisboa, Portugal)
Dr. Giuseppe Argenziano (Naples, Italy)
Dr. João Amaro (Lisboa, Portugal)
Dr. Jorge Cardoso (Lisboa, Portugal)
Dr. Jorge Ocampo Candiani (Monterrey, NL Mexico)
Dr. Lluís Puig (Barcelona, Spain)
Dr.ª Manuela Capitão-Mor (Lisboa, Portugal)
Dr.ª Margarida Gonçalo (Coimbra, Portugal)
Professor Doutor Omar Lupi (Rio de Janeiro, Brazil)
Professor Doutor Óscar Tellechea (Coimbra, Portugal)
Professor Doutor Osvaldo Correia (Porto, Portugal)
Professor Doutor Wolf-Henning Boehncke (Frankfurt, Germany)

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2009-2010

DIRECÇÃO

Presidente

Américo Manuel da Costa Figueiredo

Vice-Presidente

Jorge Alberto dos Santos Cardoso

Secretário Geral

Manuel Sacramento Marques

Tesoureiro

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes

Vogal

José Carlos Faria Fernandes

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Filomena Maria Moreira de Azevedo

Secretária

Maria de Lourdes Almeida dos Santos Ferreira

Secretário

José Pedro Gaspar dos Reis

CONSELHO FISCAL

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vogal

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártole

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Melanoma primário do palato – à data do diagnóstico e 36 meses após crioterapia";

"Primary melanoma of the palate – at presentation and 36 months after cryotherapy".

Proveniência: Dr.^ª Neide Pereira et al, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Âmbito e Objectivos

A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, editada desde 1942, é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, tem como editor desde 1998 a Dra. Gabriela Marques Pinto.

O seu objectivo é a divulgação de trabalhos de grande qualidade relativos a todas as áreas da Dermatologia e da Venereologia.

Publica artigos de educação médica contínua, artigos científicos originais, artigos de revisão, relatos de casos clínicos, cartas ao editor, editoriais, comunicações, bem como resumos de trabalhos apresentados em reuniões, cursos ou congresso de particular interesse para a especialidade.

Os critérios para publicação são o mérito científico, originalidade e interesse para uma audiência multidisciplinar

A revista é publicada quatro vezes por ano.

Audiência

A principal audiência é composta por dermatologistas e especialistas de medicina interna, medicina geral e familiar, alergologia, imunologia clínica, pediatria, oncologia e cirurgia plástica e reconstrutiva.

Patrocínios

Os patrocinadores da revista são laboratórios de indústria farmacêutica, com produtos específicos na área da dermatologia, através da publicidade. Não é permitida a influência da publicidade sobre as decisões editoriais

Outras despesas são suportadas pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is an official organ of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. The overriding criteria for publication are scientific merit, originality and interest to a multidisciplinary audience.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology strives to publish the highest quality dermatological research. In so doing, the journal aims to advance understanding, management and treatment of skin disease and improve patient outcomes.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology invites submissions under a broad scope of topics relevant to clinical and experimental research and publishes original articles, continuing medical education, reviews, concise communications, case reports and letters. The articles categories within the journal are: clinical and laboratory investigations, allergy, dermatological surgery and lasers, dermatopathology, sexually transmitted diseases.

The journal publishes 4 issues per year

Founded in 1942, has Dr.^a Gabriela Marques Pinto as an editor since 1998. The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology aims to serve the needs of its multiple stakeholders (authors; reviewers; readers; subscribers; sponsors).

Audience

The main audience are from dermatology, internal medicine, family medicine, allergology, clinical immunology, pediatrics, oncology and plastic and reconstructive surgery,

Sponsors

The majority of the costs are covered by several pharmaceutical companies taking out paid advertising. Any other expenses are born by the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. It is not allowed the influence of advertising on editorial decisions.

Normas de Publicação/ Instruções ao Autores

A revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da Dermatologia e da Venereologia, ou com elas relacionados.

Considera para publicação artigos originais, de revisão, educação médica contínua, casos clínicos, cartas ao editor, comentários, etc.

A Revista subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), disponível em www.ICMJE.org.

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Autoria

A revista segue os critérios de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors*.

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

- Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
- Participam na análise e interpretação dos dados
- Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

Conflitos de Interesse

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores.

Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

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

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a transferência dos direitos de autor para a Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos Editores.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de transferência de direitos e interesses de copyright quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

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

Todos os Autores devem assinar

Data:
Nome (maiúsculas):
Assinatura:

Normas de Publicação/ Instruções ao Autores

Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

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

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

Os manuscritos aprovados pelo editor serão revistos por 2 consultores científicos peritos na área específica. Outros revisores podem ser consultados para aconselhamento. O processo de revisão é confidencial e anônimo, todo o processo é *single-blinded*.

A aceitação final é da responsabilidade do editor científico.

Cartas ao editor ou editoriais serão avaliados pelo conselho editorial, mas também poderá ser solicitada uma revisão externa. Sem revisão pelos pares serão publicadas mensagens do presidente, resumos de posters/comunicações apresentados nas conferências organizadas pela sociedade, assim como documentos oficiais da SPDV.

Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

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

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores no prazo de 6 a 8 semanas a partir da data da recepção do manuscrito. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo máximo de vinte dias, um e-mail ao editor respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos. Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: gmarquespinto@gmail.

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de

propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail), a dois espaços, com letra tamanho 12, *Times New Roman* e com margens não inferiores a 2,5cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

Os Autores devem categorizar os “artigos” submetidos como Educação Médica Contínua, Artigos Originais, Artigos de Revisão, Artigos de Revisão Casuística, Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia, Artigos de Dermatoscopia, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimentos às normas que regem os direitos de autor.

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores, e que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da *World Medical Association* (<http://www.wma.net>)

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita.

Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

Estrutura – os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Na primeira página:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e informativo
- b) Nome dos Autores com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para rodapé

Normas de Publicação/ Instruções ao Autores

Na segunda página:

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

Na terceira página e seguintes:

Educação Médica Contínua: Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências. Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

Artigos Originais: o texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia, Quadros e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

Manuscritos reportando estudos randomizados e controlados devem seguir o CONSORT Statement <http://www.consort-statement.org/>

Manuscritos reportando ensaios clínicos devem seguir os critérios do ICMJE <http://www.icmje.org/>.

Adesão ao QUORUM Statement (*Quality of Reporting of Meta-analysis*) e o ao STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), que guiam os autores sobre a informação que deve ser incluída para permitir que os leitores e revisores avaliem o rigor e transparência da investigação

Artigos de Revisão: Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto

de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação

O texto poderá ter as mesmas secções dos Artigos originais. A secção Material e Métodos pode ser usada para descrever como foi feita a revisão da literatura.

Deverão ter entre 10 e 25 páginas, e incluir entre 50 a 200 referências

Não devem exceder 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Devem incluir um resumo de 350 palavras, e não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras a cores para sumariar pontos críticos é encorajado.

Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia e Artigos de Dermatoscopia: são artigos originais, curtos, referentes a estas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

O texto deverá ser contínuo, sem divisões em secções e não deve exceder 1.100 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de duas ilustrações, e 15 referências bibliográficas.

Caso Clínico: O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de quadros/figuras não deve ser superior a 6.

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

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

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

Normas de Publicação/ Instruções ao Autores

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

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

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

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

Bibliografia: As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: "Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994 [13] and in multiple sclerosis [14]."

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus Journal Abbreviations* (<ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>)

Notas:

Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al".

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

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

1. Com menos de 6 autores

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010;63(2):85-8.

2. Com mais de 6 autores

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. *Arch Dermatol Res*. 2010 ;302(4):271-82.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano. pág (s)

1. Com Autores:

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

2. Com editor:

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

Capítulo de monografia:

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

Relatório Científico/Técnico:

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

Documento eletrônico:

1. CD-ROM

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

2. Resumo de um Artigo da Internet

Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P. A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. *J Infect Dis [abstract]*. 1985;190(11). [consultado em 2005 Jun 30]. Disponível em: ProQuest. <http://www.umi.com/proquest/>.

3. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Bio-statistics: a methodology for the health sciences [e-book]*. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection.

4. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

Normas de Publicação/ Instruções ao Autores

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

Tabelas, Figuras, Fotografias:

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela/quadro. Tabelas e Figuras devem ter numeração árabe e legenda.

Cada Figura e Tabela/Quadro incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Quadro 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela/Quadro não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e Tabelas são numerados com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Quadro 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os manuscritos submetidos à revista devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação (*cover letter*).

Provas tipográficas – serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

Errata e Retracções – Publica alterações, emendas ou retracções a uma artigo anteriormente publicado. Após publicação outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

Nota final – para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors*, disponível em www.ICMJE.org

Guidelines for Authors

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is the official journal of the Portuguese Society Dermatology and Venereology (Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia/SPDV). The journal publishes 4 issues per year, mainly about dermatology and venereology, and related areas. This work can range from peer-reviewed original articles to review articles, editorials, continuing medical education, and opinion articles.

A paper submitted for publication in the Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology has to be written in Portuguese or English, and fit into one of the different journal sections.

The journal subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, whose updated original English text is available on the site www.icmje.org. The editorial policy of Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3412>.

The opinions and declarations contained in the journal are of the sole and exclusive responsibility of its authors. They do not necessarily represent the views of the Editorial Board, Advisory Council or Portuguese Society of Dermatology and Venereology.

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest. The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

- a) accepted without changes; b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused. All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different color within 1 month.

Authorship

The Journal follows the ICJME criteria for authorship. Authorship credit should be based on 1) substantial

contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3.

Conflicts of Interest

Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships between themselves and others that might be perceived by others as biasing their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist. Conflict of interest statements will be published at the end of the article.

Copyright

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref. SPDV _____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.
The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.
And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology

All authors must sign

Name (capitals):

Date:

Signature:

Peer-Review

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer review by two anonymous reviewers and the Editor. Final acceptance or rejection rest with the Editorial Board, who reserves the right to refuse any material for publication.

Manuscripts should be written so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular field. They should be written in a clear, concise, direct style. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of content, the Editor and the Publisher reserve the right to modify typescripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision.

Guidelines for Authors

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions may be sent for modification before review by the editorial board.

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval, respect the norms formulated by the Helsinki declaration, and informed consent which should be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication.

Identifying details should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity.

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work has not been published before, is not being considered for publication elsewhere and has been read and approved by all authors.

All manuscripts must be sent by e-mail to: gmarquespinto@gmail.

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1:

- a) Title in **Portuguese** and in **English**;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

Page 2:

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

Abstract in **English** and **Portuguese** structured as follows for the original articles: Introduction; Materials and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports. c) Keywords in **English** and **Portuguese**.

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms, available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> – should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages:

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

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction (including Objectives), Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Tables and Figures.

Original papers should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. Up to six Tables/ Figures are allowed and 60 references.

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

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

Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles: Concise, short, original articles about this two subspecialties with interest to

Guidelines for Authors

dermatology. The text should not exceed 1.1000 words, excluding illustrations and references. A maximum of two Tables/Figures and 15 bibliographic references is permitted.

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

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

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

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

Memory: Original and concise article, written by invitation that approaches historical aspects of dermatologic interest, such as commemorations of outstanding events in the progress of medicine and particularly dermatology, biographies and commemorations regarding relevant personalities in national and international dermatology. The organization of the text is free, however it should not exceed 800 words, excluding illustrations and references that are limited to two and ten, respectively. It must be accompanied with an Abstract in Portuguese and in English with 250 words maximum each.

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

Abbreviations and Units of Measurement

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an abbreviations stands should precede the abbreviation's first use.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be given in degree Celsius ($^{\circ}$ C). Blood pressures should be given in millimeters of mercury (mmHg).

Trade Names

Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name in parentheses.

References

References should be cited by the numerical system, superscript and listed, in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of Index Medicus.

Full bibliographic references should follow the norms and format of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (the Vancouver Style).

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add "et al". Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565- 569 and not: 565-9). The Journal number and the month of publication should not be presented. References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference. Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

Journal Article:

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume(number): Page(s).

Should the article have several authors, mention six of them at most; if there are more, list the first six followed by "et al".

1. Less than 6 authors

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. Contact Dermatitis. 2010;63(2):85-8.

2. More than 6 authors

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. Arch Dermatol Res. 2010 ;302(4):271-82.

Book:

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

Guidelines for Authors

1. With author:

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

2. With editor:

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

Chapter in Book:

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

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photodynamic therapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. Photoimmunology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

Dissertation:

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

Scientific and technical report:

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

Online Document:

1. CD-ROM

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

2. Online Book

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [cited 2005 Jun 30]. Available from: Wiley InterScience electronic collection.

3. Homepage/Website

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

Tables

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

Tables require a heading.

Figures

Figures must be referred to in the text and numbered in sequence with Arab numerals, in the order in which they have been first cited in the text.

Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be double typed.

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

The number of figures should be limited as described above.

Figures require a legend.

If a figure has already been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material except for documents in the public domain.

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

Modifications and proofreading - Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color.

Publishing proofs - These are the editorial board's responsibility, unless the authors state otherwise. Should this latter be the case, the proofs should be concluded within a deadline of 48 hours.

Final Note - For a fuller clarification of this matter, a reading of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Editors, available in <http://www.ICMJE.org>.

IN MEMORIAM – Dr.ª Olívia Bordalo

Ann Goossens 521

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA**Diagnóstico Serológico da Sífilis – Novas Orientações**

Maria João Cruz, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo 523

ARTIGOS DE REVISÃO**Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com Biológicos**

Gabriela Marques Pinto, Paulo Filipe 531

Doença de Hansen e Gravidez

Ana Furtado Lima, Carla Francisco, Neuza Mendes, Cristina Guerreiro, Raquel Vieira, Ana Campos 555

Dermatoses Vulvares Inflamatórias

Ermelindo Tavares, César Martins, José Teixeira 561

ARTIGOS ORIGINAIS**Telereferenciação com Imagem – Experiência de 1 Ano**

Inês Leite, Ana Moreira, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista 573

Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente em Doentes com Psoríase Submetidos a Terapêutica com Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa – Estudo Retrospectivo de 4 Anos no Hospital de Santarém

Ermelindo Tavares, Sónia Silva, Joana Parente, José Miguel Carvalho, César Martins 577

Toxidermias – Estudo dos Casos Internados num Hospital Central (2000-2010)

Ana Maria Calistru, Carmen Lisboa, Ana Paula Cunha, Filomena Azevedo 585

Estruturas Dermatoscópicas em Oitenta Carcinomas Basocelulares Pigmentados

Victoria Guiote Dominguez 593

Tumores Sudoríparos – Revisão de 10 Anos

Pedro Andrade, José Pedro Reis, Oscar Tellechea 599

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA**Retalho de Avanço Modificado para Reconstrução de Defeito Nasogeniano**

Inês Leite, Nuno Menezes, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista 609

Unha em Pinça – Correção Cirúrgica pela Técnica de Zook Modificada

Ana Brinca, Neide Pereira, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 613

Índice

Cicatrização por Segunda Intenção – A Propósito de um Caso Clínico <i>Sónia Fernandes, Vasco Coelho Macias, Alexandra Chaveiro, Jorge Cardoso</i>	617
CASOS CLÍNICOS	
Dermatose IgA Linear da Infância – Apresentação em Cacho de Uva Escrotal <i>Olga Ferreira, Alberto Mota, Paulo Morais, Ana Filipa Duarte, Herberto Bettencourt, Áurea Canelhas, Filomena Azevedo</i>	621
A Importância da Griseofulvina no Tratamento da Tinha do Couro Cabeludo em Idade Pediátrica – A Propósito de Um Caso Clínico <i>Maria João Cruz, Ana CalSTRU, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo, Alberto Mota</i>	627
Micofenolato de Mofetil no Eczema Atópico Infantil <i>Rita Guedes, Inês Leite, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	631
Tumor Ovárico de Células de Leydig – Um Caso Raro de Hiperandrogenismo <i>Paula Maio, Vasco Macias, Paulo Ramos, Raquel Vieira, Jorge Cardoso</i>	637
Melanoma Primário do Palato – Um Caso Clínico <i>Neide Pereira, M. M. Canelas, R. Vieira, A. Figueiredo</i>	641
LISTA DE NOMES E MORADAS DOS MEMBROS DA SPDV	647
ÍNDICE – VOLUME 69 (2011)	
Índice de Assuntos	657
Índice de Autores	661
Índice Geral	664

IN MEMORIAM – Dr.^a Olívia Bordalo

Ann Goossens 521

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Syphilis Serologic Diagnosis – New Guidelines

Maria João Cruz, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo 523

REVIEW ARTICLES

Recommendations for High-Quality Use of Biologic Therapies in Adults with Plaque Psoriasis

Gabriela Marques Pinto, Paulo Filipe 531

Hansen Disease and Pregnancy

Ana Furtado Lima, Carla Francisco, Neuza Mendes, Cristina Guerreiro, Raquel Vieira, Ana Campos 555

Vulvar Inflammatory Dermatoses

Ermelindo Tavares, César Martins, José Teixeira 561

ORIGINAL ARTICLES

Tele-referral with Image – Experience of 1 Year

Inês Leite, Ana Moreira, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista 573

Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis in Psoriasis Patients Submitted to Anti-TNF Therapy – A Retrospective Study in District Hospital of Santarém

Ermelindo Tavares, Sónia Silva, Joana Parente, José Miguel Carvalho, César Martins 577

Drug Induced Cutaneous Reactions – A Series of Inpatients during an Eleven Year Period

Ana Maria CalSTRU, Carmen Lisboa, Ana Paula Cunha, Filomena Azevedo 585

Dermatoscopic Structures in Eighty Pigmented Basal Cell Carcinomas

Victoria Guiote Dominguez 593

Sweat Gland Tumours – A 10-Years Review

Pedro Andrade, José Pedro Reis, Óscar Tellechea 599

SURGICAL DERMATOLOGY

Modified Malar Advancement Flap for a Nasogenian Defect Reconstruction

Inês Leite, Nuno Menezes, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista 609

Pincer Nail – Surgical Correction by a Modified Zook Technique

Ana Brinca, Neide Pereira, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 613

Contents

Secondary Intention Healing – A Case Report <i>Sónia Fernandes, Vasco Coelho Macias, Alexandra Chaveiro, Jorge Cardoso</i>	617
CASE REPORTS	
Linear IgA Dermatitis – Scrotal Cluster of Grapes Presentation <i>Olga Ferreira, Alberto Mota, Paulo Morais, Ana Filipa Duarte, Herberto Bettencourt, Áurea Canelhas, Filomena Azevedo</i>	621
The Relevance of Griseofluvin in the Treatment of Tinea Capitis in Pediatric Age – Case Report <i>Maria João Cruz, Ana Calistru, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo, Alberto Mota</i>	627
Mycophenolate Mofetil for Childhood Atopic Eczema <i>Rita Guedes, Inês Leite, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	631
Leydig Cell Tumor of the Ovary – A Rare Case of Hyperandrogenism <i>Paula Maio, Vasco Macias, Paulo Ramos, Raquel Vieira, Jorge Cardoso</i>	637
Primary Melanoma of the Palate – A Case Report <i>Neide Pereira, M. M. Canelas, R. Vieira, A. Figueiredo</i>	641
SPDV MEMBERS: NAMES AND ADDRESSES	647
LIST OF CONTENTS – VOLUME 69 (2011)	
<i>Subject Index</i>	657
<i>Author Index</i>	661
<i>General Index</i>	664

In Memoriam: Dr.^a Olívia Bordalo (1951 – 2011)



Dr. Olívia Bordalo was born in Macau on March 14, 1951. She died, surrounded by her family, on Tuesday, May 11, 2011, after a year of intense and courageous battle against a fatal illness.

Olívia graduated brilliantly in Medicine from the Medical School of the University of Lisbon in 1974 and was classified at 89% (the 5th of 700 candidates) at the admission exam for her internship in Dermatology and Venereology, which she completed at the Hospital de Santa Maria in Lisbon in 1985.

Her main interests became clinical dermatology and contact dermatitis, fields in which her dedication was marked by extreme accuracy throughout her professional career.

In 1979 she became a member of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology and in 1990 of the European Society of Contact Dermatitis. In 2003, she became the General Secretary of the Portuguese Contact Dermatitis Research Group and in 2005 the head of the "Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica" in Lisbon.

She was an excellent and welcome lecturer at international meetings, and the author of several scientific papers in the field of contact dermatitis. We will always remember her exceptional talk on fragrance allergies at the 2008 Congress of the European Society of Contact Dermatitis in Estoril.

Because of her special interest in contact dermatitis, I had the great privilege of knowing Olívia personally and having her as our guest at our Contact Allergy Unit in Leuven. Olívia became one of my closest personal friends. I also got to know her family, which was so important for her and to which she was intensely dedicated.

We will remember Dr. Olívia Bordalo as a very gentle, respectful and distinguished person and particularly as a good and loyal friend to many of us. We are very grateful.

An Goossens

Professor of Dermatology

President of the European Society of Contact Dermatitis

Director of the Contact Allergy Unit of the Department of Dermatology, University Hospital K.U. Leuven, Belgium

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DA SÍFILIS – NOVAS ORIENTAÇÕES

Maria João Cruz^{1,4}, Carmen Lisboa^{2,5}, Filomena Azevedo³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident, Dermatology and Venereology

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

³Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia / Director of the Dermatology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de São João, EPE Porto, Portugal

⁴Assistente convidada da cadeira de Dermatologia e Venereologia / Invited Assistant Professor of Dermatology and Venereology

⁵Assistente convidada da cadeira de Microbiologia, Doutorada / Invited Assistant Professor of Microbiology
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

RESUMO – A sífilis constitui ainda hoje um importante problema de saúde pública que requer diagnóstico e tratamento atempados e adequados. O diagnóstico assenta fundamentalmente nos exames serológicos – treponémicos e não-treponémicos. Nos últimos anos tem-se assistido a um importante avanço tecnológico nesta área com o desenvolvimento de vários novos métodos que utilizam antígenos treponémicos específicos, nomeadamente os testes imunoenzimáticos (EIA), de quimiluminiscência (CA) e imunocromatográficos. Apesar de muitos destes testes ainda não terem obtido a aprovação das organizações competentes, o seu desempenho (elevadas sensibilidade e especificidade) e automatização levou muitos laboratórios a adoptar um algoritmo inverso ao algoritmo clássico no rastreio da sífilis, (teste não-treponémico inicial). No entanto, os dados disponíveis actualmente ainda são insuficientes para afirmar que um algoritmo tem claros benefícios sobre o outro.

Com este trabalho as autoras pretendem resumir as mudanças que o diagnóstico da sífilis sofreu nos últimos anos, nomeadamente a nível do rastreio serológico, dando ênfase às vantagens e desvantagens das novas *guidelines*.

PALAVRAS-CHAVE – Sífilis; Testes Serológicos; Serodiagnóstico da Sífilis; Guidelines.

SYPHILIS SEROLOGIC DIAGNOSIS – NEW GUIDELINES

ABSTRACT – Syphilis is still today a major public health problem that requires prompt and appropriate diagnosis and treatment. The diagnosis is mainly based on serological tests – non-treponemal and treponemal. In recent years there has been a major technological advance in this area with the development of several new methods that use specific treponemal antigens, including enzyme immunoassays (EIA), chemiluminescence (CA) and immunochromatographic. Although many of these tests have not yet obtained approval from relevant organizations, their performance (high sensitivity and specificity) and automation have led many laboratories to adopt an inverse algorithm to the classic algorithm to the screening for syphilis, (non-treponemal first). However, currently available data are insufficient to decide that one has clear advantages over the other.

With this paper the authors intend to summarize the changes that the diagnosis of syphilis suffered in the past few years, particularly with the regard to serological screening, emphasizing the advantages and disadvantages of the new guidelines.

KEY-WORDS – Syphilis; Serologic Tests; Bacteriological Techniques; Syphilis Serodiagnosis; Guidelines.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Educação Médica Contínua

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João, EPE

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4300-219 Porto

Tel.: +351 225512193

Fax: +351 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sistémica, de transmissão maioritariamente sexual, causada por uma espiroqueta – *Treponema pallidum* ss. *pallidum*. A enorme variedade de manifestações clínicas desta doença levou Sir William Osler, um conhecido médico do séc. XIX, a apelidá-la de “grande simuladora”. À semiologia muito variada associa-se uma prevalência elevada e que tem sofrido variações ao longo dos tempos. Estas variações reflectem o resultado de um equilíbrio entre uma maior eficácia das campanhas de combate às doenças sexualmente transmitidas, por um lado, e factores que podem potenciar a sua incidência, por outro, nomeadamente a associação ao vírus da imunodeficiência humana (VIH), a prostituição, a toxicoddependência e a mudança de comportamentos sexuais (homens que têm sexo com homens, facilitismo do sexo ocasional)^{1,2}. Na actualidade, a Organização Mundial de Saúde calcula que cerca de 12 milhões de novos casos surjam a cada ano, 90% dos quais nos países em desenvolvimento³. Assim, a sífilis constitui ainda hoje um importante problema de saúde pública que requer diagnóstico e tratamento atempados e adequados.

O diagnóstico da sífilis deve assentar na complementaridade dos dados clínicos e dos resultados laboratoriais. Porém, este raramente é simples devido a períodos assintomáticos e de latência da doença e às dificuldades no processamento laboratorial. Como o *Treponema pallidum* não cresce em cultura, o diagnóstico da sífilis baseia-se em métodos directos de pesquisa da espiroqueta nos tecidos e exsudados (microscopia de fundo escuro, imunofluorescência directa, histopatologia e reacção de polimerase em cadeia), raramente disponíveis, e em métodos indirectos – exames serológicos – que são os mais frequentemente utilizados. Estes últimos adquirem particular importância no diagnóstico e tratamento da sífilis, e o profundo conhecimento das

suas nuances e limitações é fundamental para os médicos que lidam com estes doentes^{4,5}.

Com este trabalho as autoras pretendem resumir as mudanças que o diagnóstico da sífilis sofreu nos últimos anos, nomeadamente a nível do rastreio serológico, dando ênfase às vantagens e desvantagens das novas *guidelines*.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Perante a presença do *T. pallidum*, o organismo do hospedeiro desencadeia uma resposta imunitária. Embora esta resposta não esteja muito bem estudada, envolve mecanismos humorais (produção de anticorpos contra antígenos treponémicos) e celulares (alterações histológicas características das lesões sífilíticas). Deste modo, no início da infecção, a primeira linha de defesa do hospedeiro contra o microrganismo é a produção de imunoglobulinas contra antígenos de superfície. Os anticorpos antitreponémicos IgM são produzidos a partir da 2ª semana após a infecção e os anticorpos IgG surgem 2 semanas após os IgM⁶. Ambas as classes de anticorpos podem ser detectadas cerca de 3 dias após o aparecimento do sífiloma primário. Na sífilis secundária existe um aumento acentuado desproporcional de produção de anticorpos IgG1 e IgG3, sendo que estes parecem ser mais elevados em doentes com maior tempo de duração da doença. Na sífilis latente não tratada verifica-se uma redução na produção de IgM, mantendo-se uma forte reactividade dos anticorpos da classe IgG. A redução das IgM é progressiva, sendo que na sífilis latente tardia estes podem mesmo tornar-se indetectáveis^{6,7}. Após tratamento, tanto na sífilis primária como secundária, os anticorpos antitreponémicos da classe IgM diminuem rapidamente, tornando-se indetectáveis ao fim de 6 a 12 meses. Esta diminuição parece traduzir uma resposta adequada ao

tratamento. Por outro lado, os anticorpos IgG1 e IgG3 podem persistir vários anos apesar do tratamento⁷.

TESTES SEROLÓGICOS DA SÍFILIS

Classicamente, os testes serológicos dividem-se em não-treponémicos, igualmente conhecidos como inespecíficos ou reagínicos, e treponémicos ou específicos. A sensibilidade dos testes serológicos varia com o estadió da sífilis, com o tipo de teste e com o laboratório que o executa. Muitos destes testes encontram-se ainda em fase de experimentação e validação clínicas e a sua correcta interpretação é fundamental para a orientação mais adequada destes doentes.

Testes não-treponémicos

O RPR (*rapid plasma reagin*) e o VDRL (*venereal disease research laboratory*) são os principais testes não-treponémicos disponíveis e utilizam antigénios contendo cardiolípinas que floculam na presença de anticorpos antitreponémicos. As cardiolípinas, componentes celulares do hospedeiro, são incorporadas e modificadas pelos treponemas, que as transformam em componentes imunogénicos, despertando desta forma a imunidade humoral do hospedeiro⁷.

O resultado destes testes é expresso de forma qualitativa (positivo/negativo) ou é quantificado num título que representa a maior diluição na qual se obtém um resultado positivo. Estes testes são positivos a partir da 4^a ou 5^a semana após a infecção e negativam em cerca de 25% a 30% dos doentes na fase tardia, sem tratamento⁸.

Actualmente a principal vantagem é a possibilidade de o resultado ser expresso de forma quantitativa, o que permite monitorização da resposta ao tratamento. As principais limitações incluem o elevado custo em relação aos testes automatizados mais recentes, a necessidade de leitura manual dependente da experiência do observador e a presença de falsos negativos (1-2% dos casos) que se devem à baixa sensibilidade destes testes no estadió primário (período de janela compreendido entre a inoculação e o início da produção de anticorpos) e na fase tardia da doença (em que se verifica uma redução gradual da produção de anticorpos anticardiolípinas, com o avançar da idade)^{9,10}. Resultados falsos negativos podem ainda ocorrer na sífilis secundária, na sífilis latente precoce e na fase inicial da neurosífilis, devido ao fenómeno de prozona, o qual se deve a uma elevada quantidade de anticorpos que inibe a floculação necessária à observação do título (sobretudo em

grávidas e doentes simultaneamente infectados pelo VIH)¹¹. Também os falsos positivos (1-2%), transitórios ou crónicos, nomeadamente na gravidez, toxicomania endovenosa, pós vacinação, idade avançada, neoplasias, cirrose hepática, doenças auto-imunes (sobretudo lúpus eritematoso sistémico, panarterite nodosa e síndrome anti-fosfolípido), infecções (mononucleose infecciosa, varicela, sarampo, parotidite, malária, brucelose, linfogranuloma venéreo, VIH), constituem uma limitação importante, que obriga sempre à confirmação por testes treponémicos^{11,12}.

Testes treponémicos

Os testes treponémicos baseiam-se na detecção de antigénios específicos do *Treponema pallidum*, que variam de acordo com o teste. Em geral, a sua realização é mais complexa, mas são também mais sensíveis (principalmente no estadió primário e fase tardia) e mais específicos do que os não-treponémicos. Resultados falsos positivos podem ser observados em doenças autoimunes e alguns quadros infecciosos^{11,12}. A sua avaliação quantitativa não tem utilidade na prática clínica e, uma vez reactivos, na maioria dos casos (80%) mantêm-se positivos indefinidamente, o que impossibilita a distinção entre infecção recente e latência e entre sífilis latente tratada e não tratada¹². Actualmente apenas a avaliação clínica poderá contribuir para a distinção dessas situações.

Os principais testes treponémicos clássicos são o FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption*), o mais sensível dos testes clássicos na detecção de sífilis primária, o TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*) e o TPPA (*Treponema Pallidum Particle Agglutination*; mais barato e mais simples de interpretar que o FTA-ABS e o TPHA)^{11,13}. Mais recentemente surgiram outros testes treponémicos que se distinguem pela automatização e incluem os testes imunoenzimáticos (EIA), os testes de quimiluminescência (CA), o Western blot modificado e os testes rápidos ou imunocromatográficos^{14,15}. A maioria destes testes utiliza, péptidos sintéticos ou proteínas treponémicas recombinantes geneticamente modificadas e detectam a totalidade de anticorpos treponémicos (IgM e IgG), sendo positivos entre a segunda e a 4^a semana após a infecção. Existem ainda testes como o 19s-IgM-FTA-ABS, o IgM immunoblot para o *T. pallidum* e o EIA IgM específica para o *T. pallidum* que permitem a detecção específica de anticorpos da classe IgM. Estes são habitualmente utilizados para confirmar resultados duvidosos dos testes treponémicos no contexto de suspeita de sífilis recente ou congénita¹⁵.

Educação Médica Contínua

Os EIA baseiam-se em técnicas moleculares de ELISA e quando comparados com o TPHA e o FTA-ABS demonstraram ter sensibilidade e especificidade bastante elevadas, de 98,4% e 99,3% respectivamente¹⁶. Testes como o Captia® e o SpiroTek® (reconhecido pelo CDC norte-americano como o mais sensível no estágio primário), têm sido usados no rastreio de populações de baixa prevalência. Estes testes representam um enorme avanço no rastreio serológico da sífilis nos últimos anos uma vez que apresentam múltiplas vantagens¹⁷. Para além das elevadas sensibilidade e especificidade, são testes de fácil execução e, ao permitirem automatização na leitura, eliminam a subjectividade inerente ao observador e possibilitam a redução dos custos^{18,19}.

Os testes rápidos ou imunocromatográficos foram desenvolvidos a partir dos testes de aglutinação e hoje em dia existem mais de 20 disponíveis no mercado²⁰. Estes testes promovem a detecção visual e qualitativa de anticorpos (IgG, IgM e IgA) contra um antígeno recombinado de 47-kDa do *T. pallidum* pesquisado em sangue total, soro e plasma humano²¹. Estes testes requerem equipamento e treino mínimos e a sua leitura é feita entre 5 e 20 minutos após a realização. A Organização Mundial de Saúde comparou o resultado de 8 destes testes com um padrão de referência combinado TPPA/TPHA, tendo obtido sensibilidade de 84,5% a 97,7% e especificidade de 92,8% a 98%²². Estes testes foram desenvolvidos com o propósito de facilitar o rastreio e eventual tratamento imediato nos países em desenvolvimento, com elevado risco de contágio e dificuldades de seguimento²³.

ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

O avanço tecnológico da última década levou a que muitos laboratórios optassem por um algoritmo inverso ao algoritmo clássico no rastreio da sífilis (teste não-treponémico inicial), em que os testes treponémicos eram utilizados exclusivamente como exames confirmatórios de um resultado positivo de um teste não-treponémico^{15,24}.

No entanto, os dados disponíveis actualmente ainda são insuficientes para afirmar que um algoritmo tem claros benefícios sobre o outro, facto que se vê espelhado nas diferentes guidelines europeias e americanas.

As *guidelines* europeias (Fig. 1) recomendam EIA/TPPA como teste de rastreio inicial que, em caso de positividade, deverá ser sempre confirmado com outro teste treponémico (TPPA se o teste inicial foi EIA ou EIA se o teste inicial foi TPPA). Em caso de

discordância dos dois testes deverá ser realizado um teste immunoblot IgG utilizando um antigénio recombinante. O FTA-ABS é desaconselhado como teste confirmatório uma vez que só em laboratórios altamente especializados podem ser asseguradas a qualidade dos reagentes e a reprodutibilidade dos resultados²⁵. Nestas *guidelines* os testes não-treponémicos, VDRL/RPR, encontram-se destinados apenas à monitorização da actividade serológica da doença e a resposta ao tratamento, sendo realizados apenas se o teste confirmatório for positivo. No entanto, um título baixo ou mesmo negativo não exclui infecção activa embora seja pouco comum, especialmente no caso de infecção precoce. Nesta circunstância (teste treponémico confirmatório positivo e teste não-treponémico negativo) recomenda-se a realização de um teste treponémico EIA IgM específico. Se este último for positivo, encontra-se confirmada infecção activa, no entanto, um resultado negativo não a exclui, particularmente no caso de sífilis tardia¹⁵.

Por outro lado, as *guidelines* americanas continuam a recomendar o algoritmo clássico. No entanto, se o teste de rastreio adoptado for um treponémico, o CDC recomenda que perante um resultado EIA/CIA positivo seja efectuado um teste não-treponémico (RPR/VDRL) confirmatório, e que no caso de resultados discordantes deve ser realizado um outro teste treponémico, preferencialmente o TPPA. O doente deve ser tratado sempre que o teste treponémico é confirmadamente reactivo e não há história de tratamento prévio ou a história clínica sugere re-exposição²⁶.

As vantagens dos algoritmos que utilizam os testes treponémicos como teste de rastreio inicial incluem elevada sensibilidade na fase precoce (superior à dos testes não-treponémicos) e a automatização na leitura, eliminando a subjectividade e reduzindo o custo individual de cada teste. Contudo, um estudo americano recente que incluiu 140176 amostras verificou que 56,7% dos doentes com testes treponémicos positivos (EIA/CIA), tiveram testes não-treponémicos discordantes. Destes 31,6% demonstraram um segundo teste treponémico (TPPA) negativo o que sugere provavelmente não só uma maior sensibilidade dos testes treponémicos em relação aos não treponémicos, na sífilis não tratada, mas também, a existência de falsos positivos no teste inicial²⁷. Um outro estudo realizado por Kwame Owusu-Edusei Jr. e colaboradores que comparou a razão custo/eficácia do algoritmo clássico (RPR como teste inicial) com o algoritmo inverso (EIA como teste de rastreio), comprovou o custo mais elevado deste último e o tratamento desnecessário de alguns doentes²⁸.

Educação Médica Contínua

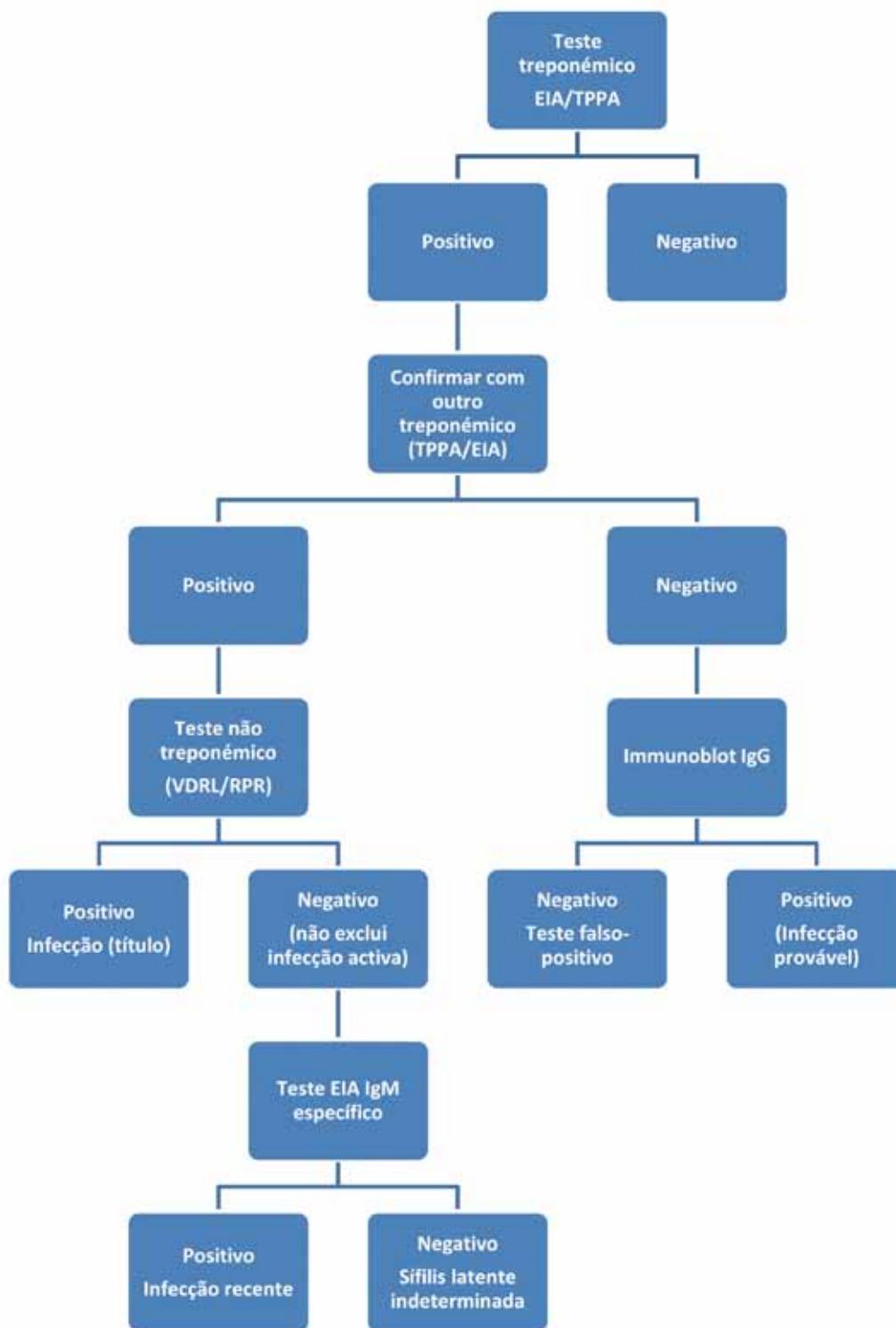


Fig. 1 - Algoritmo de rastreio da sífilis proposto pelas *guidelines* europeias.

EIA - *Enzyme ImmunoAssay* – também designados por testes imunoenzimático; TPPA - *Treponema Pallidum Particle Agglutination*; RPR - *Rapid Plasma Reagin*; VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*.

Educação Médica Contínua

Assim, os novos algoritmos ao identificarem um maior número de doentes com testes treponémicos reactivos e testes não treponémicos negativos trouxeram importantes dilemas à correcta abordagem destes doentes e conduziram, conseqüentemente, a um aumento dos custos pela necessidade de *follow-up*, repetição dos testes e eventual tratamento desnecessário. Esta questão é particularmente premente no rastreio de populações de baixo risco com menor probabilidade de infecção e maior probabilidade de falsos positivos^{29,30}.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos verificaram-se avanços tecnológicos notáveis no diagnóstico serológico da sífilis. No entanto, a aplicação dos novos testes (alguns deles ainda por validar), e a utilização dos novos algoritmos ainda não é consensual. A existência de diferentes *guidelines* americanas e europeias reflecte claramente os dilemas e as incertezas que estas novas abordagens trouxeram ao rastreio da sífilis.

Apenas a experiência do pessoal de saúde diferenciado nesta área, através da colheita de dados, do conhecimento das vantagens e do profundo reconhecimento das limitações destes algoritmos, poderá fornecer dados que espelhem o impacto destas novas orientações na saúde pública, de forma a direccionar adequadamente o futuro do rastreio serológico da sífilis.

REFERÊNCIAS

1. Peeling RW, Hook EW 3rd. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol*. 2006;208(2):224-32.
2. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gillerest BA, Paller A, Leffell DJ, editors. Sexually Transmitted Infections. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2007.
3. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. Geneva:WHO; 2001.
4. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Sexually Transmitted Diseases. Dermatology. 2nd ed. New York: Mosby; 2007.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010;59:26-40.
6. Luger A. Serological diagnosis of syphilis; current methods. In: Young H, McMillan A, eds. Immunological diagnosis of sexually transmitted diseases. New York: Marcel Dekker, 1998:249-274.
7. Baker-Zander SA, Roddy RE, Handsfield HH, Lukehart SA. IgG and IgM antibody reactivity to antigens of *Treponema pallidum* after treatment of syphilis. *Sex Transm Dis*. 1986;13:214-220.
8. LaFond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:29-49.
9. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991;114:1005-9.
10. Binnicker MJ, Yao JD, Cockerill FR 3rd. Non-treponemal serologic tests: a supplemental, not confirmatory testing approach. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):274-5.
11. Farhi D, Dupin N. Serological diagnosis of syphilis. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(5):418-25.
12. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(12):1058-75.
13. S Ratnam. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(1):45-51.
14. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010;15;51(6):700-8.
15. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H; IUSTI. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009;20(5):300-9.
16. Young H, Moyes A, McMillan A, Robertson DHH. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. *Genitourin Med*. 1989;65:72-78.
17. McMillan A, Young H. Qualitative and quantitative aspects of serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS*. 2008;19:620-624.
18. Cole MJ, Perry KR, Parry JV. Comparative evaluation of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(10):705-13.
19. Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R. Laboratory diagnosis of syphilis with automated immunoassays. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(1):1-6.
20. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect*. 2006; 82 Suppl 5:v1-6.
21. World Health Organization. The sexually transmitted diagnostics initiative (SDI): special programme for research and training in tropical diseases (TDR). Geneva: WHO; 2003.

Educação Médica Contínua

22. Zarakolu P, Buchanan I, Tam M, Smith K, Hook EW. Preliminary evaluation of an immunochromatographic strip test for specific *Treponema pallidum* antibodies. J Clin Microbiol. 2002;40:3064-65.
23. Tucker JD, Bu J, Brown LB, Yin YP, Chen XS, Cohen MS. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10(6):381-6.
24. Cornish N. A new reflex testing algorithm for syphilis screening. MLO Med Lab Obs. 2011;43(6):40-1.
25. Marangoni A, Sambri V, Storni E, D'Antuono A, Negosanti M, Cevenini R. *Treponema pallidum* surface immunofluorescence assay for serologic diagnosis of syphilis. Clin Diagn Lab Immunol. 2000;7:417-21.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening - five laboratories, United States, 2006-2010. MMWR. 2011;11;60(5):133-7.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005–2006. MMWR 2008;57:872-5.
28. Owusu-Edusei K Jr, Peterman TA, Ballard RC. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. Sex Transm Dis. 2011;38(1):1-7.
29. Dowell D, Polgreen PM, Beekmann SE, Workowski KA, Berman SM, Peterman TA. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. Clin Infect Dis. 2009;15;49(10):1526-9.
30. Pope V. Use of treponemal tests to screen for syphilis. Infect Med. 2004;8:399-404.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Enumere os testes treponémicos disponíveis.
- Qual a principal vantagem dos testes não-treponémicos?
- Quais as vantagens dos testes treponémicos sobre os não-treponémicos?
- Qual o algoritmo recentemente adoptado na Europa para o rastreio serológico da sífilis?
- Quais as diferenças entre o algoritmo europeu e o algoritmo americano?

NORMAS DE BOA PRÁTICA PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PLACAS EM IDADE NÃO PEDIÁTRICA COM BIOLÓGICOS

Gabriela Marques Pinto^{1*}, Paulo Filipe^{2#}

¹Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal; ^{*}Em representação do Colégio de Dermatovenereologia da Ordem dos Médicos

²Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa / Professor of Dermatology and Venereology of Lisbon University, Lisbon, Portugal; [#]Em representação da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

RESUMO – A psoríase é uma dermatose inflamatória, que afecta cerca de 2% da população mundial, com envolvimento preferencial cutâneo e articular, mas frequentemente associada a co-morbilidades importantes. Cerca de 20-30% dos doentes têm formas moderadas a graves, não controláveis por tratamentos tópicos. As terapêuticas sistémicas clássicas – PUVAterapia oral, retinóides, ciclosporina e metotrexato – podem induzir toxicidade específica de órgão e uma percentagem considerável de doentes é resistente, intolerante ou tem contra-indicações para as iniciar. É neste contexto que surgem os agentes biológicos, especificamente direccionados aos mecanismos/vias envolvidos na patogénese da psoríase. Nos últimos anos a importância destes agentes como alternativas terapêuticas tem crescido, tendo-se desenvolvido vários estudos desenhados para avaliar a sua eficácia e segurança. Actualmente 4 agentes biológicos estão aprovados pela EMEA (agência europeia do medicamento) para o tratamento da psoríase em placas, três anti-TNF α (adalimumab, etanercept e infliximab) e um anti-IL12/23p40 (ustecinumab). Neste artigo pretende-se actualizar as recomendações anteriormente publicadas (*Trabalhos da SPDV 2010, 68(1): 47-68*), dada a rápida evolução de conhecimentos científicos e de orientações terapêuticas nesta área. Estas Normas devem ser utilizadas criteriosamente, tendo em conta a especificidade de cada doente e de cada situação clínica.

PALAVRAS-CHAVE – Adalimumab; Etanercept; Guidelines; Infliximab; Psoríase; Ustecinumab.

RECOMMENDATIONS FOR HIGH-QUALITY USE OF BIOLOGIC THERAPIES IN ADULTS WITH PLAQUE PSORIASIS

ABSTRACT – Psoriasis is an inflammatory dermatosis, affecting approximately 2% of the population, with predominantly skin and joint involvement but also associated with considerable comorbidities. Approximately 20% to 30% of patients have moderate to severe disease uncontrollable with topical therapy. Traditional systemic therapy – oral PUVA, retinoids, cyclosporin and methotrexate – may induce organ specific toxicity and a significant number of patients are unresponsive, intolerant or have specific contraindications to its use. With the increased understanding of the pathogenesis of psoriasis, multiple biologic agents have been introduced. In the last years there has been an increased utilization of these agents and several studies were designed to evaluate their efficacy and safety. Currently, four biologics have been already approved by EMEA (European Medicines Agency) for the treatment of plaque psoriasis, 3 anti-TNF α (adalimumab, etanercept and infliximab) and one anti-IL12/23p40 (ustecinumab). In the present article we update the prior published guidelines (*Trabalhos da SPDV 2010, 68(1): 47-68*) due to the recent progress in the knowledge and therapeutic options in these area. These recommendations should be used with caution and treatment should be tailored to meet individual patient's needs and each specific clinical situation.

KEY-WORDS – Adalimumab; Etanercept; Guidelines; Infliximab; Psoriasis; Ustekinumab.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Gabriela Marques Pinto

Serviço de Dermatologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência nº8

1069-166 Lisboa

Tel.: +351 217924200

E-mail: gmarquespinto@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose eritemato-descamativa, que afecta cerca de 2% da população mundial, frequentemente associada a co-morbilidades importantes e que, nas formas mais graves, pode mesmo ter impacto na qualidade de vida similar ou superior ao das doenças neoplásicas e cardíacas^{1,2}. De facto, as condições que no seu conjunto constituem a síndrome metabólica (obesidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidemia) apresentam forte associação à psoríase, quer pela maior prevalência de factores de risco cardiovasculares nestes doentes, quer pela actividade inflamatória crónica da psoríase³⁻⁶.

Cerca de 20-30% dos doentes com psoríase têm formas moderadas ou graves, não controláveis de modo satisfatório por tratamentos tópicos. As terapêuticas sistémicas clássicas – PUVA terapia oral, retinóides, ciclosporina e metotrexato – podem induzir toxicidade específica de órgão e uma percentagem considerável de doentes são resistentes, intolerantes ou têm contra-indicações para as iniciarem. É neste contexto que surgem os agentes biológicos no tratamento da psoríase, especificamente direccionados aos mecanismos/vias envolvidos na patogénese da doença. Nos últimos anos a importância destes agentes como alternativas terapêuticas tem crescido, tendo-se desenvolvido vários estudos desenhados para avaliar a sua eficácia e segurança. Actualmente 4 agentes biológicos estão aprovados pela EMEA (agência europeia do medicamento) para o tratamento da psoríase em placas e dividem-se em 2 grupos: (1) Anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) e (2) Anti-IL12/23p40 (ustekinumab). Os moduladores das células T (efalizumab e alefacept) não têm aprovação actual pela EMEA para utilização nos países europeus.

2. NECESSIDADE DE GUIDELINES PARA O USO DE BIOLÓGICOS⁷⁻¹³

O conhecimento mais aprofundado sobre a fisiopatogenia da psoríase possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados biológicos, foram sujeitos a inúmeros estudos com vista a investigar a sua eficácia, tolerabilidade e segurança no tratamento da psoríase, que demonstraram a sua eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada/grave e na psoríase artropática, com excelente perfil de segurança e boa tolerabilidade.

De qualquer modo, e em relação às terapêuticas sistémicas clássicas da psoríase, a experiência clínica com estes novos medicamentos é relativamente limitada, desconhece-se o seu perfil de segurança a longo-prazo e os seus custos financeiros são muito elevados. Deste modo, torna-se fundamental definir quais os doentes a que se destinam, quem os deve prescrever e como deve ser feita a selecção e monitorização dos doentes com psoríase em placas submetidos a terapêutica com biológicos.

3. OBJECTIVOS DAS PRESENTES NORMAS DE BOA PRÁTICA

As presentes Normas de Boa Prática destinam-se a substituir e actualizar as recomendações anteriormente publicadas (*Trabalhos da SPDV 2010, 68(1): 47-68*), dada a rápida evolução de conhecimentos científicos e de orientações terapêuticas nesta área. Foram elaboradas tendo em conta a revisão sistemática da

Artigo de Revisão

literatura disponível sobre o tratamento da psoríase em placas com biológicos e destinam-se a constituir um instrumento útil na prática clínica, promover a selecção criteriosa, a monitorização cuidadosa e o registo sistemático dos doentes com psoríase sob terapêutica biológica, com vista à recolha de dados sob a sua eficácia e segurança.

Estas Normas devem ser utilizadas criteriosamente, tendo em conta a especificidade de cada doente e de cada situação clínica. Adicionalmente, estas Normas reflectem os conhecimentos actuais sobre a psoríase e sobre os medicamentos disponíveis para o seu controlo, pelo que poderá ser necessária, em qualquer altura, a sua revisão de acordo com os resultados de futuros estudos.

4. METODOLOGIA SEGUIDA NAS PRESENTES NORMAS DE BOA PRÁTICA

Dada a necessidade em definir os doentes com psoríase em placas com indicação específica para terapêutica biológica, bem como os critérios clínicos a utilizar na sua selecção, considerámos importante começar por caracterizar as diferentes formas clínicas de psoríase, descrever os instrumentos utilizados na avaliação da sua gravidade e abordar, sucintamente, as terapêuticas sistémicas clássicas disponíveis para o seu tratamento.

Em relação aos medicamentos biológicos, serão incluídos apenas os aprovados pela EMEA para prescrição nos países europeus, à data da elaboração do presente documento. Serão referidas as características farmacológicas e principais mecanismos de acção de cada um destes medicamentos, os critérios de elegibilidade para a sua prescrição, a monitorização clínica e laboratorial (antes, durante e pós-terapêutica), a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade.

5. FORMAS CLÍNICAS DE PSORÍASE²

Psoríase vulgar em placas

Caracteriza-se por máculas eritematosas de forma circular-oval, limites bem definidos, coberta por escamas espessas, pouco aderentes, de coloração branca-acizentada, cuja remoção revela um ponteadado hemorrágico (sinal de Auspitz), patognomónico da doença. Tipicamente as lesões distribuem-se simetricamente e localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos, couro cabeludo e região lombossagrada. Distinguem-se as seguintes

variantes morfológicas: Psoríase girata: lesões lineares curvilíneas; Psoríase anular: lesões anulares com área central normal; Psoríase folicular: pápulas localizadas nas aberturas dos folículos pilossebáceos; Psoríase rupiíode: lesões pequenas, com hiperqueratose concêntrica; Psoríase ostrácea: lesões hiperqueratósicas com centro concavo.

Psoríase gutata

Representa cerca de 2% de todos os casos de psoríase e caracteriza-se pelo aparecimento súbito de lesões pequenas (1 a 10mm) com distribuição predominantemente centrípeta (tronco). É mais frequente em crianças e adolescentes, com forte associação ao HLA-Cw6 e surgindo tipicamente após infecção respiratória superior estreptocócica. Nas crianças é habitualmente auto-limitada, mas nos adultos pode representar um surto de exacerbação de psoríase crónica em placas.

Psoríase inversa

Caracteriza-se por lesões nas grandes pregas cutâneas, em particular nas regiões infra-mamária, interglútea, perineal e axilar, que são eritematosas, brilhantes e com pouca ou nenhuma descamação. É mais frequente nos doentes seropositivos para o VIH, podendo representar o primeiro sinal de alerta para esta infecção.

Psoríase eritrodérmica

Corresponde ao envolvimento total ou sub-total (>90%) da pele por psoríase, com eritema e descamação generalizados. Pode surgir gradual e progressivamente, num doente com psoríase vulgar em placas, ou instalar-se subitamente (eritrodermia psoriásica) precipitada por infecção, medicamentos ou descontinuação de corticosteróides sistémicos. Obriga a hospitalização dos doentes, dado o compromisso do estado geral com desregulação térmica e do equilíbrio hidroelectrolítico, hipoalbuminemia, anemia, e potenciais portas de entrada para infecções graves.

Psoríase pustulosa

Caracteriza-se por múltiplas pústulas assépticas em base eritematosa. Existem três formas de apresentação clínica: 1 - Psoríase pustulosa generalizada (Von Zumbusch): situação rara, traduz psoríase activa e instável, surge subitamente, nalguns doentes após interrupção súbita de corticoterapia oral ou tópica potente, cursa com febre e toxicidade sistémica, necessita de hospitalização e tem prognóstico reservado; 2 - Pustulose palmoplantar: caracteriza-se por pústulas dolorosas,

Artigo de Revisão

de coloração amarelada, localizadas nas palmas e/ou plantas, com envolvimento ungueal frequente, sendo discutível se se trata de uma variante clínica de psoríase ou uma entidade distinta; 3 – Acrodermite contínua de Hallopeau: forma rara de psoríase pustulosa, com pústulas assépticas ao nível dos dedos das mãos e/ou dos pés, com extensão proximal, envolvimento e destruição ungueal.

Psoríase ungueal

Pode ocorrer isoladamente, mas associa-se frequentemente à psoríase vulgar e, em particular, à psoríase artropática. As unhas das mãos são mais afectadas que as dos pés. Os achados mais frequentes são microdepressões (0,5 a 2,0mm) na tábua externa da unha (picotado); outras alterações que resultam de alterações da matriz da unha são deformações grosseiras da mesma (onicodistrofia), leuconiquia, fragmentação da unha (onicoréxis) e máculas eritematosas da lúnula. Gotas de óleo, placas cor de salmão e descolorações amarelo-avermelhadas podem ser observadas sob a unha e devem-se a hiperplasia, paraqueratose, alterações microvasculares e acumulação de neutrófilos no leito da unha. A hiperqueratose sub-ungueal acompanha-se frequentemente de onicólise da porção distal da unha e pode mesmo ocorrer anoniquia (perda total da unha). A psoríase das unhas constitui um verdadeiro desafio terapêutico.

Psoríase artropática¹¹

Ocorre em cerca de 30% dos doentes com psoríase e trata-se de uma artrite inflamatória do grupo das espondilartropatias seronegativas. Tem forte predisposição genética, estando associada ao HLA-Cw6, HLA-B27 e HLA-B39. As características clínicas mais distintivas incluem artrite das articulações interfalângicas distais, dactilite (“dedos em salsicha”), entesite, tenosinovite, osteíte, peri-osteíte, oligo-artrite assimétrica e espondilite. Pode classificar-se em: artrite periférica simétrica ou assimétrica com envolvimento das articulações interfalângicas distais, pequenas articulações das mãos e dos pés, grandes articulações e/ou doença axial (espondilartrite, envolvendo uma ou mais vértebras ou sacroileíte).

As lesões articulares precedem ou, mais frequentemente, surgem simultaneamente ou após as manifestações cutâneas e geralmente associam-se a formas graves da doença. A evolução da artrite é variável e imprevisível, de ligeira até formas graves, debilitantes e erosivas, pelo que deve ser precocemente diagnosticada e controlada.

6. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE¹⁴

Os instrumentos mais usados para medir a gravidade e o impacto da psoríase em placas na qualidade de vida são:

- PASI (Índice de gravidade e extensão da psoríase – Anexo 1);
- BSA (*Body Surface Area* – percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase);
- DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida – Anexo 2).

É também necessário ter em conta a história natural da psoríase no seu tratamento. Esta passa por fases de agravamento (surto), alternadas com melhorias temporárias (remissão). Assim a estratégia será induzir a remissão (resolução das lesões) e evitar agravamentos ou recaídas (manutenção).

7. TRATAMENTO DA PSORÍASE

O sucesso no tratamento da psoríase compreende 3 princípios. Em primeiro lugar é essencial que este seja adequado às expectativas dos doentes, em segundo lugar deve-se maximizar os recursos existentes, ou seja, as terapêuticas convencionais. Por último, ponderar a utilização das novas terapêuticas respeitando as indicações formais existentes.

O primeiro passo para a escolha da melhor estratégia terapêutica consiste em avaliar a gravidade da doença. Este objectivo pode ser alcançado através da medicina baseada no doente¹⁵, que consiste num conjunto de técnicas clínicas que permitem ajustar os conhecimentos obtidos pela medicina baseada na evidência (estudos estatísticos das populações) às características particulares de cada doente. Esta passa por 4 fases sucessivas:

1. Questões: Deve ser questionado o impacto nas relações pessoais, familiares e sociais bem como a sua influência no estado emocional e comportamento do doente. Este também deve informar o médico qual foi, na sua opinião, a eficácia de tratamentos anteriores e qual o seu impacto na qualidade de vida. Devem ser especificados quais os aspectos mais importantes para qualidade de vida de cada doente. Destas perguntas pode resultar que uma psoríase ligeira/limitada pode ser muito grave para um doente (face, mãos e genitais) enquanto uma psoríase extensa pode ser bem tolerada por outro;

2. Explicações: O médico deve esclarecer o doente relativamente a alguns aspectos fundamentais. Deve

ser explicado que a psoríase é uma doença crónica, mas que é possível melhorar a qualidade de vida. Através da explicação de que a psoríase tem relação com factores externos e internos, deve ser pedida a opinião do doente sobre possíveis causas de agravamento;

3. Negociação: O objectivo da negociação é envolver o doente na escolha terapêutica;

4. Prescrição: É o último passo e só deve ser dado quando os três anteriores estão assegurados.

Características ideais de um fármaco a ser utilizado na Psoríase:

- Eficácia na redução do PASI, impacto positivo no DLQI e indução de remissão;
- Manutenção de remissão por longos períodos de tempo;
- Regime de doses e tolerabilidade que permitam aumentar a *compliance*;
- Mínimos efeitos adversos agudos e/ou de longo prazo (segurança);
- Melhorar a qualidade de vida dos doentes;
- Boa relação custo/benefício.

7.1. Tratamento convencional da psoríase

O tratamento convencional da psoríase foi sujeito a inúmeros estudos, tendo-se concluído que nenhum dos fármacos é totalmente eficaz em todos os doentes. Apesar disso, estes possuem vários graus de eficácia e alguns doentes apresentam alívio sintomático satisfatório. As principais limitações das terapêuticas clássicas são os efeitos secundários graves, nomeadamente toxicidade específica de órgão e as interações medicamentosas.

Em termos gerais, os medicamentos usados no tratamento da Psoríase dividem-se em tópicos e sistémicos. Tanto os primeiros como os últimos podem ser usados isoladamente, contudo, por vezes é necessário fazer uma associação entre ambos.

Os tratamentos tópicos – corticosteróides, derivados da vitamina D3, ditranol (antralina), retinóides tópicos (tazaroteno), tacrolimus..... - ultrapassam o âmbito destas Normas Terapêuticas, visto que são habitualmente insuficientes para o controlo da psoríase moderada a grave, embora possam ser utilizados como adjuvantes, nomeadamente em lesões localizadas, refractárias, de psoríase em placas em doentes sob terapêutica sistémica.

7.2. Tratamento sistémico clássico da psoríase

Os tratamentos sistémicos clássicos habitualmente usados no tratamento da psoríase, bem como as características que guiam a sua prescrição, encontram-se descritas na Tabela 1.

7.3. Tratamento da psoríase com agentes biológicos¹⁶⁻²¹

Os avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, direccionadas especificamente para neutralizar os mediadores/células que estão na sua génese – as chamadas terapêuticas biológicas: agentes terapêuticos produzidos por organismos, através do uso de biotecnologia recombinante. Esta abordagem revolucionou a terapêutica da psoríase, pois estes novos fármacos mostraram ser eficazes na redução do PASI, com excelente perfil de segurança e com toxicidade de órgão muito menor que os tratamentos sistémicos clássicos. Existem dois tipos de agentes biológicos:

- **Anticorpos Monoclonais (mabs)**
 - Anticorpos quiméricos (...ximab)
 - Anticorpos humanizados (...zumab)
 - Anticorpos humanos (... umab)
- **Proteínas de fusão (...cept)**

Podem ainda ser classificados de acordo com o seu mecanismo de acção:

- **Bloqueadores de citocinas:**
 - **Anti-TNF α :**
 - Adalimumab, Humira^{®16}
 - Etanercept, Enbrel^{®17}
 - Infliximab, Remicade^{®18}
 - Golimumab, Simponi[®] (aprovado apenas para a artrite psoriásica)¹⁹
 - **Anti-IL12/23p40:**
 - Ustekinumab, Stelara[®] (aprovado apenas para a psoríase vulgar em placas)²⁰
 - ABT 874 (Briakinumab, ensaios clínicos de fase III)²¹
- **Modulador das células T e/ou células apresentadoras de antígenos/Anti-CD11a:**
 - Efalizumab, Raptiva[®] (retirado do mercado na Europa em Fevereiro de 2009)
 - Alefacept, Amevive[®] (não comercializado na Europa)

Esta classificação é importante pois, por vezes, é necessário fazer a mudança de terapêutica entre biológicos com mecanismos de acção diferentes, na ausência de resposta a um deles ou quando há efeitos adversos importantes. Mesmo dentro do grupo dos anti-TNF α , existem diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas (Tabela 2) que, associadas à heterogeneidade da doença, podem explicar a disparidade entre as suas eficácias clínicas e segurança, bem como a diferente resposta quando se passa de um Anti-TNF α para outro.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Tratamento sistémico clássico da psoríase

Agente Sistémico	Características
PUVA (Psoraleno + UVA)	Muito eficaz. Alto risco de carcinoma espinocelular a longo prazo (>2000 j/cm ² - risco 30x superior). Deve-se suspender quando: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mais de 2000 j/cm² (7 - 8 ciclos - toxicidade cumulativa) ▪ Efélides e lântigos do PUVA ▪ Carcinoma Está contra-indicada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psoríase agravada pelo sol ▪ Carcinomas cutâneos prévios
UVB-NB	Muito eficaz (embora menos que PUVA). Pode ser usado como terapêutica de manutenção. Alto risco de fototoxicidade aguda embora se pense que tenha pouco ou nenhum risco de efeitos secundários de longo prazo.
Retinóides sistémicos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etretinato ▪ Acitretina 	São usados no tratamento de manutenção da Psoríase. Efeitos colaterais: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teratogénicos (no sexo feminino a administração de acitretina implica contracepção durante o tratamento e nos 3 anos após suspensão, sendo um medicamento a evitar em mulheres férteis) ▪ Fragilidade cutânea, capilar (alopécia), ungueal e das mucosas ▪ Dislipidemia (a hipercolesterolemia não é contra-indicação desde que se faça <i>follow-up</i> mensal; hipertrigliceridemia é contra-indicação) ▪ Toxicidade hepática ▪ Osteoporose
Metotrexato	É o tratamento sistémico mais conveniente, dado o baixo custo e a administração semanal. Efeitos secundários (principalmente nos idosos e doentes com alteração da função renal): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatotoxicidade aguda e crónica ▪ Pancitopenia Interações: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido acetilsalicílico e AINE ▪ Co-trimoxazol ▪ Álcool Contracepção durante o tratamento e nos 3 meses após suspensão em ambos os sexos.
Ciclosporina	Útil em tratamentos de curta duração e em circunstâncias particulares (gravidez, surtos de agravamento de psoríase estável); dada a toxicidade a longo prazo, desaconselha-se o seu uso em terapêutica de manutenção e implica monitorização clínica e laboratorial rigorosa. Efeitos secundários: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicidade renal cumulativa ▪ HTA ▪ Alteração da função hepática (dose-dependente e reversível) ▪ Dislipidemia ▪ Hiperplasia gengival ▪ Hipertricose Tendo em conta os efeitos secundários, deve evitar-se ultrapassar os 4 ciclos de 12 semanas. Interações medicamentosas com fármacos metabolizados pelo sistema do citocromo P450.

Nestas Normas, serão apenas abordados os 3 anti-TNF α (Adalimumab, Etanercept e Infliximab) e o anti-IL12/23p40 (Ustecinumab), aprovados pela EMEA para utilização nos países europeus, no tratamento da psoríase em placas.

É importante referir que, em 2009, foram publicadas no *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV), as *European S3-Guidelines*²², para o tratamento sistémico da Psoríase; estas *guidelines* abordam, apenas, o tratamento de indução

(período de 12 a 16 semanas), não incluindo o tratamento de manutenção. Salvo excepções, estas *guidelines* serão actualizadas a cada 5 anos. De acordo com este objectivo, foram recentemente publicadas as *guidelines* da Associação Alemã de Dermatologia (*Berufsverband Der Deutschen Dermatologen – BVDD*) e da Sociedade Alemã de Dermatologia (*Deutsche Dermatologische Gesellschaft – DDG*) de 2011 (*S3 – Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris - Update 2011*)²³.

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Farmacologia e mecanismo de acção dos biológicos¹⁶⁻¹⁹

	Farmacologia	Mecanismo de Acção
Adalimumab	Anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células de ovário do hamster chinês.	Adalimumab liga-se especificamente ao TNF e neutraliza a função biológica do TNF bloqueando a sua interacção com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 de 0,1-0,2 nM).
Etanercept	Proteína de fusão do receptor p75 Fc do factor de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de DNA recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do receptor-2 do factor de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH2 e CH3 mas não a região CH1 da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A potência é determinada pela medição da capacidade do etanercept para neutralizar a inibição do crescimento das células A375 mediada pelo TNF α . A actividade específica do etanercept é de 1,7 x 10 ⁶ unidades/mg.	Pensa-se que o mecanismo de acção do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inactivo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (p.ex. citoquinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.
Infliximab	Infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 homem-murino quimérico produzido por tecnologia de ADN recombinante.	Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF α , mas não à linfotóxina α (TNF β). O infliximab inibe a actividade funcional do TNF α numa vasta gama de bioensaios <i>in vitro</i> . O infliximab preveniu a doença em ratos transgénicos que desenvolveram poliartrite como resultado da expressão constitutiva de TNF α humano e, quando administrado após o início da doença, permitiu curar as articulações que apresentavam erosão. <i>In vivo</i> , o infliximab forma rapidamente complexos estáveis com o TNF α humano, um processo que evolui paralelamente com a perda de bioactividade do TNF α .
Ustekinumab	Anticorpo monoclonal IgG1 κ anti-interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.	O ustekinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano que se liga com grande afinidade e especificidade à subunidade p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23. O ustekinumab inibe a actividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que estas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12R β 1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustekinumab não se consegue ligar à IL-12 ou à IL-23 quando se encontra pré-ligado aos receptores IL-12R β 1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustekinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células que expressam o receptor. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas segregadas por células activadas por antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas. As IL-12 e IL-23 participam na função imunitária contribuindo para a activação das células <i>natural killer</i> (NK) e para a diferenciação e activação das células T CD4+. No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase. O ustekinumab previne as contribuições da IL-12 e IL-23 para a activação de células imunitárias, tais como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas. Assim, acredita-se que o ustekinumab interrompe a sinalização e as cascatas de citocinas que desempenham um papel relevante na patologia da psoríase.

Artigo de Revisão

Tabela 3 - Características de administração dos biológicos na psoríase em placas¹⁶⁻¹⁹

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab
Via de administração	Subcutânea	Subcutânea	Endovenosa	Subcutânea
Posologia	<u>Indução:</u> 80mg seguida de 40mg, uma semana após a dose inicial. <u>Manutenção:</u> 40mg em semanas alternadas.	<u>Indução:</u> 25mg 2x/semana ou 50mg 1x/semana ou 50mg 2x/semana nas primeiras 12 semanas. <u>Manutenção:</u> 25mg 2x/semana ou 50mg 1x/semana.	<u>Indução:</u> 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6. <u>Manutenção:</u> 5mg/kg de 8/8 semanas.	<u>Indução:</u> 45 ou 90mg* às semanas 0 e 4. <u>Manutenção:</u> 45 ou 90mg* de 12/12 semanas.
Duração do tratamento	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 16 semanas.	Deve manter-se até ser alcançada remissão clínica, até 24 semanas. Nalguns doentes adultos, pode ser apropriada a manutenção terapêutica para além das 24 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 12 semanas.	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 14 semanas.	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta obtida e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 28 semanas.

*Se peso corporal > 100 kg

Adicionalmente, foram publicadas as *Guidelines da British Association of Dermatologists (BAD)*²⁴, cujo objectivo é estabelecer recomendações clínicas actuais, baseadas na evidência, relativas à utilização da terapêutica com biológicos, na psoríase e, quando relevante, na artrite psoriática, em adultos e crianças. Estas *guidelines* serão actualizadas sempre que necessário, através do *website* da BAD, e serão globalmente revistas em 2012 (de acordo com o plano estabelecido).

Também a *Academia Americana de Dermatologia* publicou, em 2011, uma actualização, dividida em 6 secções e abrangendo as várias modalidades terapêuticas (incluindo os agentes tópicos, a fototerapia, as terapêuticas sistémicas clássicas e os novos biológicos) da psoríase e da artrite psoriática²⁵.

7.3.1. Critérios de elegibilidade para iniciar terapêutica com biológicos (de acordo com as recomendações da Associação Britânica de Dermatologia⁸)

São candidatos a terapêutica biológica os adultos com psoríase moderada ou grave definida por PASI de 10 ou superior ou envolvimento igual ou superior a 10% da superfície cutânea (BSA) e DLQI superior a 10.

A doença deve ter sido grave pelo menos nos últimos 6 meses e refractária a tratamento sistémico convencional, e deve observar-se pelo menos uma das seguintes categorias clínicas:

- Doentes que desenvolveram ou têm um risco elevado de vir a desenvolver toxicidade relacionada

com terapêutica sistémica convencional e em que outras alternativas sistémicas convencionais não podem ser usadas;

- Doentes que são ou foram intolerantes a terapêuticas sistémicas convencionais;
- Doentes que são ou tornaram-se não respondedores a terapêuticas sistémicas convencionais (não respondedor significa: diminuição menor que 50% no PASI e/ou menor que 5 pontos no DLQI, após pelo menos 3 meses de terapêutica sistémica convencional com os seguintes regimes: ciclosporina (2,5-5mg/kg/dia); metotrexato (15 a 30mg/semana); PUVA ou fototerapia UVB de banda estreita (sem resposta, agravamento rápido ou número total de sessões superior a 150-200 no PUVA e >350 na fototerapia UVB de banda estreita);
- Doentes que apenas se conseguem controlar em regime de internamento com terapêuticas sistémicas convencionais;
- Doentes com patologias ou co-morbilidades significativas que limitem ou contra-indiquem o uso de agentes sistémicos, como a ciclosporina, o metotrexato e a acitretina;
- Doentes com formas instáveis muito graves de psoríase (acrodermatite contínua de Hallopeau, eritrodermia e psoríase pustulosa generalizada) – indicações “off-label”;
- Doentes com psoríase artropática.

Artigo de Revisão

7.3.2. Eficácia clínica e qualidade de vida

Relativamente à eficácia, e com base nos resultados PASI, na fase de indução, o consenso das *European S3-Guidelines* recomenda^{22,23}:

- PASI 75 > 60%, a intervenção é recomendada.
- PASI 75 entre 30-60%, a intervenção é sugerida.
- PASI 75 < 30%, a intervenção não é sugerida.

Os dados de eficácia e impacto na qualidade de vida apresentados, resultam da compilação dos resultados dos estudos que levaram à aprovação dos biológicos para o tratamento da psoríase, pela FDA e pela EMEA, e estão resumidos na Tabela 4.

7.3.2.1. Eficácia na psoríase em placas moderada/grave

Em todos os estudos relativos à eficácia dos biológicos na psoríase em placas moderada/grave, a medida de eficácia utilizada foi o PASI 75, ou seja, a redução do PASI em 75% em relação ao valor prévio ao início da terapêutica. Os biológicos provaram ser eficazes na

redução do PASI, em ensaios clínicos controlados e aleatorizados com dupla ocultação, em comparação com placebo. Embora seja possível estabelecer comparações entre os biológicos, é essencial ter em consideração que esta análise é limitada pelas diferenças de estruturação desses mesmos estudos. À data de redacção das presentes Normas, os autores têm conhecimento apenas de um estudo (estudo ACCEPT) de comparação entre o etanercept, na dose de 50mg 2x/semana por via subcutânea, e o ustecinumab, nas doses de 45 e 90mg por via subcutânea e segundo os intervalos habituais²⁶.

Adalimumab

Os resultados de eficácia apresentados pelo adalimumab nos estudos REVEAL²⁷ e CHAMPION²⁸ foram elucidativos, com 71,0% e 79,6% dos doentes a alcançar o PASI 75 às 16 semanas, respectivamente.

No estudo REVEAL, à semana 24 as respostas PASI 90 e 100 foram, respectivamente, 49% e 22%, com

Tabela 4 - Resultados de eficácia e melhoria na qualidade de vida com os biológicos

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustecinumab
Eficácia	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 16: 71-79,6% • PASI 75 à semana 60: 56%²⁹ • PASI 75 à semana 160: 74,7%¹⁶ <p>NAPSI*: redução média de 47% à semana 12 e de 85% à semana 24³⁹.</p> <p>Entesite: Melhoria da entesite, à semana 24; alteração média de -0,4 unidades, da semana 48 à semana 104⁴⁰</p> <p>Dactilite: Melhoria da dactilite, à semana 24; alteração média de -1,3 unidades à semana 48 e -1,4 à semana 104⁴⁰</p>	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 12: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25mg 1x/semana: 14% ▪ 25mg 2x/semana: 30-34% ▪ 50mg 1x/semana: 38% ▪ 50mg 2x/semana: 49% • PASI 75 à semana 24: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25mg 1x/semana: 25% ▪ 25mg 2x/semana: 44-56% ▪ 50mg 1x/semana: 71% ▪ 50mg 2x/semana: 59% <p>NAPSI*: redução média de 63,7% à semana 22</p>	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 10: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mg/kg: 72% ▪ 5 mg/kg: 80-88% • PASI 75 à semana 24: 5 mg/kg: 82% • PASI 75 à semana 50: 5 mg/kg: 77% <p>NAPSI*: redução média de 89,2% à semana 22 e <i>clearance</i> em 48,2% à semana 50</p> <p>Entesite: Melhoria da entesite, de 42 para 20% dos doentes à semana 24</p> <p>Dactilite: Melhoria da dactilite, de 41 para 12% dos doentes à semana 24</p>	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 12: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 45mg: 66,7-67,5% (≥100kg: 73-74%) ▪ 90mg: 66,4-75,7% (>100kg: 68-71%) • PASI 75 à semana 24: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 45mg: 76,1% ▪ 90mg: 85,0% <p>NAPSI*: redução mediana de 50% à semana 24; redução mediana de 100% (45mg) – 83,3% (90mg) à semana 52⁶⁵</p>
Impacto na QoL	<p>DLQI: Redução significativa do DLQI à semana 16: -9,1 com adalimumab vs -3,4 com placebo vs -5,7 com metotrexato (valores médios)⁴¹</p> <p>DLQI 0 ou 1 à semana 48 - 68,5% doentes e à semana 104 - 68,8%⁴⁰</p>	<p>DLQI: DLQI à semana 12: 47-69,1% (valor médio de melhoria)</p>	<p>DLQI: DLQI à semana 10 (redução média a partir da linha de base):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg: -8 • 5 mg/kg: -10 	<p>DLQI: DLQI às semanas 12/28 (redução média a partir da linha de base):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45mg: -8,0/-9,3 • 90mg: -8,7/-10,0

*Nail Psoriasis Severity Index

Artigo de Revisão

um PGA limpo ou mínimo de 60%²⁷. O estudo CHAMPION, comparou o adalimumab com o metotrexato e com placebo, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa, comparativamente a ambos, visto que apenas 35,5% dos doentes a tomar metotrexato alcançaram o PASI 75 no mesmo período de tempo. A resposta ao adalimumab foi rápida, com uma melhoria de 56,5% no PASI médio observada à semana 4. Ainda neste estudo, a percentagem de doentes que atingiu o PASI 90, à semana 16, foi 51,9%, comparativamente a 13,6% com o metotrexato e 11,3% com placebo; quanto ao PASI 100, os valores foram 16,7%, 7,3% e 1,9%, respectivamente²⁸.

Num outro estudo randomizado e controlado com placebo²⁹, os doentes tratados com adalimumab (em semanas alternadas vs semanal), apresentaram eficácia sustentada às 60 semanas, em termos de resposta PASI 75 (56% e 64%), resposta PASI 100 (16% e 26%) e PGA limpo ou mínimo (44% e 52%).

Os doentes que participaram em todos os estudos de Fase 2 e Fase 3 na psoríase foram elegíveis para inclusão num ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA "limpo" ou "mínimo" nestes doentes foi de 74,7 % e 59,0 % respectivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas)¹⁶. Os doentes considerados respondedores estáveis participaram numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento; durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reaparecem, com um tempo médio de recidiva de aproximadamente 5 meses, mas nenhum doente apresentou efeito *rebound*; 76,5% dos doentes que entraram no período de novo tratamento apresentaram uma resposta de PGA "limpo" ou "mínimo" às 16 semanas, independentemente de recidiva durante a suspensão; durante o novo tratamento foi observado um perfil de segurança semelhante ao observado antes da suspensão¹⁶.

Etanercept

Relativamente ao etanercept, ficou demonstrado por vários estudos³⁰⁻³³ que a sua eficácia na psoríase em placas é fortemente determinada pela dose utilizada. Quando administrado na dose de 25mg 1x/semana, apenas 14% dos doentes atingiram PASI 75 às 12 semanas, enquanto 49% dos doentes o alcançaram após doses de 50mg 2x/semana. A eficácia do etanercept também depende do tempo de administração, sendo superior às 24 semanas, independentemente da dose e em comparação com os resultados obtidos às 12 semanas (Tabela 4).

Infliximab

Os dois estudos de referência para o Infliximab demonstraram os melhores níveis de eficácia na redução do PASI na psoríase em placas moderada/grave, até ao momento. No estudo SPIRIT³⁴ 72% dos doentes alcançaram o PASI 75 à 10^a semana quando se utilizou a dose de 3 mg/kg e 88% com a dose de 5mg/kg, no mesmo período de tempo. Neste estudo também foi determinada a duração da resposta após se ter alcançado a maior redução do PASI à semana 10. Quando se utilizou a dose de 3mg/kg, observou-se uma redução da resposta logo após a 10^a semana, enquanto que com 5mg/kg a resposta máxima de redução do PASI manteve-se até à semana 14. Com o estudo EXPRESS³⁵ pretendeu-se não só determinar a resposta à terapêutica de indução mas também à de manutenção; aproximadamente 80% dos doentes alcançaram o PASI 75 à 10^a semana; a resposta foi ainda superior à 24^a semana, com 82% a alcançar o mesmo resultado; no final das 50 semanas do estudo, 77% dos doentes mantinham a redução do PASI em 75%.

Ustekinumab

Quanto ao Ustekinumab, a sua eficácia no controlo da psoríase em placas está documentada em 3 ensaios clínicos de fase III^{26,36,37}. No estudo PHOENIX 1³⁶, 171 (67,1%) dos doentes que foram tratados com 45mg subcutâneos de ustecinumab e 170 (66,4%) dos que receberam 90mg atingiram PASI 75 à semana 12; após 40 semanas de terapêutica de manutenção, de 12 em 12 semanas, a resposta mantinha-se em 150 (45mg) e 172 (90mg) doentes, respectivamente. O estudo PHOENIX 2³⁷ confirmou a eficácia do ustecinumab na maioria dos doentes com psoríase moderada a grave (66,7% e 75,7% com 45mg e 90mg de ustecinumab, respectivamente) e demonstrou que a intensificação da dose terapêutica (90mg de 8/8 semanas) pode ser necessária, nos casos de resposta apenas parcial ao regime posológico recomendado para este biológico.

O estudo ACCEPT²⁶ comparou ustecinumab, nas doses de 45 e 90mg por via subcutânea, e etanercept, na dose de 50mg 2x/semana por via subcutânea, segundo os intervalos habituais. Após 12 semanas de tratamento, 67,5% (p=0,01) dos doentes tratados com ustecinumab 45mg e 73,8% (p <0,001) dos doentes tratados com ustecinumab 90mg alcançaram PASI 75, em comparação com 56,8% dos doentes tratados com etanercept.

7.3.2.2. Impacto na Qualidade de vida

Os dados disponíveis relativamente ao impacto dos biológicos na qualidade de vida (QoL) dos doentes com

Artigo de Revisão

psoríase, podem ser consultados na Tabela 4. De notar que nem todos os estudos apresentam os resultados da mesma forma: de facto, ou não são apresentados quaisquer resultados ou, por outro lado, são apresentados como “a percentagem de melhoria” ou, ainda, como a “redução média a partir da linha de base” - *baseline*. Ainda assim, e ainda que incompletos, os dados existentes apontam para uma melhoria significativa da qualidade de vida, medida pelo DLQI (Anexo 2), não havendo diferença significativa entre os vários biológicos.

Nas *European* e nas *German S3-Guidelines*^{22,23}, a recomendação quanto à eficácia dos diferentes biológicos, na fase de indução, é:

- **Adalimumab** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção;
- **Etanercept** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção;
- **Infliximab** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção;
- **Ustekinumab** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção.

7.3.3. Segurança e tolerabilidade

Os biológicos são, de uma forma geral, bem tolerados, não havendo diferença significativa em relação às terapêuticas sistémicas convencionais. Em contraste com os agentes tradicionais, no entanto, não se documentam nos agentes biológicos nem toxicidade cumulativa de órgão nem fenómenos de interacção medicamentosa "strito senso", apenas os decorrentes de uma potencial acção imunomodulatória aditiva quando associados a outros agentes imunossupressores.

As principais reacções adversas e contra-indicações são sobreponíveis no grupo dos anti TNF-alfa.

Relativamente ao ustecinumab, o biológico mais recentemente introduzido, apresenta algumas diferenças em relação aos anti-TNF-alfa no que diz respeito a reacções adversas e contra-indicações (Tabela 5)^{20,38}.

Reacções alérgicas (reacções no local da injeção/perfusionais) e desenvolvimento de anticorpos

As reacções no local da injeção constituem as reacções adversas mais frequentes dos agentes biológicos⁴⁴. Caracterizam-se por eritema local, placas de urticária e prurido sendo, geralmente, transitórias. As reacções perfusionais ao infliximab ocorrem em cerca de 10% dos doentes, mas raramente são graves; os casos de choque anafilático são excepcionais e, em geral, resolvem-se com redução da velocidade de perfusão e terapêutica

Tabela 5 - Características de segurança dos biológicos

	Anti TNF-Alfa	Anti-Interleucina 12/23
Contra-indicações e Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus excipientes • Infecção activa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas • História recente de neoplasia (<10 anos), com excepção de basalioma • Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento • Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV, NYHA) • Doença desmielinizante 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus excipientes • Infecção activa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas • História recente de neoplasia (<5 anos), com excepção de basalioma ou CEC tratados • Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento
Reacções Adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Reacções no local de injeção • Infecções • Tuberculose • Reacções cutâneas • Neoplasias • Doenças desmielinizantes • Insuficiência cardíaca congestiva • Anticorpos e Síndrome Lupus-like • Hepatotoxicidade • Efeito de classe 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacções no local de injeção • Cefaleias, tonturas • Infecções respiratórias superiores, nasofaringite • Outras infecções • Neoplasias cutâneas • Depressão • Diarreia • Prurido • Dorsalgia e mialgia • Fadiga
Interacções	Não há estudos formais sobre as interacções medicamentosas dos biológicos. Estes não devem ser administrados com outros medicamentos imunossupressores, devido ao elevado risco de infecção associado.	

Artigo de Revisão

sintomática⁸⁻¹⁰. Podem desenvolver-se anticorpos contra qualquer dos anti-TNF α (adalimumab: 8,4%; etanercept: 7%; infliximab: 28%), bem como contra o ustecinumab (5%)²⁰, nalguns casos associados a má resposta terapêutica; em doentes tratados em monoterapia com adalimumab, que participaram no estudo de suspensão do tratamento e novo tratamento, a taxa de anticorpos ao adalimumab após o novo tratamento (11 de 482 doentes, 2,3 %) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9 %) ¹⁶. Também podem surgir anticorpos antinucleares, mas é muito raro observar-se um quadro clínico *lupus-like*¹⁰⁻¹¹.

Infecções

Menos frequentes, mas mais preocupantes, são as infecções. Não se conhece, ao certo, o risco real destas complicações, visto que a terapêutica imunossupressora prévia ou concomitante também aumenta o seu risco, mas é fundamental a selecção criteriosa de todos os doentes e a sua monitorização continuada. As infecções mais frequentes são as das vias respiratórias superiores, rinite, bronquite e infecções das vias urinárias⁸⁻¹⁰. As infecções graves notificadas incluem sépsis secundária a *Listeria monocytogenes* e *Histoplasma capsulatum*, e raros casos de coccidioidomicose, criptococose, aspergilose, candidíase e pneumocistose⁴⁵⁻⁴⁷. Recentemente foram igualmente reportados casos de infecções graves a *Mycobacterium chelonae*⁴⁸ e 80 casos de Legionelose ou Doença do Legionário (*Legionella pneumophila*), dos quais resultaram 14 óbitos em doentes medicados com agentes anti-TNF alfa entre 1999 e 2010⁴⁹.

Tuberculose

Os doentes tratados com agentes anti TNF- α têm um risco aumentado de reactivação de tuberculose latente, em grau diversificado. Isto deve-se ao facto de o TNF- α ser determinante na defesa do hospedeiro contra a infecção pelo *Micobacterium tuberculosis*, em particular na formação de granulomas e na inibição da disseminação do bacilo^{50,51}. Adicionalmente, são particularmente frequentes as infecções extrapulmonares e disseminadas, de instalação rápida e precoce⁵².

O rastreio de tuberculose^{8,11,51,53}, antes de iniciar terapêutica biológica, é imperativo, em particular em países de elevada prevalência de tuberculose, como o nosso.

O teste intradérmico à tuberculina era o único teste disponível para diagnosticar a infecção latente causada pelo *M. tuberculosis*. No entanto, apresenta inúmeros problemas técnicos e logísticos, sendo o mais importante a ocorrência de resultados falsos positivos devidos à reacção cruzada causada pelo bacilo de Calmette e

Guérin (vacinação BCG) ou por outras micobactérias não tuberculosas.

Recentemente surgiram no mercado novas técnicas, os "Interferon Gamma Release Assays" (IGRA)^{54,55}, que permitem analisar a resposta imunológica à infecção por *M. tuberculosis*. São testes sanguíneos para o diagnóstico de infecção latente pelo *Micobacterium tuberculosis* que obtiveram aprovação da FDA em 2001. Estes testes consistem na quantificação do IFN- γ libertado por linfócitos sensibilizados no sangue incubado (durante 16-24h) com PPD de *Micobacterium tuberculosis*. Estão actualmente comercializadas por dois laboratórios, o QUANTIFERON[®]-TB Gold (Cellestis, Austrália) e o TB.Spot[®] (Oxford Immunotec, Grã-Bretanha).

Anexam-se a estas Normas 2 algoritmos de rastreio da tuberculose em candidatos a terapêutica biológica: o Anexo 3, adaptado das *guidelines* britânicas, sintetiza todos os passos de avaliação clínica, radiológica e laboratorial que devem ser seguidos nestes doentes; o Anexo 4, adaptado da Circular Normativa Portuguesa de Luta Contra a Tuberculose, diz respeito apenas aos testes de despiste de infecção tuberculosa latente, mas sendo mais adequado à realidade do nosso país, deve ser tido em conta na avaliação de todos os candidatos a esta terapêutica.

Nos candidatos a terapêutica biológica é necessário ter em consideração o estado imunitário do doente no momento do rastreio (sendo certo que a depressão imunitária se instalará ou agravará depois de iniciar a terapêutica biológica). Dada a vulnerabilidade destes doentes ao desenvolvimento de formas graves de TB activa, convencionou-se que o *cut-off* para o valor do teste tuberculínico deverá ser baixo e igual qualquer que seja a situação imunitária estimada (positivo se >5mm).

Os mais vulneráveis são os doentes considerados imunodeprimidos à partida e serão elegíveis para tratamento de infecção tuberculosa latente (ITBL) quaisquer que sejam os resultados dos testes (da tuberculina ou do IGRA).

Relativamente aos doentes que forem considerados não imunodeprimidos, se o teste tuberculínico for positivo, são elegíveis para tratamento de ITBL, podendo ser vantajoso fazer o teste IGRA para confirmar a infecção. Se tiverem tuberculina negativa e IGRA negativo (ou indeterminado) é razoável manter vigilância clínica sistemática durante o tratamento anti-TNF alfa para detecção precoce de reactivação tuberculosa ou ponderação de tratamento de ITBL. Nos casos em que se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn e que não tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior deve considerar-se a indicação de tratamento.

Artigo de Revisão

Resumindo, perante um candidato a tratamento imunossupressor:

- a) Quer seja ou não imunodeprimido, deve adotar-se um *cut-off* de 5mm para a positividade do teste tuberculínico;
- b) O doente é sempre elegível para tratamento de ITBL, excepto se for não imunodeprimido, anérgico à tuberculina e IGRA negativo (ou indeterminado).

Deste modo, o rastreio de tuberculose em candidatos a terapêutica biológica deve compreender os seguintes passos:

1. Radiografia do tórax relatada por radiologista: se lesão suspeita, avaliação do doente por infecionologista ou pneumologista com experiência em tuberculose;
2. Se houver antecedentes de tuberculose: avaliação do doente por infecionologista/pneumologista com experiência em tuberculose;
3. Intradermo-reação (IDR, Teste de Tuberculina) realizada em centro experiente e padronizado;
4. IGRA (QUANTIFERON®-TB Gold) realizado em centro experiente e padronizado.

Neoplasias

Os dados existentes até ao momento não são conclusivos, relativamente ao aumento do risco de neoplasias, dada a utilização habitual nos doentes com psoríase de outros fármacos imunossupressores e terapia PUVA. Contudo, parece haver um aumento do risco para neoplasias, em particular linfoma (Hodgkin e LCCT), melanoma e cancro cutâneo não-melanoma^{10,56,58}.

Insuficiência cardíaca congestiva

Foram notificados à FDA casos de início ou agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente, secundários à administração de anti-TNF- α ⁵⁹. A possibilidade de patologia induzida pelo fármaco foi apoiada por forte associação temporal entre a introdução do mesmo e o início dos sintomas. Os factores de risco pré-existentes para patologia cardíaca estavam ausentes em metade dos casos e observou-se resolução, ou melhoria significativa dos sintomas, com a descontinuação do fármaco, nos doentes com menos de 50 anos.

Em relação ao ustecinumab, não parece haver aumento de eventos cardiovasculares *major* (enfarte agudo de miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral) nos ensaios clínicos, embora seja necessário um maior número de doentes expostos para se poder excluir de modo definitivo este risco.

Doenças neurológicas

Foram reportados casos de doença neurológica desmielinizante, periférica ou central, incluindo esclerose múltipla, de início ou agravamento após terapêutica com anti TNF- α ⁶⁰, pelo que estes fármacos são contra-indicados em doentes com antecedentes ou com familiares de 1º grau com história de doenças desmielinizantes⁸⁻¹¹. O ustecinumab foi bem tolerado num estudo de fase II, em doentes com esclerose múltipla, sem que tenha sido observada evidência de progressão da desmielinização⁶¹.

Em termos gerais, os efeitos secundários ligeiros a moderados não implicam descontinuação definitiva (ou temporária) da terapêutica biológica; contudo, existem situações em que a gravidade dos potenciais riscos implícitos exigem interrupção da terapêutica:

1. Infecção "de novo", durante a terapêutica biológica.
2. Cirurgia *major* programada.
3. Diagnóstico de neoplasia maligna.

7.3.4. Como determinar qual a melhor opção terapêutica com agentes biológicos e sua sequência?

De acordo com as *guidelines* da *British Association of Dermatologists* (Reino Unido) de 2009²⁴, os anti TNFs são recomendados como intervenção de primeira linha nos doentes que cumpram os critérios para tratamento com biológicos.

Entre os 4 biológicos, a escolha de qual o primeiro a utilizar deverá ser baseada na necessidade clínica do doente, bem como na análise rigorosa dos riscos e benefícios de cada agente, no contexto individual de cada doente. Ainda assim, são feitas algumas recomendações:

1. Em doentes que necessitem de um controlo rápido da doença, adalimumab ou infliximab podem ser considerados como primeira escolha, com base no rápido início de acção, e elevada possibilidade de atingir um PASI 75 em 3 meses;
2. Em doentes com psoríase em placas crónica, estável, etanercept, adalimumab e ustecinumab podem ser considerados como primeira escolha, com base no perfil favorável risco/benefício, e facilidade de administração;
3. Em doentes com psoríase instável ou com psoríase pustulosa generalizada, ainda que com base em evidência limitada, infliximab é efectivo nestas situações clínicas e, como tal, poderá ser considerado como primeira escolha;
4. Em doentes com psoríase eritrodérmica, psoríase ou pustulose palmo-plantar, acrodermatite contínua de Hallopeau ou psoríase ungueal

Artigo de Revisão

consideradas graves, refractárias e/ou intolerantes a terapêuticas sistémicas clássicas poderá ser considerada a terapêutica biológica “off-label”;

5. Em doentes com psoríase artropática com envolvimento cutâneo extenso e grave, de acordo com os critérios de elegibilidade para início de terapêutica biológica, poderá se considerada a terapêutica anti-TNF alfa;
6. Em doentes que não respondem a um anti TNF (falência primária ou secundária), pode ser considerado um segundo anti TNF ou um agente anti-IL12/23p40; em doentes que não respondem ao ustecinumab poderá ser tentado um agente anti-TNF alfa.

Adicionalmente, é importante referir que, na sequência da informação anterior, as *guidelines* prevêm e “regulam” a transição entre tratamentos: de uma terapêutica sistémica *standard* para um biológico, de um biológico para outro e, ainda, de um biológico para terapêutica sistémica *standard*. Idealmente, deverá haver um período de washout entre um fármaco e o outro, para que as avaliações pré-tratamento (ex: gravidade da doença em *baseline*, teste da tuberculina), sejam efectuadas com rigor, e não ainda sob

efeito terapêutico, e para que a “carga” imunossupressora seja minimizada.

Nas situações em que não seja exequível fazer um período de *washout*, deverá ser tido em conta que os dados de segurança dos anti TNFs referem um risco aumentado para infecções, com a utilização concomitante de terapêuticas imunossupressoras. Mesmo nas situações de aparente falência terapêutica, a perda de eficácia, na psoríase, pode não significar perda total da actividade farmacológica; este facto pode ser particularmente relevante quando se muda de um agente biológico para outro: ainda que estes tratamentos sejam “tratamentos alvo”, muito específicos, a cadeia subsequente de eventos imunológicos é complexa. Como tal, nestes casos, e desde que as circunstâncias clínicas particulares do doente o permitam, deve ser evitada a sobreposição (tradicionalmente, o tempo que um fármaco demora a ser “limpo” do organismo, é igual a 4x a sua semi-vida terminal, sendo esse o intervalo recomendado entre tratamentos).

7.3.5. Avaliação prévia e monitorização dos doentes sob tratamento com agentes biológicos^{8,11,62-64}

Os potenciais efeitos adversos das terapêuticas biológicas, justificam as contra-indicações já referidas

Tabela 6 - Avaliação prévia e monitorização dos doentes com psoríase sob terapêutica biológica

		Antes do início de terapêutica biológica	Monitorização
Avaliação da gravidade da psoríase	PASI e/ou BSA DLQI	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
Exame geral	Despiste de infecção D. desmielinizante ICC Neoplasia maligna	SIM	A intervalos de 3 a 6 meses
Pesquisa de tuberculose*	Em todos os biológicos	SIM	12 em 12 meses
Exames laboratoriais	a) Hemograma completo	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	b) Creatinina, ureia, electrólitos e função hepática	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	c) Hepatites B e C; VIH	SIM	
	d) ANA, anti-DNAn	SIM	
	e) Urina	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	f) Teste de gravidez	SIM	Se suspeita de gravidez no decurso da terapêutica biológica
Imagiologia	Radiografia de tórax	SIM	Se suspeita de TP ou outra infecção respiratória

* Teste de Mantoux (IDR) em todos os doentes e Quantiferão Gold, sempre que indicado (vide texto sobre rastreio de tuberculose)

Artigo de Revisão

à sua utilização (Tabela 5), bem como a cuidadosa monitorização dos doentes antes, durante e após a utilização destes fármacos. A avaliação clínica, laboratorial e radiológica recomendada em todos os doentes, encontra-se referida na Tabela 6.

NOTA: Estas “Recomendações Terapêuticas” foram analisadas por um grupo de dermatologistas portugueses, com experiência particular no tratamento da psoríase moderada a grave, a quem os autores agradecem a colaboração prestada e todas as sugestões formuladas, que se revelaram fundamentais na redacção final do presente documento.

BIBLIOGRAFIA

1. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401-7.
2. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gillerest BA, Paller A, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
3. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Toxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1745-31.
4. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:614-21.
5. Nerimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:829-35.
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157:68-73.
7. Pinto GM, Goncalo MM, Resende C, Pereira A. Recomendações terapêuticas na psoríase. *Acta Med Port*. 2001; 14(2):219-45.
8. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological intervention in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005; 153:486-97.
9. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299:111-38.
10. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1: Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:826-50.
11. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2: Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:851-64.
12. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:643-59.
13. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:451-85.
14. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:281-5.
15. Dubertret L. Patient-based medicine. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 20(Suppl. 2):73-76.
16. Resumo das Características do Medicamento: Adalimumab (HUMIRA®)
17. Resumo das Características do Medicamento: Etanercept (ENBREL®)
18. Resumo das Características do Medicamento: Infliximab (REMICADE®)
19. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 976-86.
20. Resumo das Características do Medicamento: Ustekinumab (STELARA®)
21. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874 a fully human interleukin 12/23 monoclonal

Artigo de Revisão

- antibody in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 200-7.
22. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol.* 2009; 23(Suppl.2):5-70.
 23. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris, Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9 (Suppl. 2): S1–S95.
 24. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161:987-1019.
 25. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines for the care of the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(1): 137-74.
 26. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; 362(2): 118-28.
 27. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1):106-15.
 28. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *B J Dermatol.* 2008; 158:558-66.
 29. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:598-606.
 30. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1627-32.
 31. Daudén E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al: Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol.* 2009; 23(1): 1374-82.
 32. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med.* 2003; 349:2014–22.
 33. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005; 152:1304–12.
 34. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Guzzo CA, Baker D, Wu Y, Bala M, et al: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:534-42.
 35. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005; 366:1367-74.
 36. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371:1665-74.
 37. Papp KA, Langley RG, Lebwohl, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008; 371:1675-84.
 38. Reich K, Leonardi C, Griffiths CEM, Szapary PO, Wasfi Y, Hsu MC, et al. Update on the cumulative safety experience of Ustekinumab: results from the Ustekinumab Psoriasis Clinical Development Program with up to 4 years of follow-up. Poster apresentado em Congresso Mundial de Dermatologia, 24-29 Maio 2011, Seoul, Korea. Poster FC07-03.
 39. Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, Belyayeva E, Apalla Z, Makris M, et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol* 2010;24(5):530-4.
 40. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:702-709.
 41. Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, et al. Impact of adalimumab

Artigo de Revisão

- treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 158:549-557.
42. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis (PsA) and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis*. 2009; 69(2):394-9.
 43. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1863-9.
 44. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol*. 2001; 137:893-9.
 45. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM, et al: *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48:319-24.
 46. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2565-70.
 47. Bresnihan B, Cunnane G. Infections complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29:185-202.
 48. Adenis-Lamarre E, Kostrzewa E. Infection cutanée à *Mycobacterium chelonae* au cours d'un traitement par anti-TNF. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136:811-4.
 49. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270977.htm>.
 50. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001; 69:1847-55.
 51. Saunders BM, Cooper AM. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:334-41.
 52. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO, et al. Granulomatous infection diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261-5.
 53. Doherty SD, Van Voorhees AV, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(2):209-17.
 54. Perlmutter A, Mittaql A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol* 2009; 160:8-15.
 55. Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC. Quantiferon – TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor a therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158(5):1137-8.
 56. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, et al. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNFalpha blockade. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:660-2.
 57. Fulchiero GJ Jr, Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(Suppl):S65-7.
 58. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:953-6.
 59. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003; 138:807-11.
 60. Sicotte NL, Voskuhl RR: Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001; 57:1885-8.
 61. Segal BM, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.
 62. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccination in patients treated with biologics for psoriasis.

Artigo de Revisão

- J Am Acad Dermatol. 2008; 58(1):94-105.
63. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol. 2008; 58(6):1031-42.
64. Huang W, Cordoro KM, Taylor SL, Feldman SR. To test or not to test? An evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis. J Am Acad Dermatol 2008; 58(6):970-7.
65. Rich P, Langley R, Guzzo C, et al. Improvement in Nail Psoriasis with Ustekinumab, a New Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody: Results from a Phase 3 Trial. Poster apresentado em Congresso da EADV, 17-21 Set 2008, Paris. Poster FP1007.

Anexo 1

PASI: Índice de extensão e gravidade da psoríase

O PASI é uma medida da extensão e gravidade da Psoríase e é, frequentemente, usado em ensaios clínicos sobre o seu tratamento. Este deve ser calculado antes, durante e após o início do tratamento, de forma a determinar a resposta ao mesmo. Quanto mais baixo o valor, menor a extensão e gravidade da Psoríase.

O PASI é calculado da seguinte forma: o corpo é dividido em 4 secções, e cada uma é pontuada, individualmente: cabeça (C) – 10% do total da superfície cutânea; membros superiores (MS) – 20%; tronco (T) – 30%; membros inferiores (MI) – 40%.

Determinação da percentagem de área afectada (P) por secção:

Área afectada (%)	Pontuação
0%	0
< 10%	1
10-29%	2
30-49%	3
50-69%	4
70-89%	5
90-100%	6

Determinação da gravidade por secção: são avaliados 3 parâmetros: Eritema (E), Descamação (D), Infiltração das lesões (I). Para cada parâmetro, atribui-se uma pontuação:

Gravidade	Pontuação
Nenhuma	0
Alguma	1
Moderada	2
Severa	3
Máxima	4

A pontuação total determina-se da seguinte forma:

$$\text{PASI} = 0,1 \times \text{PC} \times (\text{EC} + \text{DC} + \text{IC}) + 0,2 \times \text{PMS} \times (\text{EMS} + \text{DMS} + \text{IMS}) + 0,3 \times \text{PT} \times (\text{ET} + \text{DT} + \text{IT}) + 0,4 \times \text{PMI} \times (\text{EMI} + \text{DMI} + \text{IMI})$$

Artigo de Revisão

Anexo 2 Índice de Qualidade de Vida - Dermatologia (IQV-D)

A preencher pelo(a) médico(a) ou enfermeiro(a):

Instituição/Serviço: _____		IQV-D RB <input type="text"/> (Não preencher)
Zona: Norte <input type="checkbox"/> Centro <input type="checkbox"/> Sul <input type="checkbox"/>	Data: ___ / ___ / ___ <small>d m a</small>	
Diagnóstico: Principal _____ Duração da doença _____ Outros _____ Duração da doença _____		

A preencher pelo(a) utente:

Idade: _____ Sexo: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____ _____
Estado civil: Casado(a)/União de facto <input type="checkbox"/> Separado(a)/ Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO

A finalidade do QUESTIONÁRIO é avaliar quanto o seu problema de pele o(a) afectou DURANTE A ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque UMA resposta a cada uma das 10 perguntas.

Assim:

1.	Na última semana sentiu a pele irritada e mais sensível, comichão ou sensação de picadas ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Na última semana sentiu-se embaraçado(a) ou incomodado(a) por causa do estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele prejudicou a sua vida normal (fazer compras, cuidar da casa, tratar das plantas, etc.)?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
4.	Na última semana a escolha da roupa que usou teve que ver com o estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>

Artigo de Revisão

5.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afectou o convívio com outras pessoas ou mesmo os seus tempos livres ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
6.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele o(a) impediu de praticar desporto ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
7.	Na última semana o seu problema de pele impediu-o(a) de trabalhar ou estudar ?	Sim Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
	<i>Se a sua resposta foi NAO, até que ponto a sua pele foi problema no trabalho ou na escola?</i>	Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Na última semana o estado da sua pele criou-lhe problemas no relacionamento com colegas de trabalho, o/a seu/sua companheiro(a), alguns amigos próximos ou familiares ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
9.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afectou a sua vida sexual ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
10.	Na última semana até que ponto os tratamentos para a sua pele lhe criaram problemas, por exemplo de sujar a casa ou lhe tomarem demasiado tempo?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>

POR FAVOR VERIFIQUE SE RESPONDEU A TODAS AS PERGUNTAS, E COM UMA ÚNICA RESPOSTA A CADA UMA.

OBRIGADO.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

Ó A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

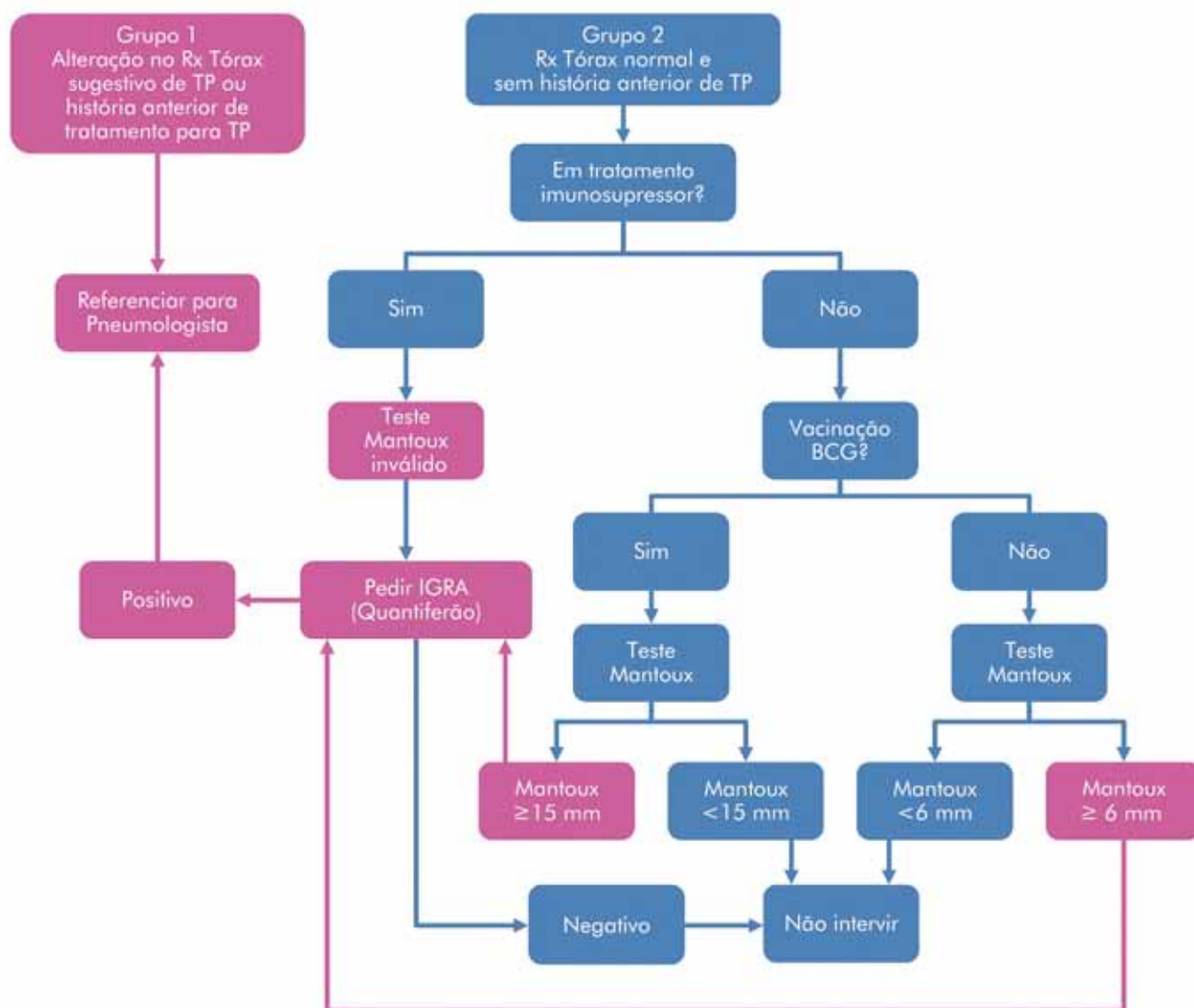
Interdita a reprodução, ainda que parcial, do presente documento.

Versão portuguesa autorizada (cpsicomt@fpce.ul.pt)

Artigo de Revisão

Anexo 3

Algoritmo para screening de tuberculose, em candidatos a terapêutica biológica



"Algorithm for assessment and management of tuberculosis(TP) in patients scheduled for biologic therapy." Adaptado da Fig.1 da "British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009, BJD 2009, 161, pp987-1019.

Anexo 4

Algoritmo para o diagnóstico de infecção latente, e consequente ponderação de tratamento, em doentes candidatos a tratamento com anti-TNF alfa conforme a vulnerabilidade da população alvo e os resultados dos testes

População Alvo	Tuberculina (TST) [#]	IGRA	Tratamento*	Seguimento
Pessoas imunodeprimidas candidatas a tratamento imunossupressor	Positivo ($\geq 5\text{mm}$)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
	Negativo ($< 5\text{mm}$)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
Pessoas não imunodeprimidas candidatas a tratamento imunossupressor	Positivo ($\geq 5\text{mm}$)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
	Negativo ($< 5\text{mm}$)	Positivo	Elegível	(1)
		Indeterminado	Não elegível	Repete IGRA (2)
			Não elegível	(2)

Algoritmo proposto pela Direcção Geral de Saúde, em Circular Normativa do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, incluído no Projecto de expansão dos testes IGRA (Nº 04/PNT de 11/02/2010)

[#]Na ponderação dos critérios para tratamento, quando é referido o valor inicial da reacção à tuberculina pressupõe-se que se trata da reacção depois de provocado o efeito de “boosting” para despiste de falsos negativos, usando a designada técnica de “two steps”.

*Quando se refere elegibilidade para o tratamento de ITBL, considera-se haver critérios para a instituição de tratamento para infecção tuberculosa latente e pressupõe-se que já foi excluída a existência de tuberculose activa e que foram ponderados os riscos de hepatotoxicidade e de má adesão do doente. O facto de o doente não ser referido como elegível, significa apenas que não tem critérios para tratamento da infecção tuberculosa latente podendo e devendo, em algumas situações, ser instituída quimioprofilaxia primária; é o caso dos contactos mais vulneráveis com forte exposição ao *M. tuberculosis*.

(1) Vigilância clínica sistemática para detecção precoce de reactivação tuberculosa, durante todo o tempo do tratamento com Anti-TNF alfa;

(2) Reforço da vigilância clínica sistemática para detecção precoce de reactivação tuberculosa e ponderação de tratamento de ITBL se se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn em pessoas que nunca tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior.

ATL®

Cuida da pele



www.edol.pt

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A.
Av. 25 de Abril, 6 - 2795-195 LUNDA-A-VELHA
PORTUGAL
Tel: 214 158 130 - Fax: 214 143 242
Matric. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17642
Contrib. N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS **edol**®
saúde que se vê

DOENÇA DE HANSEN E GRAVIDEZ

Ana Furtado Lima¹, Carla Francisco¹, Neuza Mendes¹, Cristina Guerreiro², Raquel Vieira³, Ana Campos⁴

¹Interna do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia / Resident, Obstetrics and Gynecology, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

²Assistente Graduada de Ginecologia e Obstetrícia / Graduated Consultant, Obstetrics and Gynecology, Maternidade Dr. Alfredo da Costa

³Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia / Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

⁴Chefe de Serviço e Directora / Consultant Chief and Head, Serviço de Medicina Materno Fetal da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa, Portugal

RESUMO – A Doença de Hansen é uma doença infecciosa causada pelo microrganismo *Mycobacterium leprae*. No passado, a gravidade da apresentação desta doença e a inexistência de terapêutica adequada, levou à estigmatização destes doentes. Felizmente, a forma com se olha esta patologia melhorou nas últimas décadas graças à terapêutica múltipla que agora temos ao nosso dispor.

Com o fenómeno da imigração de regiões do globo onde esta doença ainda tem uma prevalência significativa, assistimos ao surgimento de novos casos de Lepra em Portugal, nomeadamente em mulheres em idade fértil.

A doença de Hansen na gravidez coloca questões quer no que respeita às consequências da terapêutica (durante a gravidez e amamentação), quer no que se refere ao momento do parto.

A gravidez causa uma diminuição relativa da imunidade celular, o que permite a proliferação do bacilo com possível agravamento da doença. A escolha dos fármacos adequados impede a lesão nervosa permanente.

Relatam-se três casos seguidos na Maternidade Dr. Alfredo da Costa, em conjunto com o serviço de Dermatologia do Hospital Curry Cabral, que pretendem ilustrar a vigilância da gravidez nestas situações. Em todos eles as grávidas foram medicadas com rifampicina e clofazimina.

Esta reflexão sobre Gravidez e Lepra visa desmistificar a patologia e sublinhar a importância do seguimento multidisciplinar destas gestações.

PALAVRAS-CHAVE – Gravidez; Clofazimina; Rifampicina; Lepra.

HANSEN DISEASE AND PREGNANCY

ABSTRACT – Hansen disease, commonly called Leprosy, is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. In the past, the seriousness of the presentation of this disease associated with the inexistence of appropriate treatment, led to the stigmatization of these patients. Fortunately, the way we look now to Hansen disease has changed thanks to the existence of new antibacillary drugs.

With migration phenomenon, we see nowadays, in Portugal, more cases in women in fertile age, mainly immigrants from Brazil. There are questions to answer in a pregnant woman with Hansen disease, mainly in what regards to therapeutic effects in pregnancy, lactation and also to the delivery. It's known that the gestation decreases the cellular immunity, which allows the proliferation of the bacilli. The drug choice will stop permanent nervous lesion.

The authors report three cases followed in Maternidade Dr. Alfredo da Costa with the Dermatology Unit of Curry Cabral Hospital, in Lisbon. All these pregnant were, at the time of the gestation, under clofazimine and rifampicin.

The aim of this review is to demystify Leprosy and Pregnancy and stress the importance of a multidisciplinary follow-up.

KEY-WORDS – Pregnancy; Clofazimine; Rifampicin; Leprosy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Ana Furtado Lima

Av. Columbano Bordalo Pinheiro, nº 88, 1º Esq.

1070-065 Lisboa

Email: anafurtadolima@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Hansen, vulgarmente denominada de Lepra, é uma doença crónica granulomatosa, causada pela infecção bacteriana a *Mycobacterium leprae*¹. No passado, a gravidade da apresentação desta doença e a inexistência de terapêutica adequada, levou à estigmatização destes doentes. Felizmente, a forma com se olha esta patologia melhorou nas últimas décadas, graças à terapêutica múltipla que temos agora ao nosso dispor.

Com o fenómeno da imigração de regiões do globo onde esta doença ainda tem uma prevalência significativa, assistimos ao surgimento de novos casos de Lepra em Portugal, nomeadamente em mulheres em idade fértil. A gravidez predispõe a estado de imunodepressão facilitador de manifestações clínicas associadas a esta doença.

ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

A doença de Hansen é uma doença infecciosa, causada pelo micro-organismo *Mycobacterium leprae*, que afecta a pele e o sistema nervoso periférico¹. De acordo com Ridley-Jopling (1966), a Lepra classifica-se em diferentes grupos: indeterminado, tuberculóide, lepromatoso ou *borderline*. A Lepra de tipo indeterminado é caracterizada por um estágio inicial e assintomático da infecção, muitas vezes não reconhecida ou com uma ou escassas lesões maculares hipopigmentadas e de sensibilidade cutânea diminuída. Esta forma tanto pode regredir como evoluir para outro tipo de Lepra mais avançado. Nos extremos do espectro de doença de Hansen encontram-se a Lepra tuberculóide e a Lepra lepromatosa. A primeira é caracterizada por uma ou mais lesões de grandes dimensões com marcada anestesia das mesmas, com poucos ou mesmo ausência de bacilos nas lesões. A Lepra lepromatosa apresenta-se com lesões cutâneas difusas, repletas de bacilos. A Lepra *borderline* é um tipo intermédio no espectro da Doença de Hansen,

no que respeita à clínica e achados histopatológicos¹. Pode ser *borderline-tuberculóide*, *borderline-borderline* ou *borderline-lepromatosa*.

Outra classificação possível é aquela utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), segundo a qual as pacientes podem ser categorizadas como tendo Doença de Hansen paucibacilar ou multibacilar. A primeira é uma forma moderada e caracteriza-se por cinco ou menos máculas hipopigmentadas e esfregaço da pele negativo. A forma multibacilar associa-se a seis ou mais lesões simétricas, nódulos, placas e espessamento da derme, bem como envolvimento da mucosa nasal com congestão nasal e epistaxis. A forma multibacilar tem esfregaço da pele positivo².

EPIDEMIOLOGIA

Em 2009, foram detectados 244.796 casos no mundo inteiro e no início de 2010 foi registada uma prevalência de 211.903 casos. A OMS apontou Brasil, Madagáscar, Tanzânia e Nepal como tendo 90% de todos os casos a nível mundial^{2,3}.

Longe da erradicação, a Lepra mantém-se endémica em muitas regiões do globo (Fig. 1)⁴.

Numa série de 102 casos registados no Serviço de Dermatologia do HCC, com diagnóstico estabelecido entre 1934 e 2003, 47.1% eram do sexo feminino com uma média de idades aquando do diagnóstico de 30.5 anos. Da população estudada, 66(65.3%) eram portugueses e 36 estrangeiros, o que significa que 34.7% dos casos foram importados: 11 do Brasil, 11 de Angola, 8 de Cabo Verde, 4 de Timor-leste, 1 da Índia e 1 da Guiné-Bissau⁵.

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A forma de transmissão mantém-se incerta, a maioria dos investigadores acredita que ocorre por via respiratória, pessoa a pessoa, após inalação de gotículas contaminadas².

Leprosy prevalence rates, data reported to WHO as of beginning January 2009

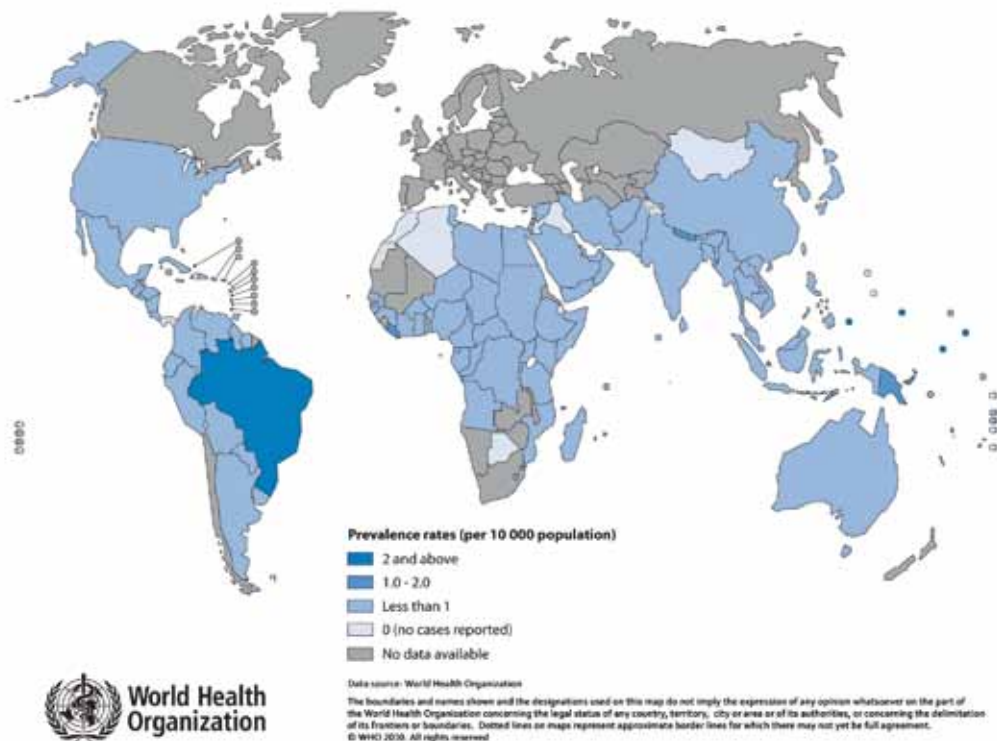


Fig. 1 - Prevalência da Lepra, início de 2009⁴.

O microrganismo pode manter-se viável fora do hospedeiro humano por um período de vários meses³.

O período de incubação pode ir de 3 a 5 anos¹. Alguns estudos de revisão apontam para um período mais longo, justificando este facto, com o tempo de replicação lento do microrganismo.

Neste momento e em todo o mundo, 1 a 2 milhões de pessoas têm sequelas da Doença de Hansen. Porém, os doentes que recebem o tratamento antibiótico ou que já o completaram são considerados livres de infecção activa. De referir que pode ocorrer recorrência da doença após terapêutica multifarmacológica de curta duração². As taxas de recorrência variam entre 1 e 20%⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base no exame objectivo associado a esfregaços cutâneos e do muco nasal e/ou biópsias cutâneas.

TERAPÊUTICA

Após a publicação das recomendações de tratamento por parte da OMS em 1982, foi instituída terapêutica multifarmacológica. As formas multibacilares são habitualmente tratadas com rifampicina, dapsona e clofazimina e as formas paucibacilares são tratadas com rifampicina e dapsona. A maioria destes doentes são tratados com antibacilares por um período de 2 anos ou até o esfregaço cutâneo se revelar negativo. A OMS encurtou o período de tratamento, na doença multibacilar, para 1 ano, alteração esta que se mantém controversa³ (Tabela 1).

A ofloxacina e levofloxacina, minociclina e claritromicina também podem ser utilizados em casos seleccionados. A introdução dos fármacos rapidamente limita a infecciosidade destes doentes.

Actualmente, na consulta de Doença de Hansen do HCC a terapêutica multifarmacológica *standard* consiste em rifampicina 600mg com clofazimina 300mg 1 vez por mês e clofazimina 50mg/dia associada

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Recomendação da OMS - Tratamento multifarmacológico da Doença de Hansen

Tipo de Lepra	Tratamento		Duração do tratamento (meses)
	Mensal (supervisionado)	Diário (auto administrado)	
Paucibacilar	Rifampicina 600mg	Dapsona 100mg	6
Multibacilar	Rifampicina 600mg + Clofazimina 300mg	Clofazimina 50mg + Dapsona 100mg	12

a dapsona 100mg/dia, durante 1 ano. Porém, em casos seleccionados a terapêutica pode ser necessária durante 2 anos⁵.

IMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ

As mulheres grávidas estão mais predispostas a apresentar sintomas da doença. Alguns estudos apontam para que o decréscimo da imunidade celular associada à gravidez possa predispor a mulher grávida a esta doença, bem como à sua recorrência⁶.

Mulheres com Lepra que engravidam têm um risco aumentado de agravamento da doença, nomeadamente com reacções imunológicas como a reacção reversa ou tipo 1, que consiste em eritema e edema em lesões cutâneas pré-existentes, frequentemente acompanhada por nevrite e ocasionalmente ulceração, ou a reacção tipo 2, também designado Eritema Nodoso Leprótico (ENL). Estas duas reacções são mais comuns durante o decurso do tratamento. As reacções tipo 1 são mais frequentes no puerpério e as tipo 2 durante a gravidez, principalmente no 3º trimestre de gestação, sendo que nos casos de Eritema Nodoso na grávida, a lesão nervosa ocorre mais precocemente do que na não grávida⁷.

Habitualmente a gestação decorre sem complicações em mulheres com Lepra, tendo sido reportada uma baixa incidência de malformações congénitas. Na série de casos estudados por Maurus, essa taxa de malformações congénitas é de 3.4% (2/59: um caso de fenda do palato e um caso de luxação congénita da anca)¹. Foram ainda reportadas como complicações do período pré-natal pré-eclâmpsia, anemia e infecção urinária, complicações estas que ocorreram todas em mulheres com Lepra lepromatosa. Outros autores associam este grupo de grávidas a maior risco de recém-nascidos com baixo peso à nascença, particularmente na Lepra lepromatosa, quando comparados a recém-nascidos de mães sem Lepra ou mesmo com Lepra tuberculóide ou *borderline*⁹⁻¹¹.

A decisão da via de parto deve ser discutida com o dermatologista. Numa mulher devidamente tratada e acompanhada, não existem contra-indicações para parto via vaginal.

A transmissão transplacentar para o feto é considerada uma ocorrência rara, mas possível¹⁰. Não se defende, portanto, o exame histopatológico da placenta, por rotina¹.

Os recém-nascidos têm um risco acrescido de contrair Lepra através do contacto materno, particularmente se esta não tiver sido tratada e/ou se é dos tipos lepromatosa ou *borderline*. Todavia, desde que a puérpera esteja devidamente medicada, o recém-nascido não deve ser afastado da mãe, mesmo em casos de doença activa. O aleitamento é desaconselhado. Aconselha-se a vigilância da criança, nos primeiros anos de vida¹⁰.

CONTRACEPÇÃO

A doença de Hansen não parece afectar a fertilidade da mulher¹. A contracepção deve ter em conta a medicação, nomeadamente a toma de rifampicina. Existem interacções medicamentosas entre a rifampicina e outros fármacos também metabolizadas pelo citocromo 3A4 do fígado, afectando Contraceptivos Orais Combinados (COC), corticosteróides e inibidores de protease para tratamento do HIV⁸. Deste modo, os COC devem ser preteridos, em doentes sob terapêutica com rifampicina, em favor do Dispositivo ou Sistema Intrauterino (DIU de cobre ou com levonorgestrel). Também o implante de etonorgestrel, a toma de progestativo oral e mesmo as opções *patch* transdérmico e anel vaginal de estro-progestativos podem ser aconselhadas, uma vez que as duas últimas opções não têm efeito de primeira passagem hepática, quando comparadas com os COC.

EDUCAÇÃO

É de suma importância explicar a natureza desta doença ao doente e frisar que se trata de uma doença curável. A terapêutica multifarmacológica, tal como é preconizada pela OMS, torna os doentes seguros para o contacto interpessoal 72h após a instituição da terapêutica, e uma vida social normal deve ser encorajada. A transmissão não é sexual⁷.

CASOS CLÍNICOS

Descrevem-se três casos clínicos que pretendem ilustrar a vigilância da gravidez e salientar a necessidade de colaboração estreita com a Dermatologia. O primeiro caso reporta-se a 2005 e o último a 2010. Em comum têm o facto das três grávidas serem de nacionalidade brasileira.

Caso clínico 1

DAF, 19 anos, raça negra, nulípara. Portadora de Doença de Hansen, forma Borderline lepromatosa, diagnosticada em Janeiro de 2001, em Portugal. Não fez tratamento com diaminodifenilsulfona ou dapsona (DDS), conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as infecções multibacilares, devido a deficiência em Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD). Desde o momento do diagnóstico teve quadros reaccionais tratados com prednisolona, em doses variáveis. Abandonou a consulta de Dermatologia do HCC entre Abril de 2001 e Dezembro de 2004, período em que residiu na Holanda. Em Dezembro de 2004, por apresentar lesões cutâneas hipopigmentadas no tronco e coxa, bem como livedo nos membros inferiores e nádegas, realizaram-se baciloscopias ao muco nasal e pele que se revelariam positivas. A biópsia das lesões confirmaria a actividade da doença. Nesta altura encontrava-se grávida, no 1º trimestre. Foi medicada com rifampicina 600mg por dia associada a clofazimina 300mg (tratamento de reforço) e clofazimina 100 mg três vezes por semana. A gestação foi vigiada na MAC, sem intercorrências. Durante a gravidez fez o suplemento habitual com ácido fólico e a partir do 2º trimestre com sulfato ferroso. Por Idade Gestacional (IG) prolongada foi internada no Serviço de Medicina Materno-Fetal da MAC para Indução do Trabalho de Parto, uma vez que não existia qualquer contra-indicação, por parte da dermatologia, para parto vaginal. Por Suspeita de Sofrimento Fetal acabaria por ser realizada uma Cesariana segmentar transversal. O recém-nascido, do sexo feminino, nasceu com 3990g e Índice de Apgar (IA) de 9-10. A puérpera foi aconselhada a não amamentar, inibindo-se a produção de leite com bromocriptina.

Caso clínico 2

RMSF, 29 anos, raça branca, nulípara. Foi-lhe diagnosticada, em 2001 no Brasil, Doença de Hansen (forma lepromatosa). Imigrou para Portugal em 2002, onde reside, actualmente. Manteve vigilância da doença no HCC. Fez terapêutica inicial com rifampicina e clofazimina. Por reacção adversa a dapsona (aplasia medular), esta não foi incluída na terapêutica inicial. Durante algum tempo fez contracepção com

acetato de medroxiprogesterona injectável (Depoprovera®) enquanto teve que ser medicada com talidomida por eritema nodoso leprótico. Quando engravidou, em 2008, encontrava-se apenas medicada com rifampicina e clofazimina. A gestação foi acompanhada na MAC, sem qualquer intercorrência. O parto ocorreu às 41 semanas e 1 dia, também por Cesariana em Trabalho de Parto por Suspeita de Sofrimento Fetal após Indução de Trabalho de Parto de acordo com o protocolo em vigor. Resultou um recém-nascido do sexo masculino, com 2965 g e Índice de Apgar 9-10. Também neste caso o aleitamento foi inibido com bromocriptina.

Caso clínico 3

FSPR, 26 anos de idade, raça negra. Residente em Portugal desde 2004. Nulípara, com antecedentes de 2 gestações prévias: uma gravidez anembrionica em 2005 e um aborto provocado em 2007, tendo sido submetida a curetagem uterina. No que se refere a outros antecedentes deve sublinhar-se Trombose venosa cerebral em Maio de 2006 com internamento no Hospital de São José. Na altura estava a fazer anticoncepcionais orais. Àquela data foram excluídas Trombofilias hereditárias, Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF), bem como Doenças Auto-imunes, nomeadamente Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). Fez varfarina até 2008 e posteriormente aspirina 150mg por dia, terapêutica esta que manteve durante a gravidez até às 35 semanas de gestação.

Em 2008 foi-lhe diagnosticada Doença de Hansen, forma tuberculóide, e desde então tem sido seguida em consulta de Dermatologia no HCC. Inicialmente foi medicada durante 6 meses, até Maio de 2009. Em Abril de 2010 iniciou seguimento na Consulta de Alto Risco da MAC. Na altura encontrava-se grávida de 8 semanas, e foi enviada a esta consulta pelo médico assistente dado os antecedentes cerebro-vasculares. Foi de imediato avaliada também pela Dermatologia e às 10 semanas de gravidez reiniciou terapêutica com rifampicina e clofazimina, por reactivação da Lepra. Durante a gestação não teve qualquer intercorrência. A gravidez resultou em parto eutócico às 39 semanas e 2 dias com um recém-nascido do sexo masculino, 2855g de peso e Índice de Apgar 9-10. Foi inibido o aleitamento materno.

DISCUSSÃO

Numa série de 62 gestações, publicada em 1978, os fármacos de 1ª linha sulfonas. Apenas uma doente fez ainda rifampicina e nenhuma foi medicada com clofazimina¹. Nessa mesma publicação o tempo decorrido entre o diagnóstico da Doença de Hansen e a gravidez

Artigo de Revisão

variou entre “recentemente diagnosticado” e 22 anos antes da gravidez, sendo que em 2 casos, o diagnóstico se estabeleceu aquando da gestação. Nos 3 casos reportados, vigiados na MAC, o diagnóstico já havia sido estabelecido antes de engravidarem, com um intervalo de tempo que varia entre 2 e 8 anos. Todas as grávidas estiveram medicadas com rifampicina e clofazimina durante o decurso da gravidez. Estes fármacos, ambos classificados como Categoria C (Classificação *Food and Drug Administration* - FDA), o que significa que o risco não pode ser excluído, são comumente aceites no tratamento da Doença de Hansen na gravidez. Embora existam poucos estudos consistentes em humanos, não são apontados como responsáveis por defeitos congénitos. Ambos são excretados no leite materno. A talidomida, fármaco utilizado no tratamento do ENL, é um teratogéneo bem conhecido e como tal, desaconselhado na gravidez. A prednisolona é o fármaco de eleição para as reacções tipo 1, podendo também ser utilizadas nas reacções tipo 2.

Nos três casos descritos a decisão da via de parto baseou-se em indicações puramente obstétricas. Servem estes casos para lembrar aos profissionais de saúde que o risco de infecciosidade, para os recém-nascidos e profissionais que fazem o parto a grávidas com Doença de Hansen, quando devidamente acompanhadas e medicadas, é inexistente. O benefício do parto vaginal corresponde ao da população em geral.

De ressaltar que todas as gestações descritas foram vigiadas em Consulta de Gravidez de Alto Risco em colaboração com a Dermatologia do HCC. A vigilância ecográfica foi realizada pelo Centro de Diagnóstico Pré-Natal da MAC.

Os pesos dos RN foram de 2855 a 3990g, todos com um bom IA à nascença. Em todos os casos a amamentação foi inibida.

CONCLUSÃO

Apesar da declaração da OMS de que a Doença de Hansen seria eliminada enquanto problema de saúde pública no ano de 2000, novos casos continuam a ser diagnosticados mesmo fora das áreas endémicas e a doença está longe de ter sido erradicada⁵.

É importante reconhecer esta entidade nosológica no período pré-concepcional, de forma a tratar adequadamente os doentes e especialmente as mulheres em idade fértil. As doentes com doença activa devem ter um plano terapêutico bem estabelecido antes da gravidez ser ponderada. A gravidez predispõe à ocorrência desta patologia pelo que se deve manter um elevado índice de suspeição em grávidas de regiões endémicas. A baixa da

imunidade celular predispõe ainda a um maior número de estados reaccionais, mais frequentemente no final da gravidez e puerpério. Estas reacções podem ser causadoras de lesão nervosa permanente e por isso obrigam a uma intervenção farmacológica atempada.

A Lepra lepromatosa parece associar-se a maior risco de complicações durante a gestação, porém as séries de pacientes são diminutas para se tirarem ilações. Com estes três casos, os autores pretendem contribuir para a clarificação do seguimento da grávida com o diagnóstico de Doença de Hansen, uma vez que com o fenómeno da imigração, nomeadamente de mulheres em idade fértil providas de zonas onde esta doença é endémica, vamos, muito provavelmente, assistir a um crescente número de casos na nossa prática obstétrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Maurus J. Hansen's Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1978;52(1):22-5.
2. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Hansen's Disease (Leprosy). Atlanta: CDC; 2008 [actualizado em 2009; consultado em 2011 Maio 22]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/hansens_disease/technical.html#agent.
3. Worobec S. Treatment of Leprosy/Hansen's disease in the early 21st century, *Dermatol Ther.* 2009;22:518-37.
4. World Health Organization. Geneve: WHO; 2009 [consultado em 2011 Jun. 21]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/situation/LEPPRATEJAN2009.pdf>.
5. Medeiros S, Catorze MG, Vieira MR. Hansen's disease in Portugal: multibacillary patients treated between 1988 and 2003. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:29-35.
6. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging Infections and Pregnancy; *Emerging Infect Dis.* 2006; 12(11):1638-43.
7. Walker S, Lockwood D. Leprosy. *Clin Dermatol.* 2007; 25:165-72.
8. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-leprosy?source=search_result&selectedTitle=1%7E58#H28. [consultado em 2011 Maio 25].
9. Duncan ME. Babies of mothers with leprosy have small placentae, low birth weights and grow slowly. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(6):471-9.
10. Lyde C. Pregnancy in patients with Hansen disease. *Arch Dermatol.* 1997; 133:623-7.
11. Duncan M. An historical and clinical review of the interaction of leprosy and pregnancy: a cycle to be broken. *Soc Sci Med.* 1993;37(4):457-72.

DERMATOSES VULVARES INFLAMATÓRIAS

Ermelindo Tavares¹, César Martins², José Teixeira³

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

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

³Director do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia / Head, Obstetrics and Gynecology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia; Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Consulta de Patologia Vulvar;
Hospital Distrital de Santarém, Portugal

RESUMO – As dermatoses vulvares representam um grupo heterogéneo de doenças dermatológicas de carácter infeccioso, inflamatório ou maligno. Os autores efectuaram a revisão dos aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínico-patológicos, terapêuticos e prognósticos de cinco dermatoses vulvares inflamatórias, nomeadamente líquen escleroso, eczema, psoríase, líquen plano e vulvite de Zoon. Com excepção da vulvite de Zoon, estas são mais frequentes na mulher quando comparadas aos seus equivalentes no sexo masculino. A maior parte apresenta etiopatogenia desconhecida. O prurido e a dor são as queixas mais comuns. Lesões extra-genitais podem surgir em todos os casos, excepto na vulvite de Zoon. O diagnóstico da psoríase e eczema vulvar é habitualmente clínico e o do líquen escleroso, vulvite de Zoon e líquen plano essencialmente histológico. Embora maioritariamente tratadas por dermatologistas, as dermatoses vulvares inflamatórias podem exigir uma abordagem multidisciplinar onde se incluem a ginecologia, a urologia, a pediatria, a psicologia e a psiquiatria. Os corticóides tópicos de potência alta ou muito alta são os fármacos mais utilizados, seguidos dos inibidores da calcineurina tópicos. O risco de malignização está presente no líquen escleroso e plano, exigindo *follow-up* regular.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da Vulva; Líquen Scleroso Vulvar; Doenças da Pele; Psoríase; Líquen Plano; Vulvite.

VULVAR INFLAMMATORY DERMATOSES

ABSTRACT – Vulvar skin diseases represent a heterogeneous group of skin diseases which display infectious, inflammatory or malignant nature. The authors conducted a review of epidemiological, etiopathogenic, clinicopathological, therapeutic and prognostic aspects of five vulvar inflammatory skin diseases, namely lichen sclerosus, eczema, psoriasis, lichen planus and Zoon's vulvitis. Except for the Zoon's vulvitis, vulvar inflammatory skin diseases are more common in women compared to their counterparts in males. Their etiopathogenic features remain unknown. Itching and pain are the most common complaints. Extra-genital lesions may be present. The diagnosis of psoriasis and eczema is usually clinical and the definitive diagnosis of lichen sclerosus, Zoon's vulvitis and lichen planus is primarily histological. Although mostly treated by dermatologists, vulvar inflammatory skin diseases may require a multidisciplinary approach which includes gynecology, urology, pediatrics, psychology and psychiatry. Superpotent or potent topical corticosteroids are the primarily therapeutic approaches, followed by topical calcineurin inhibitors. The risk of malignancy is present in lichen sclerosus and lichen planus, requiring periodic examination.

KEY-WORDS – Vulvar Diseases; Skin Diseases; Vulvar Lichen Sclerosus; Psoriasis; Lichen Planus; Vulvitis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém

Tel.: +351 963115200

Email: tavares.ermelindo@gmail.com

INTRODUÇÃO

As dermatoses vulvares inflamatórias (DVI) pertencem ao grupo das doenças cutâneo-mucosas anogenitais não venéreas e, tal como acontece com inúmeras patologias dermatológicas, apresentam impactos funcionais, estéticos e psicológicos importantes. Grande número apresenta etiologia desconhecida, sendo que o prurido, a dor e a dispareunia constituem os principais sintomas de apresentação. Em caso de doença severa ou prolongada podem surgir como complicações disfunção sexual, distúrbios da micção e malignização¹.

O diagnóstico e tratamento das DVI podem ser influenciados por vários factores: (1) a proximidade do trato urinário, genital e digestivo, que impõe diferentes considerações em termos de diagnóstico diferencial devido ao possível envolvimento da região vulvar por patologias nelas originárias; (2) a humidade, a maceração, os fluidos corporais e a irritação, que aumentam o risco de infecções bacterianas e/ou fúngicas, geralmente associadas aos corticosteróides tópicos; (3) a anatomia vulvar peculiar, que pode deturpar a aspecto clínico clássico de algumas dermatoses e (4) a coexistência de lesões extra-genitais, que pode exigir tratamento sistémico¹.

A corticoterapia tópica com formulações de potência alta ou muito alta é a abordagem farmacológica de primeira linha, devendo ser utilizada com precaução devido ao elevado risco de efeitos adversos locais. Ao contrário do líquen escleroso e do eczema vulvar, a eficácia dos corticóides na vulvite de Zoon e psoríase vulvar é pouco satisfatória. No líquen plano poder ser necessário recorrer aos esteróides sistémicos. Os inibidores da calcineurina tópicos representam os fármacos de segunda linha com eficácia idêntica aos primeiros, mas destituídos das complicações que os caracterizam. A cirurgia pode ser necessária no tratamento das complicações.

O carcinoma espinocelular pode surgir no líquen escleroso e nas variantes erosivo e hipertrófico do líquen plano, sendo necessário um *follow-up* regular e realização de exame histológico nas lesões suspeitas.

1. LÍQUEN ESCLEROSO

1.1. Aspectos gerais e epidemiológicos

O líquen escleroso (LE) é uma dermatose inflamatória crónica idiopática com predilecção pela região anogenital, embora qualquer área cutâneo-mucosa possa ser envolvida. Classicamente, é também conhecido por líquen esclero-atrófico, craurose vulvar ou líquen *albus*. Líquen escleroso é actualmente o termo mais adoptado e foi introduzido pela ISSVD (*Internacional Society for the Study of Vulvovaginal Disease*), em 1976. Pode ocorrer em qualquer idade ou raça, sendo até dez vezes mais comum na mulher que no homem, no qual o pénis é o órgão mais afectado. São observados dois picos de incidência: infância e pós-menopausa¹⁻³.

1.2. Etiopatogenia

A etiopatogenia permanece desconhecida, tendo sido implicados vários factores.

A autoimunidade tem como argumentos a associação com certas doenças auto-imunes (vitiligo, tiroidite, morfeia), a presença de autoanticorpos circulantes contra a proteína 1 da matriz extracelular, os componentes da membrana basal e a proteína 180 do penfigóide bolhoso (BP180), e o HLA DQ7 constatado em algumas mulheres^{1,3-6}.

Zollinger *et al.*⁷ detectaram ADN de *Borrelia burgdorferi* em uma das 15 lesões de LE. O vírus da hepatite C, o papilomavírus humano e o vírus Epstein-Barr foram demonstrados em alguns casos⁸⁻¹⁰.

As hormonas sexuais, nomeadamente o estrogénio e a testosterona foram apontadas como possíveis factores desencadeantes por duas razões: (1) os picos de

incidência (pré-menarca e pós-menopausa), que coincidem com baixos níveis de estrogênio e (2) as concentrações reduzidas de testosterona, dihidrotestosterona e androstenediona em algumas doentes^{11,12}.

1.3. Aspectos clínicos e histológicos

O LE manifesta-se, na fase precoce, por pequenas pápulas eritematosas que coalescem originando placas eritematosas e, tardiamente, hipopigmentadas com atrofia cutânea. O envolvimento da vulva e região perianal é comum, resultando na típica distribuição em figura de oito (Fig. 1). A vagina e o hímen são, geralmente, poupados. São frequentes focos de hiperqueratose, erosões e fissuras (Fig. 2). A púrpura, as telangiectasias e as bolhas hemorrágicas são raras. Constituem queixas comuns o prurido anogenital, a dispareunia e a disúria^{1,13}.



Fig. 1 - Lúquen escleroso. Placa eritemato-esbranquiçada com distribuição anogenital em figura de 8.



Fig. 2a - Lúquen escleroso, fissura no pólo superior.



Fig. 2b - Lúquen escleroso, hiperqueratose no pólo inferior.

Artigo de Revisão

Nas crianças, a dermatose pode manifestar-se por obstipação, bolha hemorrágica e protusão piramidal perineal infantil. O primeiro é o sintoma mais frequente, sendo a dor perianal sua causa e consequência. A bolha hemorrágica pode conduzir ao diagnóstico errado de abuso sexual. A protusão piramidal perineal infantil é uma lesão mole, vermelha ou rosada, de causa desconhecida, que aparece na rafe perineal mediana. É considerada por alguns autores como uma forma peculiar de apresentação do LE. Por outro lado, pode facilmente ser confundida com condiloma acuminado, traumatismo ou sinal de abuso sexual¹³⁻¹⁵.

O envolvimento extra-genital ocorre em 15-20% dos doentes. A região submamária, os ombros, o pescoço e o punho são os locais mais afectados. Clinicamente, as lesões de LE cutâneo consistem em placas hipopigmentadas, atroficas e assintomáticas. O LE da mucosa oral e labial é raro e pode ocorrer com ou sem doença cutânea ou vulvar. O quadro clínico pode assemelhar-se ao LE vulvar ou líquen plano oral^{1,13,16}.

O diagnóstico definitivo é dado pelo exame histológico. Os principais achados incluem hiperqueratose ortoqueratótica compacta ou atrofia epitelial, degeneração hidrópica da camada basal ou espongiose ligeira, hialinização da derme papilar e infiltrado linfocitário em banda profundo. As artérias e as arteríolas da derme média e superior podem apresentar sinais de endarterite obliterante^{1,13}.

Estudos imunohistoquímicos demonstraram anticorpos contra o colagénio I e III e elastina^{1,11,13,17}.

1.4. Complicações

O apagamento do clítoris poder ocorrer como consequência de sinéquias da linha média ou entre os pequenos e os grandes lábios. Nos casos severos ou não tratados precocemente pode ocorrer perda total dos pequenos lábios e estreitamento do intróito vaginal (Fig. 3). As infecções podem surgir em caso de traumatismo mecânico frequentes. O carcinoma espinocelular (CEC) é a complicação mais temida, sendo o risco de malignização de 4 a 6%^{18,19}. Os nódulos, as fissuras e as úlceras recalcitrantes devem ser submetidas a exame histológico. O papel do papilomavírus humano no desenvolvimento do CEC tem sido tema de grandes estudos e debates. Ueda *et al.*²⁰ defendem a existência de dois mecanismos carcinogénicos distintos: um dependente e outro independente do papilomavírus humano, sendo que apenas este último está implicado no LE. Podem ainda surgir obstipação e disfunção sexual^{1,21,22}.



Fig. 3 - Líquen escleroso. Fusão da linha média com apagamento completo do clítoris e pequenos lábios.

1.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui as dermatoses vulvares que se apresentam por placas eritematosas e/ou esbranquiçadas, erosões ou hipopigmentação, nomeadamente líquen plano erosivo, penfigóide cicatricial, líquen simplex crónico, morfeia, abuso sexual (nas crianças), eczema vulvar (fase inicial do LE), vitiligo, hipopigmentação pós-inflamatória, atrofia pós-menopausa, vulvite candidiásica atrofica e herpes simples genital^{1,13}.

1.6. Terapêutica e prognóstico

Os objectivos do tratamento são: reduzir a sintomatologia, minimizar as cicatrizes e prevenir a malignização.

Estão indicadas medidas de higiene pessoal, nomeadamente utilização de sabão neutro, vestuário de algodão (embora deva ser evitado, se possível, durante a

noite), lubrificantes e emolientes, assim como evicção de irritantes. Actualmente, os corticóides tópicos de potência muito alta (propionato de clobetasol 0.05%) constituem o tratamento farmacológico de primeira linha, devendo ser prescritos durante um período de 3 meses. O regime deve começar com uma aplicação diária durante 4 semanas, seguida de uma aplicação diária a cada 48 horas durante 4 semanas e, por fim, uma aplicação diária duas a três vezes por semana, durante mais 4 semanas. O tratamento de manutenção consiste na aplicação ocasional de corticóides que não deve ultrapassar os 30g do produto em 6 meses^{1,13,18,23-25}.

Os inibidores da calcineurina tópicos (tacrólimus 0.1% e pimecrolimus 1%) são armas terapêuticas de segunda linha²⁵⁻²⁷.

Embora o propionato de testosterona 2% seja utilizada em alguns centros como fármaco de primeira linha, estudos demonstraram que a sua eficácia é inferior ao do propionato de clobetasol 0.05%²⁸.

Foram relatadas na literatura como opções terapêuticas alternativas o calcipotriol 0.005%, a acitretina, a terapia fotodinâmica, a criocirurgia (especialmente durante a infância) e o laser de CO₂²⁹⁻³³. Os resultados no alívio da sintomatologia foram variáveis.

O tratamento cirúrgico está indicado nas sinéquias vulvares, apesar do risco de recorrência, no estreitamento do intróito vaginal e no CEC^{1,13}.

A remissão espontânea foi relatada no período pós-pubertário^{11,18,29}. A vigilância periódica (semestral ou anual) é primordial devido ao risco de malignização.

2. ECZEMA VULVAR

2.1. Aspectos gerais

O eczema vulvar (EV) é a dermatose vulvar mais comum. Classicamente, ele é subdividido em dois tipos: EV endógeno, associada ao eczema seborreico ou atópico e EV exógeno, onde se incluem os eczemas de contacto alérgico (ECA) e irritativo (ECI). A coexistência dos diferentes tipos de eczema num só doente pode ocorrer.

2.2. Etiopatogenia

Crone *et al.*³⁴, num estudo realizado em Oxford, constataram que a maior parte das doentes com EV apresentava predisposição endógena, isto é, eczema seborreico e/ou atópico.

Devido ao contacto com inúmeras substâncias, o eczema de contacto também é comum, sendo o irritativo mais frequente que o alérgico, com prevalências que rondam os 80 e 20%, respectivamente³⁵.

O látex, as fragrâncias e os medicamentos figuram como os alergenos mais frequentes no ECA. Num estudo realizado em Leuven (Bélgica), constatou-se ECA à proteína presente no sémen humano. A sensibilização a múltiplas substâncias é comum. Os factores psicológicos e locais (calor, humidade e secreções) e a deficiência de ferro também podem desempenhar um papel etiopatogénico relevante^{1,35-37}.

2.3. Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial

A investigação clínica deve incluir, entre vários aspectos, pesquisa de lesões de eczema atópico e/ou seborreico e sensibilizantes, nomeadamente antibióticos tópicos, cremes hemorroidários, papel higiénico, fraldas e espermicidas. As provas de contacto são necessárias para confirmar os casos suspeitos de ECA.

O EV (Fig. 4) manifesta-se por placas eritematosas mal delimitadas envolvendo, habitualmente, os grandes lábios, o monte púbico e a região perianal. São frequentes as fissuras e liquenificação, em particular na região perianal e nos grandes lábios. O prurido, o desconforto e a dispareunia superficial são os sintomas mais referidos.



Fig. 4 - Eczema vulvar. Placas eritematosas mal delimitadas envolvendo os grandes e pequenos lábios, região perianal e face interna das coxas e áreas de escoriações.

No diagnóstico diferencial devem ser considerados a psoríase vulvar, a doença de Paget extra-mamária, a candidíase vulvovaginal e o LE na fase precoce.

Artigo de Revisão

2.4. Tratamento

Os corticóides de potência moderada a alta são os fármacos preconizados na maior parte dos casos. Pode ser necessário a associação de um antifúngico e/ou antibiótico tópicos, com intuito terapêutico ou profilático. A duração do tratamento varia entre 2 e 4 semanas. O tratamento de manutenção, se indicado, pode ser feito com um corticóide de baixa potência, com apenas algumas aplicações semanais. Os inibidores da calcineurina tópicos constituem alternativa eficaz nos doentes com intolerância ou resistência aos corticóides tópicos. Os factores exacerbantes como distúrbios afectivos, ansiedade, calor, banhos frequentes e infecções devem ser identificados e tratados. Está também indicada a aplicação regular de emoliente suave e isento de fragrância e a evicção de irritantes e/ou alergenicos conhecidos. O tratamento adjuvante com anti-histamínicos, ansiolíticos e antidepressivos pode ser útil^{1,38}.

3. PSORÍASE

3.1. Aspectos gerais e epidemiológicos

A psoríase é uma dermatose inflamatória crónica, cuja prevalência na população geral ronda os 2%. Embora pouco valorizada, os genitais são atingidos em 29 a 40% dos casos; o envolvimento genital isolado é raro e ocorre em apenas 2 a 5%; Por outro lado, a área genital pode também ser envolvida na psoríase inversa onde áreas intertriginosas como as axilas, a região submamária, o umbigo ou as virilhas estão afectadas. Num estudo australiano onde foram avaliadas 130 crianças em período pré-pubertário, a psoríase vulvar (PV) foi a terceira dermatose mais prevalente (17%), ultrapassada apenas pela dermatite atópica e de contacto irritativa (33%) e o LE (18%)^{1,39-44}.

3.2. Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial

A PV apresenta aspectos clínicos diferentes da forma clássica. As lesões traduzem-se por placas eritematosas, macias, com descamação prateada discreta ou ausente, bem delimitadas e localizadas, geralmente, nos grandes lábios e monte púbico, poupando os pequenos lábios (Fig. 5). O prurido e a sensação de queimadura de grau variável podem estar presentes. A doença perianal pode traduzir-se sob a forma de fissuras dolorosas e persistentes. Devido ao fenómeno de Koebner, podem ocorrer exacerbações em caso de irritações por fluidos corporais, vestuários apertados ou relações sexuais^{1,45,46}.



Fig. 5 - Psoríase vulvar. Placas eritematosas, bem delimitadas, com descamação prateada discreta, localizadas nos grandes lábios.

O diagnóstico diferencial inclui a dermatite seborreica, a *tinea cruris*, o LE, o EV, o intertrigo, a vulvite de Zoon, o líquen plano, a doença de Paget extra-mamária e o eritema medicamento fixo^{1,47}.

3.3. Tratamento

O tratamento da psoríase vulvar é um grande desafio, sendo geralmente pouco satisfatórias as respostas aos fármacos utilizados. Os análogos da vitamina D e o alcatrão mineral são irritativos, sendo desaconselhados por vários autores. Os corticóides tópicos de potência moderada são os agentes mais utilizados. O tacrolimus e o pimecrolimus foram eficazes em vários relatos clínicos individuais com efeitos variáveis. Por vezes, só se verifica melhoria com terapêutica sistémica (metotrexato, ciclosporina A, acitretina, anti-TNF e anti-IL12 e 23) instituída num contexto de doença generalizada^{1,43,48-50}.

4. LÍQUEN PLANO

4.1. Aspectos gerais e epidemiológicos

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crónica e idiopática da pele e/ou mucosas. O LP genital não apresenta predisposição racial, sendo mais prevalente na mulher que no homem. O seu início ocorre, em média, por volta da quinta e sexta década de vida. Cerca de 50% das mulheres com LP cutâneo apresentam envolvimento genital^{1,51-54}.

4.2. Etiopatogenia

A etiopatogenia do LP permanece desconhecida. A doença resulta, hipoteticamente, de uma resposta imune mediada por células T contra os queratinócitos que expressam na sua superfície antigénios exógenos ou endógenos modificados. Embora controverso, são apontados como agentes desencadeantes vírus, vacinas, drogas e auto-antigénios^{1,51}.

O VHC é o agente mais incriminado. Porém, componentes do VHB e do VHH 6 e 7 também foram isolados em lesões de LP. Foram relatados vários casos de LP após administrações das vacinas para o VHB e influenza^{51,55-59}.

A toxidermia liquenóide é causada por inúmeros fármacos e caracteriza-se, clinicamente, por lesões LP-like. Os IECA's, os diuréticos tiazidas, os antipalúdicos, a quinina e os sais de ouro são os mais implicados. Recentemente, Clayton *et al.*⁶⁰ demonstraram o papel nefasto dos β -bloqueadores e AINE's no LP oral e vulvar, facto que não se verificou com os IECA's.

As lesões LP-like também podem ocorrer no penfigóide paraneoplásico, uma dermatose auto-imune desencadeada, geralmente, por uma neoplasia maligna subjacente. Para alguns, tal facto sustenta o papel da auto-imunidade no LP⁵¹.

4.3. Aspectos clinicopatológicos e diagnóstico diferencial

O LP genital apresenta quatro formas clínicas de apresentação:

1. **LP clássico** – as lesões são semelhantes àquelas observadas na doença cutânea e consistem em pápulas e placas violáceas, planas, poligonais e reticuladas que afectam, no geral, o monte púbico, os grandes e os pequenos lábios. As cicatrizes são raras. O prurido é o sintoma referido na maior parte das doentes^{1,51}.

2. **LP erosivo** – é a forma de apresentação mais comum. Grandes erosões podem ocorrer ao redor do orifício vaginal, pequenos lábios e, raramente, no colo uterino e região perianal; por vezes podem estar presentes lesões reticuladas e esbranquiçadas (Fig. 6). O envolvimento da parede vaginal ocorre em até 70% das mulheres; como tal, a dor e a dispareunia são queixas comuns. São igualmente frequentes lesões orais sob a forma de gengivite descamativa, erosões e/ou placas reticuladas e esbranquiçadas (síndrome vulvo-vagino-gengival)^{1,51,61,62}.

3. **LP hipertrófico ou verrucoso** – observam-se placas hiperqueratósicas, esbranquiçadas e pruriginosas^{1,51}.

4. **Líquen planopilaris** – estão presentes pápulas queratósicas e foliculares a nível dos grandes lábios e



Fig. 6 - Líquen plano erosivo vulvar. Extensas áreas de erosões e sinéquias envolvendo os pequenos lábios.

monte púbico. O tronco, o couro cabeludo e as extremidades poder estar igualmente afectados. A síndrome Little-Graham-Piccardi-Lassueur é uma variante clínica caracterizada pela tríade: (1) alopecia não cicatricial púbica e axilar e pápulas foliculares e queratósicas disseminadas; (2) LP clássico cutâneo e/ou mucoso e (3) alopecia cicatrizante do couro cabeludo^{1,51,63}.

Os achados histológicos típicos incluem: hiperqueratose sem paraqueratose, aumento da camada granular, acantose irregular em forma de "dentes de serra", degeneração da camada basal, queratinócitos apoptóticos (corpos de Civatte) e infiltrado linfocitário em banda na junção dermo-epidérmica^{1,51}.

O líquen escleroso e o penfigóide cicatricial são os principais diagnósticos diferenciais. O segundo trata-se de uma dermatose bolhosa auto-imune cicatrizante, caracterizada clinicamente por erosões das mucosas oral, conjuntival e anogenital. Por outro lado, devem ser considerados a doença de Behçet, o herpes genital, o EV e as úlceras genitais de etiologias variada (Tabela 1). No LP hipertrófico é importante excluir o CEC, a neoplasia vulvar intraepitelial e o líquen simplex crónico^{1,51}.

4.4. Complicações

A disfunção sexual é comum, particularmente na doença vaginal. As cicatrizes são frequentes apenas no LP erosivo e podem resultar, nos casos graves, em estenose do intróito vaginal e meato urinário. O CEC ocorre entre 1.75 e 2.5% dos casos, sendo mais comum no LP erosivo e hipertrófico^{1,51,64,65}. Como tal, é essencial um *follow-up* regular, em especial nestas duas variantes.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial das úlceras vulvares

1. Etiologia infecciosa
Sífilis (acidente primário)
Cancro duro
Herpes simples
Herpes Zoster
Infecção por CMV
Candidíase
Impetigo
2. Etiologia não infecciosa
Líquen escleroso
Líquen plano erosivo
Vulvite de Zoon
Pioderma gangrenoso
Carúncula uretral
Traumatismo
Doença de Behçet
Dermatoses bolhosas adquiridas
▪ Eritema multiforme
▪ Eritema medicamentoso fixo
Dermatoses bolhosas hereditárias
▪ Doença de Hailey-Hailey
▪ Epidermólise bolhosa
Dermatoses bolhosas auto-imunes
▪ Pênfigo vulgar
▪ Penfigóide bolhoso
▪ Penfigóide cicatricial
▪ Dermatose bolhosa IgA linear
▪ Epidermólise bolhosa adquirida
Doença de Crohn
Lúpus eritematoso
Úlcera de Lipschütz
3. Etiologia maligna
Carcinoma basocelular
Carcinoma espinocelular
Melanoma
Doença de Paget extra-mamária
Histiocitose das células de Langerhans

4.5. Tratamento

Exceptuando os casos de LP erosivo, os corticóides de potência alta ou muito alta permitem obter um controle satisfatório de todas as formas clínicas. A doença erosiva, embora mais persistente, na maior parte dos casos também responde aos corticóides de potência muito alta (propionato de clobetasol 0.05%), durante um período de 3 meses, seguido de manutenção com agentes de potência moderada a alta, com algumas aplicações semanais. A combinação de antifúngicos e/ou antibióticos tópicos é importante no tratamento e prevenção de infecções locais. A corticoterapia intraleisional é uma opção eficaz no LP hipertrófico. Nos casos

graves, pode ser necessário recorrer à corticoterapia sistêmica⁵¹.

Êxitos terapêuticos em relatos clínicos isolados ou pequenas séries foram alcançados com tacrólimus tópico (eficácia superior ao pimecrolimus), griseofulvina, hidroxicloroquina, metronidazol oral e imunossuppressores sistêmicos (metotrexato, ciclosporina e micofenolato de mofetil)^{1,51,66,67}.

É fundamental salientar dois aspectos no tratamento do LP com imunomoduladores tópicos e/ou sistêmicos: (1) a redução da imunovigilância local, situação que facilita a carcinogênese e (2) o risco intrínseco de malignização do LP. Desta forma, impõe-se um seguimento apertado e uma utilização cuidadosa destes fármacos, particularmente no LP erosivo e hipertrófico¹.

A terapêutica cirúrgica está indicada na estenose do introito vaginal e/ou meato urinário e no CEC¹.

5. VULVITE DE ZOON

5.1. Aspectos gerais e epidemiológicos

A vulvite de Zoon (VZ) é uma dermatose inflamatória crônica, rara e idiopática. Zoon, em 1952, reconheceu pela primeira vez esta dermatose no sexo masculino e realçou a importância do infiltrado plasmocitário no diagnóstico histológico. No sexo feminino, a primeira descrição foi realizada em 1954 por Garnier. Os casos relatados até ao momento abrangem a faixa etária dos 8 aos 79 anos⁶⁸.

5.2. Aspectos clinicopatológicos e diagnóstico diferencial

Clinicamente, a doença assemelha-se à balanite de Zoon (Tabela 2). As lesões consistem em placas eritematosas, bem delimitadas, de bordos irregulares, geralmente bilaterais e simétricas, discretamente húmidas e com um fundo alaranjado. Em alguns casos podem estar presentes erosões ou uma aparência mosqueada. Os locais comumente envolvidos são as áreas mucosas dos pequenos e grandes lábios, clítoris, fúrcula, meato urinário e orifício vaginal. Pode ser assintomática ou causar dispareunia, dor, ardor, disúria ou prurido.

A histologia revela infiltrado inflamatório liquinóide na derme média e superficial, constituído predominantemente por plasmócitos; proliferação vascular com dilatação dos capilares e espessamento mural; extravasão de eritrócitos e depósitos de hemossiderina. Por vezes, o número de plasmócitos é reduzido, razão pela qual alguns autores questionam a existência de vulvite de Zoon como uma entidade distinta¹.

Tabela 2 - Diferenças entre balanite e vulvite de Zoon

Características	Balanite de Zoon	Vulvite de Zoon
Frequência	Comum	Rara
Incidência	Qualquer idade (Homens não circuncidados)	Qualquer idade
Envolvimento extra-genital	Ausente	
Eficácia da corticoterapia tópica	Reduzida (cura com circuncisão)	Variável
Risco de malignização	Presente	Ausente

A eritroplasia de Queyrat é o diagnóstico diferencial mais importante. Devem ser também incluídos o LP erosivo, o EV, a doença de Paget extra-mamária, o LE, o pênfigo vulgar, o eritema medicamentoso fixo e outras causas de úlceras genitais (Tabela 1).

5.3. Tratamento

A eficácia terapêutica é exígua, sendo que a maior parte dos esquemas baseiam-se em pequenas séries ou relatos clínicos individuais.

Num estudo de 2008, o tacrólimus foi menos eficaz na vulvite de Zoon que na balanite plasmocitária. Os corticóides tópicos de potência muito alta (propionato de clobetasol 0.05%) apresentam eficácia variável no alívio da sintomatologia^{69,70}.

Respostas clínicas variáveis foram obtidas com griseofulvina e tetraciclina orais, bloqueio nervoso, laser de CO₂, crioterapia, interferon, excisão cirúrgica, ciclosporina sistêmica e imiquimod 5%^{68,71,72}.

Ao contrário da balanite de Zoon, a degeneração maligna na VZ ainda não foi descrita. Contudo, lesões de displasia moderada já foram relatadas⁷³. Como tal, é aconselhável um *follow-up* dermatológico regular e repetição do exame histológico nas lesões antigas, sendo igualmente importante a avaliação ginecológica periódica para exclusão da infecção por papilomavírus humano ou displasias locais.

REFERÊNCIAS

- Cooper SM, Wojnarowska F. Anogenital (Non-venereal) disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. New York: Mosby

Elsevier; 2008. p. 1059-73.

- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 393-416.
- Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28(2): 128-33.
- Chan I, Oyama N, Neill SM, Wojnarowska F, Black MM, McGrath JA. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29(5): 499-504.
- Howard A, Dean D, Cooper S, Kirtshig G, Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol*. 2004; 45(1): 12-5.
- Baldo M, Bailey A, Bhogal B, Groves RW, Ogg G, Wojnarowska F. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(2):186-90.
- Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2010; 37(5): 571-77.
- Ena P, Lorrain P, Pintus A, Marras V, Dessy LA. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosus et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis. *Andrologia*. 2004; 36: 38-40.
- Vignale R, Acosta G, Paciel J, González V. Presencia del virus del papiloma humano en lesiones del liquen escleroso y atrófico vulvar. Estudio por inmunohistoquímica e hibridación in situ. *Actas Dermosifiliogr*. 2002; 93: 389-92.
- Aidé S, Lattario FR, Almeida G, do Val IC, da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2010; 14(4): 319-22.
- Guerra A. Liquen escleroso. *Actas Dermosifiliogr*. 2003; 94: 633-41.
- Friedrich EG, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med*. 1984; 310: 488-91.
- Monsálvez V, Rivera R, Vanaclocha F. Lichen sclerosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101(1): 31-8.
- Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2002; 147(4): 640-49.
- Fleet SL, Davis LS. Infantile perianal pyramidal protrusion: Report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22: 151-52.

Artigo de Revisão

16. Sherlin HJ, Ramalingam K, Natesan A, Ramani P, Premkumar P, Thiruvenkadam C. Lichen sclerosus of the oral cavity. Case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep.* 2010; 4(3): 38-43.
17. Farrell AM, Dean D, Millard PR, Charnock FM, Wojnarowska F. Alterations in fibrillin as well collagens I and III and elastin occur in vulval lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 212-17.
18. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol.* 2007; 178: 2268-76.
19. Val I, Almeida G. An overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48: 808-17.
20. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer.* 2011 [in press].
21. Poindexter G, Morrell DS. Anogenital pruritus: Lichen sclerosus in children. *Pediatr Ann.* 2007; 36: 785-91.
22. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS.* 2005; 16: 465-73.
23. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus: Pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(2): 105-25.
24. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(6): e99-104.
25. Neil SM, Ridley CM. Management of anogenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 637-43.
26. Lewis FM, Neill SM. Safety of calcineurin inhibitors in the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 1389-90.
27. Edey K, Bisson D, Kennedy C. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus. *BJOG.* 2006; 113: 1482.
28. Ayhan A, Guven S, Guvendag Guven ES, Sakinci M, Gultekin M, Kucukali T. Topical testosterone versus clobetasol for vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 96(2):117-21.
29. Gupta S, Saraswat A, Kumar B. Treatment of genital lichen sclerosus with topical calcipotriol. *Int J STD AIDS.* 2005; 16: 772-4.
30. Bousema MT, Romppanem U, Geiger JM, Baudin M, Vähä-Eskeli K, Vartiainen J, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 20: 225-31.
31. Zawislak AA, McCluggage WG, Donnelly RF, Maxwell P, Price JH, Dobbs SP, et al. Response of vulval lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009; 25(2): 111-3.
32. Kastner U, Altmeyer P. Kryochirurgie--ultima ratio oder chirurgische Alternative beim vulvaren Lichen sclerosus et atrophicus (LSAV)? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1(3): 206-11.
33. Windahl T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40: 208-211.
34. Crone AM, Stewart EJ, Wojnarowska F, Powell SM. Aetiological factors in vulvar dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14(3): 181-6.
35. Schlosser BJ. Contact dermatitis of the vulva. *Dermatol Clin.* 2010; 28(4): 697-706.
36. Nardelli A, Degreef H, Goossens A. Contact allergic reactions of the vulva: a 14-year review. *Dermatitis.* 2004; 15(3): 131-6.
37. Mateus C, Franck N, Leclerc S, Brudy-Gulphé L, Plantier F, Dupin N. Vulvite par carence en fer. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134(1): 45-7.
38. Goldstein AT, Thaçi D, Luger T. Topical calcineurin inhibitors for the treatment of vulvar dermatoses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146(1): 22-9.
39. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
40. van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology.* New York: Mosby Elsevier; 2008. p. 115-35.
41. Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 Suppl 3: 2-6.
42. van de Kerkhof PCM. Clinical Features. In: van de Kerkhof PCM, editores. *Textbook of Psoriasis.* Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 3-29
43. Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, van de Kerkhof PC, van Rossum MM. Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(1): 5-11.
44. Fischer G, Rogers M. Vulvar disease in children: a clinical audit of 130 cases. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17: 1-6.
45. Salim A, Wojnarowska F. Skin diseases affecting the vulva. *Curr Obstet Gynaecol.* 2002; 12: 81-9.
46. Fischer GO. Vulval disease in pre-pubertal girls.

Artigo de Revisão

- Australas J Dermatol. 2001; 42: 225-34.
47. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo*. 2007; 59 Supp 1: 56-60.
 48. Trager JDK. What's your diagnosis? Well-demarcated vulvar erythema in two girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005; 18: 43-6.
 49. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2008; 12(5): 230-4.
 50. Wollina U, Hansel G, Koch A, Abdel-Naser MB. Topical pimecrolimus for skin disease other than atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(14):1967-75.
 51. Shiohara T, Kano Yoko. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. New York: Mosby Elsevier; 2008. p.159-180.
 52. Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med*. 2007; 52(1): 43-7.
 53. Helgesen AL, Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89(7): 966-70.
 54. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008; 144(11): 1432-5.
 55. Birkenfeld S, Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(4): 436-40.
 56. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2010; 16(7):601-12.
 57. de Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, Picavet D, Cornelissen M. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299(4): 213-9.
 58. Akay BN, Arslan A, Cekirge S, Erkin G, Anadolu-Brasie R. The first reported case of lichen planus following inactivated influenza vaccination. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(5): 536-8.
 59. Agrawal A, Shenoi SD. Lichen planus secondary to hepatitis B vaccination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004; 70(4): 234-5.
 60. Clayton R, Chaudhry S, Ali I, Cooper S, Hodgson T, Wojnarowska F. Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin-converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with the condition? *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35(4):384-7.
 61. Goldstein AT, Metz A. Vulvar lichen planus. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48(4): 818-23.
 62. Gupta R, Bansal B, Singh S, Yadav I, Gupta K, Kudesia M. Lichen planus of uterine cervix - the first report of a novel site of occurrence: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 9306.
 63. Srivastava M, Mikkilineni R, Konstadt J. Lassueur-Graham-Little-Piccardi syndrome. *Dermatol Online J*. 2007; 13(1): 12.
 64. Franck JM, Young AW Jr. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg*. 1995; 21(10): 890-4.
 65. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol*. 2006; 142(3): 289-94.
 66. Jang N, Fischer G. Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate. *Australas J Dermatol*. 2008; 49(4): 216-9.
 67. Dalmau J, Puig L, Roé E, Peramiquel L, Campos M, Alomar A. Successful treatment of oral erosive lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(2): 259-60.
 68. Solt I, Lowenstein L, Amit A, Bergman R, Kerner H. Ulcerative vulvitis circumscripta plasmacellularis. *Isr Med Assoc J*. 2004; 6(2): 117-8.
 69. Virgili A, Mantovani L, Lauriola MM, Marzola A, Corazza M. Tacrolimus 0.1% ointment: is it really effective in plasma cell vulvitis? Report of four cases. *Dermatology*. 2008; 216(3): 243-6.
 70. Botros SM, Dieterich M, Sand PK, Goldberg RP. Successful treatment of Zoon's vulvitis with high potency topical steroid. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006; 17(2): 178-9.
 71. Ee HL, Yosipovitch G, Chan R, Ong BH. Resolution of vulvitis circumscripta plasmacellularis with topical imiquimod: two case reports. *Br J Dermatol*. 2003; 149(3): 638-41.
 72. van Kessel MA, van Lingen RG, Bovenschen HJ. Vulvitis plasmacellularis circumscripta in pre-existing lichen sclerosus: treatment with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(1): e11-3.
 73. Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Brousse C, Civatte J. Vulvite a plasmocytes ou vulvite érythémateuse circonscrite bénigne à type érythroplasique de Zoon. *Rev Eur Dermatol MST*. 1990; 2: 87-94.

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INOVAÇÃO TESTADA EM PELE COM TENDÊNCIA ACNEICA

Pele oleosa com acne ligeira a moderada

EFFACLAR DUO

Com água termal de La Roche-Posay

Um cuidado,
dupla acção.

Uma sinergia exclusiva de ingredientes activos para os dois tipos de acne

- | | | |
|---|---------------------------------------|--|
| 1 | Niacinamida
Piroctona Olamina | → Neutraliza os factores inflamatórios
→ Combate a proliferação bacteriana |
| 2 | LHA + Ác. Salicílico
Ác. Linoleico | → Sinergia na acção queratolítica
→ Eficácia queratorreguladora e localizada (fóliculo) |

...sem efeito dessecante

24h de hidratação

Textura refrescante e matificante
Excelente base de maquilhagem

Sem álcool
Sem corantes
Sem parabenos
Não comedogénico
Oil-free
pH fisiológico



LA ROCHE-POSAY. A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.

TELEREFERENCIAÇÃO COM IMAGEM – EXPERIÊNCIA DE 1 ANO

Inês Leite¹, Ana Moreira², Rita Guedes¹, Eduarda Osório Ferreira³, Armando Baptista⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

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

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço, /Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Espinho, Portugal

RESUMO – A telereferenciação com imagem é possível em Dermatologia pelo acesso directo ao órgão alvo. Os autores descrevem a experiência de um ano com este tipo de referenciação no Serviço de Dermatologia de um Hospital Central.

PALAVRAS-CHAVE – Telereferenciação; Imagem; Dermatologia.

TELE-REFERRAL WITH IMAGE – EXPERIENCE OF 1 YEAR

ABSTRACT – Tele-referral is possible in Dermatology due to the direct access to the target organ. The authors report the experience of tele-referral in a Dermatology Department for one year.

KEY-WORDS – Dermatology; Remote Consultation; Telemedicine.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Inês Leite

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
Tel.: +351 227865100; Fax: +351 227830209
E-mail: leitehome@sapo.pt

Artigo Original

INTRODUÇÃO

A telemedicina define-se como a utilização de tecnologias de informação e telecomunicação na prestação de cuidados e serviços médicos aos doentes e seus familiares¹. A internet veio permitir que uma especialidade com acesso directo às lesões do órgão alvo, como a Dermatologia, tivesse um método de referenciação com imagem.

Os autores apresentam a experiência de um ano (Junho de 2009 – Maio de 2010) do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia com o método de Telereferenciação Rápida com Imagem À Distância (TRIAD).

RESULTADOS

Foram referenciados 188 doentes, dos quais 112(60%) eram do sexo feminino e 76(40%) do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 3 meses e os 89 anos. Vinte e quatro doentes (13%) eram crianças e adolescentes ≤ 15 anos.

As patologias mais frequentemente enviadas foram: nevos 61(32%), queratoses actínicas 19(10%), carcinoma basocelular 11(6%), queratoses seborreicas 10(5%) e psoríase 9(5%) (Fig. 1).

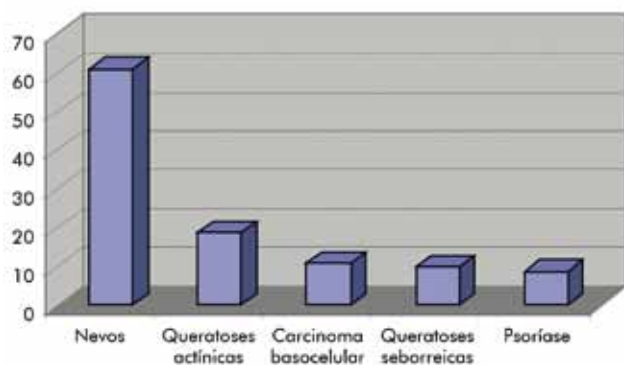


Fig. 1 - Patologias mais frequentemente referenciadas

O tempo médio de resposta foi de 9,84 dias. Foram marcadas 78 consultas (41%) imediatamente.

O tempo médio de marcação nas consultas marcadas imediatamente foi de 42,55 dias. Dois doentes desistiram da consulta agendada.

Em 27 doentes (14%) verificou-se resolução do quadro clínico por este método de triagem sem necessidade de ida ao hospital.

Foi recomendado aos médicos assistentes o envio de 70 doentes (37%) pelo sistema de Alert P1® para marcação futura.

Em 11 doentes (6%) as imagens não tinham definição suficiente que permitisse uma opinião avaliada.

DISCUSSÃO

A possibilidade de resolução do problema do doente sem ida ao hospital é um dos objectivos da telereferenciação. Além disso, as vantagens deste método quando comparado com a referenciação em papel ou através de meios informáticos sem imagem (ALERT®) são consideráveis permitindo: 1) Priorizar as situações urgentes, 2) Avaliar as necessidades de tempos de bloco para procedimentos cirúrgicos, 3) Melhorar a formação dos médicos de família diminuindo a necessidade de referenciação e permitindo a progressiva melhoria da informação clínica nos casos futuros.

No entanto, é um método consumidor de tempo, sobretudo para o médico de família. A questão que se coloca é se a informação fornecida pelo médico assistente é suficiente para que o dermatologista possa emitir uma opinião sem ver o doente². Não existem ainda estudos randomizados que permitam avaliar de forma correcta esta possível limitação.

A possibilidade de violação da privacidade e confidencialidade, assim como a cobertura legal à responsabilidade médica¹, devem também ser alvo de estudos, à medida que este meio de referenciação é utilizado mais amplamente.

Eminovic N *et al* estudaram a diminuição dos custos com o uso de teledermatologia. Os autores concluíram que, ao analisar os custos relativos ao uso universal deste tipo de referenciação, essa diminuição não é significativa. No entanto, pode conseguir-se menores gastos quando a distância de acesso ao Dermatologista é grande (cerca de 75 Km) e em grupos específicos de pacientes que podem ser tratados pelo médico assistente, não necessitando de consulta da especialidade³. Num estudo mais recente com 37.207 pedidos de parecer a redução estimada global do custo foi de 18%⁴.

Em Portugal, o Serviço de Dermatologia do Hospital Pedro Hispano tem em funcionamento desde 2001 um projecto de teledermatologia, no qual o doente é avaliado por vídeo-conferência, incluindo o recurso à dermatoscopia. A utilização desta técnica possibilitou o tratamento do doente no Centro de Saúde em 69% dos casos⁵. O Serviço de Dermatologia do Hospital de

Braga desenvolveu, em 1999, um projecto de teledermatologia⁶.

A telemedicina é uma área em grande expansão em múltiplas especialidades, facilitando essencialmente a triagem e a avaliação de doentes com difícil acesso aos cuidados de saúde especializados.

BIBLIOGRAFIA

1. Telemedicina. Serviço de Bioestatística e Informática Médica. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2003.
2. Romero G, Garrido JA, García-Arpa M. Telemedicine and Teledermatology (I): Concepts and Applications. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:506-22.
3. Eminovic N, Dijkgraaf MG, Berghout RM, Prins AH, Bindels PJE, de Keizer NF. A cost minimization analysis in teledermatology: model-based approach. *BMC Health Services Research* 2010;10: 251.
4. Van der Heijden, de Keizer NF, Bos JD, Spuls PI, Witkamp L. Teledermatology applied following patient selection by general practitioner in daily practice improves efficiency and quality of care at lower costs. *Br J Dermatol.* 2011 (in press).
5. Scherzberg de Oliveira T, Rozeira J. Tele-Dermatologie in Portugal. *Telemedizinführer Deutschland*, Ausgabe 2004.
6. Azenha A. Applied teledermatology – data from a Portuguese experience. *Exp Dermatol.* 2002;11: 599-614.

Dr. Wolff

Plantur 39

eficácia

e elevada aceitabilidade cosmética
na Alopecia Andrógeno-dependente

"Do ponto de vista dermatológico, a Cafeína pode ser recomendada
contra a queda de cabelo prematura devido à sua eficácia e boa tolerabilidade"

(Fischer et al, 2007)



Champô de Cafeína Cabelos Finos

Indicado na higiene
do cabelo apresentando
sinais de queda
andrógeno-dependente.



Champô de Cafeína Cabelos Pintados

Indicado na higiene
do cabelo apresentando
sinais de queda
andrógeno-dependente
e sujeito a colorações
frequentes.



Tónico Capilar de Cafeína

Indicado como coadjuvante
do tratamento da alopecia
andrógeno-dependente.

Bibliografia: Fischer W; Hipler U.C.; Eisner P. Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *The International Journal of Dermatology*, 46 (27-35) 2007.

Biolotus
Health Care

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM DOENTES COM PSORÍASE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 4 ANOS NO HOSPITAL DE SANTARÉM (PORTUGAL)

Ermelindo Tavares¹, Sónia Silva², Joana Parente¹, José Miguel Carvalho³, César Martins⁴

¹Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology

²Interna do Internato Complementar de Pneumologia/Resident Pneumology

³Assistente Graduado de Pneumologia/Graduated Consultant, Pneumology

⁴Assistente Graduado de Dermatologia e Venereologia /Graduated Consultant, Dermatology and Venereology
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Distrital de Santarém; Serviço de Pneumologia, Hospital Distrital de Santarém e Centro de Diagnóstico Pneumológico de Santarém, Portugal

RESUMO – Introdução: O TNF- α desempenha um papel importante na defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Como tal, o risco de reactivação da tuberculose latente (TBL) aumenta com a terapêutica anti-TNF. Desta forma, torna-se crucial diagnosticar e tratar a TBL antes do início deste tipo de tratamento.

Objectivos: Determinar a prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos à terapêutica anti-TNF, entre 2006 e 2009. Avaliar o tipo de tratamento anti-bacilar instituído e as suas complicações.

Material e métodos: Revisão de processos clínicos e registo de dados clínicos e epidemiológicos. Constituíram exames de screening o teste de Mantoux, a radiografia torácica e o teste *quantiFERON*[®]-TB Gold.

Resultados: Quarenta e cinco doentes foram incluídos neste estudo retrospectivo, sendo que 27 (60%) tinham psoríase artropática e 18 (40%) psoríase vulgar. Apenas 11 % tinham factores de risco epidemiológico para a tuberculose. O teste de Mantoux e a radiografia torácica foram executados em todos e o teste *quantiFERON*[®]-TB Gold em quatro. A TBL foi confirmada em 18 (40%) doentes, 16 (89%) homens e duas (11%) mulheres. Todos receberam isoniazida durante 9 meses. A elevação transitória das transaminases hepáticas (hepatotoxicidade ligeira) ocorreu em quatro (22%), não se tendo registado hepatotoxicidade moderada/severa. A totalidade completou o regime instituído. O período médio entre o início da isoniazida e o anti-TNF foi de dois meses. A maioria recebeu adalimumab (46,7%). Nenhum doente desenvolveu tuberculose doença (TBD).

Conclusão: A TBL foi diagnosticada em 40% dos doentes. Todos completaram o esquema terapêutico sem complicações relevantes. Nenhum desenvolveu TBD.

PALAVRAS-CHAVE – TNF-alfa; Psoríase; Tuberculose Latente; Terapêutica Biológica.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS IN PSORIASIS PATIENTS SUBMITTED TO ANTI-TNF THERAPY – A RETROSPECTIVE STUDY IN DISTRICT HOSPITAL OF SANTARÉM (PORTUGAL)

ABSTRACT – Introduction: TNF- α plays an important role in immune defense against *Mycobacterium tuberculosis* and, as such, the risk of reactivation of latent tuberculosis increases with the TNF-blocking agents.

Aims: To determine the prevalence of latent tuberculosis in psoriasis patients undergoing TNF-blocking agents, between 2006 and 2009. Assess the established therapy and their complications.

Artigo Original

Materials and methods: Review of clinical records and registration of clinical and epidemiological data. The used screening tests were Tuberculin Skin Test, chest x-ray and, in the QuantiFERON®-TB Gold test.

Results: Forty-five patients were included in this retrospective study; twenty-seven (60%) had arthritic psoriasis and 18(40%) plaque psoriasis. Only 11% had known epidemiological risk factor for tuberculosis. Tuberculin skin test and chest x-ray were executed in all cases and QuantiFERON®-TB Gold test in four. Latent tuberculosis was confirmed in 18(40%) patients, 16(89%) man and two (11%) women. All of them were treated with isoniazid for nine months. Transient elevation of liver transaminases (mild hepatotoxicity) occurred in four (22%), however no patient developed moderate to severe hepatotoxicity. The entire completed the isoniazid regimen. The average period between the initiation of isoniazid therapy and TNF-blocking agent was two months. Mostly (46.7%) received adalimumab. No patients developed active tuberculosis.

Conclusion: Latent tuberculosis was diagnosed in 40% of psoriasis patients. All patients completed the isoniazid regimen therapy without relevant complications. No case of active tuberculosis was diagnosed.

KEY-WORDS – Tumor Necrosis Factor-alpha; Psoriasis; Latent Tuberculosis; Biological Therapy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém

Portugal

Tel.: +345963115200

Fax: +351 243 370 220

Email: tavares.ermelindo@gmail.com

INTRODUÇÃO

A introdução da terapêutica anti-factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF) representou um grande avanço no tratamento de doenças inflamatórias crónicas mediadas pelo sistema imunitário¹. No ser humano, ao contrário de algumas citocinas como o interferon- γ ² e a interleucina-12³, o papel do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) na resposta imunológica contra o *Mycobacterium (M.) tuberculosis* ainda não está claramente definido⁴. Contudo, modelos animais mostraram que é possível reactivar a tuberculose após administração de fármacos anti-TNF⁵, demonstrando-se, desta forma, a importância do TNF- α na defesa contra o bacilo de Koch, particularmente na formação e manutenção do granuloma tuberculóide^{6,7}.

Nos doentes tratados com fármacos anti-TNF, a tuberculose doença (TBD) resulta, geralmente, da reactivação da tuberculose latente (TBL)⁷ e aparece nos primeiros 4 meses de tratamento, com manifestações por vezes atípicas e colocando sérios desafios em termos diagnósticos⁸. Como tal, tornou-se crucial a criação e implementação de *guidelines* de rastreio e tratamento dos casos da TBL antes do início deste tipo de tratamento. Em Portugal, as sociedades portuguesas de Pneumologia e Reumatologia publicaram em 2006 as primeiras recomendações para o diagnóstico e tratamento da TBL e TBD nas doenças inflamatórias articulares candidatas a terapêutica com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa e outros imunossuppressores, tendo sido posteriormente revistas em Março de 2008⁷. Tais medidas foram também adoptadas nos

candidatos portadores de outras doenças inflamatórias crónicas, entre os quais a psoríase.

O presente estudo tem como objectivos determinar a prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos a terapêutica com antagonistas do TNF- α no Hospital de Santarém e descrever o tipo de tratamento anti-bacilar instituído bem como as suas complicações.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo com base na revisão de 45 processos clínicos de doentes com psoríase tratados com anti-TNF entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2009 (4 anos), na consulta externa de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Santarém, no Distrito de Santarém, Portugal.

Doentes

Efectuou-se uma análise estatística das variáveis sexo, idade à data do rastreio, tipo de psoríase e respectivo tratamento, factores de risco epidemiológicos para tuberculose (TB), tipos de exames de rastreio, tipo de tratamento instituído para TBL, efeitos adversos, tipos e data de início do anti-TNF e casos de TBD durante o tratamento anti-TNF. Os factores de risco epidemiológicos para TB compreenderam TBD prévia, contacto com portador da TBD, proveniência ou viagem a países de elevada prevalência de TB, profissionais de saúde, toxicodependência injectável, tabagismo, alcoolismo, diabetes mellitus, reclusão e residência comunitária.

Diagnóstico de TBL

O rastreio da TBL foi efectuado no Centro de Diagnóstico Pneumológico de Santarém (CDP). Realizou-se história clínica detalhada e exame físico completo em todos os doentes. Constituíram exames de rastreio a prova de Mantoux, a radiografia torácica pósterio-anterior e o teste *QuantiFERON[®]-TB Gold* (QFT-G, *Cellectis, Carnegie, Austrália*). O primeiro exame consistiu na injeção de 2U de tuberculina RT23 (*Statens Serum Institute, Copenhaga, Dinamarca*) na face anterior do antebraço, seguida de leitura às 48-72 horas. Em caso de resultado negativo o teste era repetido no antebraço oposto 7-14 dias depois. O teste *QuantiFERON[®]-TB Gold* foi realizado apenas nos doentes portadores de cicatriz de vacinação pelo BCG com prova de Mantoux positivo.

Constituíram critérios de diagnóstico da TBL os seguintes resultados: radiografia torácica demonstrando complexo de Gohn e/ou lesões fibróticas em doentes

com história remota de TBD não tratada, incompleta ou incorrectamente tratada e/ou prova de Mantoux. Nos casos de lesões fibróticas, foi sempre necessário excluir TBD recorrendo à baciloscopia e cultura de expectoração e/ou lavado broncoalveolar. Considerou-se Prova de Mantoux positivo a presença de induração com diâmetro transversal igual ou superior a 5 mm, para qualquer doente proposto a terapêutica anti-TNF. Exceptuando a utilização do teste *QuantiFERON[®]-TB Gold*, os critérios de diagnóstico da TBL respeitaram as normas presentes nas recomendações das Sociedades Portuguesas de Pneumologia e Reumatologia⁷.

Tratamento e monitorização

A isoniazida (mais piridoxina) durante 9 meses foi o regime de tratamento da TBL mais utilizado no CDP de Santarém. Durante o período de tratamento da TBL, todos os doentes foram monitorizados clínica e laboratorialmente (transaminases hepáticas) a cada 4 semanas. Considerou-se elevação transitória das transaminases (hepatotoxicidade ligeira) um aumento igual ou inferior a três vezes o limite superior do valor normal de referência e resolução espontânea com a continuação do anti-bacilar. Uma elevação superior a três vezes o limite superior do valor normal foi definida como hepatotoxicidade moderada a severa, implicando à suspensão da terapêutica. No que diz respeito à terapêutica anti-TNF, dependendo dos critérios de cada dermatologista, periodicamente os doentes eram também monitorizados clínica (sinais e sintomas de TBD ou outra infecção) e laboratorialmente (hemograma, função renal, função hepática e proteína C-reactiva).

RESULTADOS

Panorama geral

Um total de 45 doentes foi incluído no estudo, sendo 29 (64%) homens e 16 (36%) mulheres, com idade à data do rastreio variando entre os 21 e os 81 anos (média de 51 anos). Vinte e sete (60%) apresentavam psoríase artropática e 18 (40%) psoríase vulgar (Fig. 1), com período médio de evolução de 16 (5-44 anos) e 23 anos (7-63 anos), respectivamente. À data da realização do rastreio da TBL, dos doentes com psoríase artropática, 17 encontravam-se medicados com metotrexato e dois com ciclosporina A e, dos com psoríase vulgar, um fazia ciclosporina A e 11 metotrexato. Os factores de risco epidemiológicos para a psoríase foram encontrados em cinco (11 %) casos (Tabela 1). Treze (29%) rastreados apresentavam cicatriz de vacinação pelo BCG.

Artigo Original

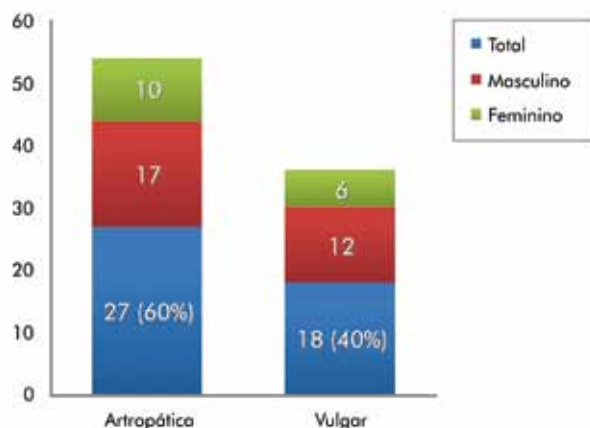


Fig. 1 - Tipos de psoríase: Distribuição de acordo com o sexo dos doentes.

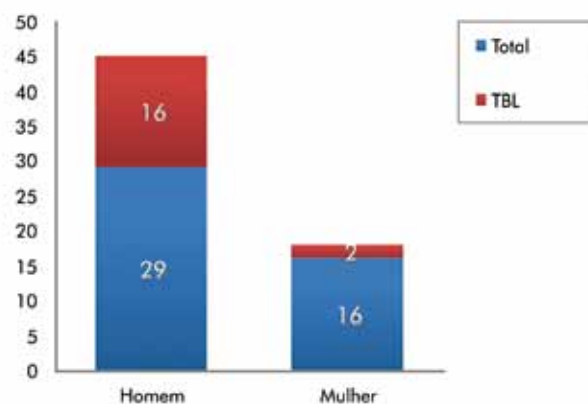


Fig. 2a - Tuberculose latente: Distribuição de acordo com o sexo.

Tabela 1 - Factores de risco epidemiológicos para tuberculose

Tipo de factores	n
Profissional de saúde	2
TB incompletamente tratada	1
Residente comunitário	1
Contacto com portador de TBD	1
Total	5

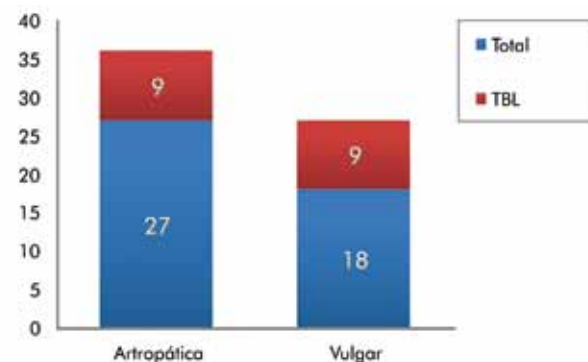


Fig. 2b - Tuberculose latente: Distribuição de acordo com os tipos de psoríase.

Tuberculose latente

A TBL foi diagnosticada em 18 (40%) doentes, dezasseis (89%) do sexo masculino e dois (11%) do sexo feminino (Fig. 2), com idade média de 45.7 anos, sendo que nove eram portadores de psoríase artropática e nove de psoríase vulgar. Em apenas dois casos foram encontrados factores de risco epidemiológicos para TB (um residente comunitário e um contacto com portador de TBD). A prova de Mantoux foi o principal exame de rastreio. O diâmetro da induração variou entre os 8 e os 27mm (média de 15.8mm), apresentando a maior parte (n=10) valores compreendidos entre os 15 e os 20mm (Fig. 3). À data da realização do teste de Mantoux, onze (61%) encontravam-se sob terapêutica imunossupressora, nomeadamente metotrexato (n=10) e ciclosporina A (n=1). A radiografia torácica não revelou lesões pulmonares compatíveis com TBL em nenhum dos casos. O teste *Quantiferon®-TB Gold*

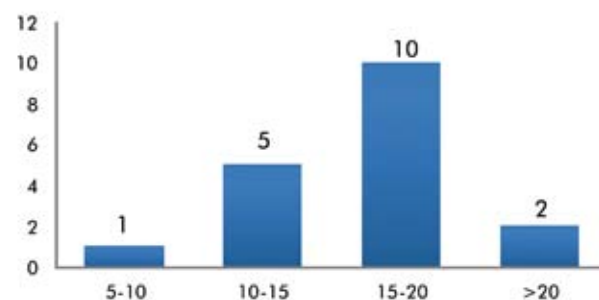


Fig. 3 - Teste de Mantoux: Distribuição dos doentes de acordo com o diâmetro de induração.

foi realizado em quatro (22%) doentes, todos eles com prova de Mantoux positivo e portadores da cicatriz de vacinação pelo BCG, tendo sido positivo em apenas um caso (Tabela 2). A isoniazida (mais piridoxina) durante 9 meses foi o esquema terapêutico instituído nos doentes portadores de TBL. Quatro (22%) desenvolveram elevação transitória das transaminases, não se tendo interrompido o tratamento. Não se registou nenhum caso de hepatotoxicidade moderada/severa. Todos completaram o período de tratamento.

Tabela 2 - Teste QuantiFERON®-TB Gold – Resultado em doentes com cicatriz de BCG e teste de Mantoux positivo

Casos	Mantoux (mm)	QuantiFERON®-TB Gold
1	15	negativo
2	13	negativo
3	16	positivo
4	8	negativo

Terapêutica anti-TNF

O adalimumab foi o agente anti-TNF preconizado em 21(46.7%) doentes, seguido do etanercept em 17(37.8%) e do infliximab em sete (15.5%). Nos portadores de TBL, o período de tempo entre o início da isoniazida e a terapêutica anti-TNF oscilou entre 1 e os 4 meses (média de 2 meses). O *follow-up* médio foi de 2 anos (mínimo de 11 meses e máximo de 4.5 anos), não se tendo registado nenhum caso de TBD nos doentes com ou sem TBL.

COMENTÁRIOS

Em 2008, estimou-se que tenham ocorrido 9,4 milhões de casos de TB no mundo, dos quais 1,3 milhões resultaram em óbitos⁹. Em 2009, a incidência da TB em Portugal rondou os 24 casos/100 mil habitantes, sendo os principais factores de risco epidemiológicos a imigração e a infecção pelo VIH⁹. No mesmo ano, a incidência no distrito de Santarém rondou os 20 casos por 100 mil habitantes, valor bastante abaixo dos verificados nos distritos mais problemáticos como Lisboa, Porto, Setúbal e Faro⁹. A terapêutica anti-TNF é, inquestionavelmente, um factor de risco importante para a TB. Em 2002, *Food and Drug Administration*

relatou mais de uma centena de casos de infecção por *M. tuberculosis* em doentes submetidos a este tipo de tratamento^{10,11}. A infecção observada neste grupo manifestou-se de forma atípica, com ocorrência extrapulmonar e disseminada⁴.

No nosso estudo, os doentes beneficiaram de três tipos de agentes anti-TNF, nomeadamente o infliximab, o etanercept e o adalimumab. Até ao momento, este constitui o primeiro estudo da prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos aos fármacos anti-TNF numa população portuguesa. Até 31 de Dezembro de 2009, data de término deste estudo, 45 doentes encontravam sob terapêutica biológica com antagonistas do TNF- α no nosso serviço. A psoríase artropática constituiu a principal indicação para a iniciação deste tipo de tratamento. Em Portugal, os factores de risco epidemiológicos para TB não são identificados em 65% dos doentes, traduzindo a existência de elevado potencial de transmissão na comunidade⁹. No nosso estudo, tal facto registou-se em 89% dos rastreados.

O teste de sensibilidade cutânea à tuberculina foi desenvolvido por *Robert Kock* no século XIX, tornando-se, a partir de 1930, o mais importante exame de *screening* da infecção pelo *M. tuberculosis* nos indivíduos aparentemente saudáveis¹². Vários métodos de injeção podem ser utilizados, nomeadamente o teste percutâneo de Moro, o teste cutâneo de Pirquet, o teste conjuntival de Calmette e o teste intracutâneo de Mantoux. Este último constitui o método mais usado em Portugal e a sua execução permitiu diagnosticar TBL em 40% dos doentes com psoríase presente nesta série. A interpretação do teste intracutâneo de Mantoux nos doentes submetidos à terapêutica anti-TNF não é uniforme. As recomendações das Sociedades Portuguesas de Pneumologia e Reumatologia⁷, tal como as *guidelines* espanholas¹³, definem como positivo uma induração com diâmetro igual ou superior a 5mm, valor abaixo do adoptado por alguns países^{14,15}.

Vários factores podem contribuir para um resultado falso-negativo nos testes de sensibilidade à tuberculina, entre os quais a imunossupressão¹². Neste estudo, dos 29 rastreados medicados com fármacos imunossupressores, a TBL foi diagnosticada em 11. A inexistência de TBD nos restantes 18 doentes contraria, ao nosso ver, a possibilidade de ocorrência de resultados falsos-negativos. Adicionalmente, os falsos-positivos podem ocorrer em caso de vacinação pelo BCG ou infecção por micobactérias não-tuberculosas¹². No nosso caso, dos portadores de cicatriz de vacinação pelo BCG, 13 desenvolveram induração com diâmetro superior a 5mm. Em termos práticos, é impossível distinguir a

Artigo Original

reactividade cutânea à tuberculina resultante da vacinação pelo BCG e infecção por micobactérias patogénicas¹². Durante vários anos, considerou-se maior a probabilidade de infecção por *M. tuberculosis* os seguintes casos: (1) aumento marcado do diâmetro de induração, (2) contacto com portador de TBD, (3) história familiar de TBD, (4) proveniência de pais com alta prevalência da infecção e (5) longo intervalo de tempo entre a vacinação pelo BCG e realização do teste de sensibilidade cutânea (mais de 10 anos)¹⁶.

Actualmente, a quantificação do interferon- γ liberado pelos linfócitos sensibilizados no sangue é o método mais eficaz para distinguir uma reactividade cutânea provocado por BCG e infecção micobacteriana. Um dos vários testes utilizados é o *QuantiFERON®-TB Gold*. Os antígenos usados neste exame estão ausentes na vacina BCG¹⁷ e na maior parte das micobactérias ambientais, exceptuando *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* e *M. gastrii*¹⁸. Desta forma, a resposta dos linfócitos T a tais antígenos não é confundida com aquela gerada pelo BCG, constituindo um marcador mais específico de infecção pelo *M. tuberculosis*¹. No nosso estudo, utilizando o *QuantiFERON®-TB Gold* comprovou-se que apenas um dos quatro doentes com teste de Mantoux positivo apresentava reactividade cutânea devido ao contacto com *M. tuberculosis*, ou seja, TBL. Contudo, o *QuantiFERON®-TB Gold* não consta nos critérios das *guidelines* portuguesas para o diagnóstico da TBL e, como tal, o resultado não teve nenhum impacto na decisão terapêutica.

Várias modalidades de tratamento podem ser utilizadas no tratamento da TBL, sendo exemplos os seguintes esquemas: isoniazida durante 9 e 6 meses, isoniazida e rifampicina durante 2 meses e isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses⁷. A isoniazida durante 9 meses foi a modalidade adoptada em todos os doentes presentes neste estudo. A hepatotoxicidade a isoniazida, situação que se verificou em 4 indivíduos no nosso estudo (toxicidade ligeira, não obrigando a interrupção do fármaco), ocorre em aproximadamente 0.15% dos doentes tratados¹⁹, podendo atingir taxas de mortalidade de 10% nos casos graves¹³. Por fim, ao contrário dos resultados observados em algumas séries^{20,21}, com o regime terapêutico escolhido não se observou casos de TBD durante o período de *follow-up*.

CONCLUSÃO

Verificámos, após interpretação do teste de Mantoux, uma elevada prevalência de TBL nos doentes propostos

a terapêutica anti-TNF, sendo a maioria portadora de psoríase artropática; a totalidade dos doentes completou o esquema anti-bacilar instituído sem complicações relevantes, não se verificando casos de TBD.

REFERÊNCIAS

1. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008; 8(2):147-52.
2. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med*. 1996; 335:1941-9.
3. de Jong R, Altare IF, Haagen IA, Elferink D, Ottenhoff T. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998; 280:1435-8.
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15):1098-104.
5. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001; 69:1847-55.
6. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995; 2:561-72.
7. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento das tuberculoses latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a terapêutica com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa – Revisão de Março de 2008. *Rev Port Pneumol*. 2008; 14(2):271-83.
8. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carbalreira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(5):756-9.
9. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Lisboa: DGS;2010 [consultado em 2011 Jun 23. Disponível em: <http://>

- www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf.
10. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med.* 2006; 119(8):639-46.
 11. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10:1127-32.
 12. Huebner RE, Schein MF, Bass JBJ. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993; 17:968-75.
 13. Zabana Y, Domènech E, San Román AL, Beltrán B, Cabriada JL, Saro C, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(10):1387-91.
 14. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(8):791.
 15. Yun JW, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *J Korean Med Sci.* 2007; 22(5):779-83.
 16. Snider DE Jr. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA.* 1985;253: 3438-9.
 17. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol.* 1996; 178:1274-82.
 18. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun.* 1996; 64:16-22.
 19. Nolan C, Goldberd S, Buskin S. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA.* 1999; 281:1014-8.
 20. Sánchez-Moya A, Dauden E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(6):730-3.
 21. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(9):1083-6.

MESMO QUANDO A PELE NÃO APRESENTA SINTOMAS À SUPERFÍCIE


O ECZEMA ESTÁ SEMPRE À ESPERA PARA ATACAR

PARA O CONTROLO DO ECZEMA A LONGO PRAZO É NECESSÁRIO TRATAR ACTIVAMENTE A INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA.*

Os sintomas do eczema atópico podem ser tratados a curto prazo, mas a ameaça de outra recidiva está sempre iminente sob a superfície.

O novo regime terapêutico com Protopic 2x semana proporciona uma maneira eficaz de controlo do eczema a longo prazo através¹ do tratamento da inflamação subclínica entre as exacerbações.² Previne as recidivas e prolonga os períodos entre as recidivas em adultos e crianças com eczema moderado e grave.²

**NÃO ESPERE PELA RECIDIVA
PROTOPIC 2X SEMANA CONTROLA O ECZEMA A LONGO PRAZO***



Protopic[®]
(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)
Protopic 2x semana
para o controlo do eczema a longo prazo

* Com aplicação intermitente e revisão do estado do doente aos 12 meses. ** Os doentes deverão ter tido uma resposta inicial a uma exacerbação aguda com Protopic 2x/dia (máx. 6 semanas de tratamento)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Leung DYM et al. J Clin Invest 2004; 113(5): 651-657. 2. RCM PROTOPIC, 2011

Protopic 0,03% pomada

Protopic 0,1% pomada

Composição qualitativa e quantitativa: 1 g de Protopic 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolimus sob a forma mono-hidratada (0,03%). 1 g de Protopic 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolimus sob a forma mono-hidratada (0,1%). **Forma farmacêutica:** Pomada de cor branca a ligeiramente amarelada.

Indicações terapêuticas: *Protopic 0,03% pomada:* está indicado em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade. *Tratamento da recidiva:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos e crianças, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteróides tópicos. *Tratamento de manutenção:* Tratamento da dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afectadas). *Protopic 0,1% pomada:* está indicado em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 16 anos de idade). *Tratamento da recidiva:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteróides tópicos. *Tratamento de manutenção:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afectadas). **Posologia e modo de administração:** *Tratamento da recidiva:* Protopic pode ser usado para tratamento de curto prazo e de longo prazo intermitente. O tratamento não deve ser contínuo a longo prazo. O tratamento com Protopic deve ser iniciado aos primeiros sinais e sintomas. Cada região cutânea afectada deve ser tratada com Protopic até as lesões terem desaparecido, quase desaparecido ou estarem ligeiramente afectadas. Daí para a frente, os doentes são considerados adequados para o tratamento de manutenção.

O tratamento deve ser reiniciado aos primeiros sinais de recorrência (recidiva) dos sintomas da doença. **Tratamento de manutenção:** Os doentes que responderam até 6 semanas de tratamento, usando tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões resolvidas, praticamente resolvidas ou ligeiramente afectadas), são elegíveis para o tratamento de manutenção. As crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) devem utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância activa, aos macrólidos em geral ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. O eritema foi uma reacção adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência sensação de calor, dor, parestesia e erupção cutânea no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum. Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infecções víricas do tipo herpético. **Infecções e infestações:** Frequentes: Infecção cutânea local independentemente da etiologia específica, incluindo mas não limitado a: eczema herpético, foliculite, herpes simplex, infecção vírica do tipo herpética, erupção variceliforme de Kaposi. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Frequentes: Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica). **Doenças do sistema nervoso:** Frequentes: Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor). **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Frequentes: prurido. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** Muito frequentes: Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação. Frequentes: Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação. **Data da revisão do texto:** 16/08/2011. **Medicamento sujeito a receita médica restrita – Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Medicamento não participado. Para mais informações deverá contactar o titular de autorização de introdução no mercado. Astellas Farma, Lda. Sede Social: Edifício Cinema – Rua José Fontana nº1, 1º andar. 2770-101 Paço de Arcos. Contribuinte nº502540249**

TOXIDERMIAS – ESTUDO DOS CASOS INTERNADOS NUM HOSPITAL CENTRAL (2000-2010)

Ana Maria CalSTRU¹, Carmen Lisboa,^{2*} Ana Paula Cunha³, Filomena Azevedo⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology

²Professora Doutora, Especialista em Dermatologia e Venereologia/Professor, Consultant of Dermatology and Venereology

³Assistente de Dermatologia e Venereologia /Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço/Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

RESUMO – Introdução: A pele e as mucosas são alvos comuns das reacções aos medicamentos, com uma grande variabilidade de formas clínicas e fármacos envolvidos.

Objectivo: O nosso estudo pretende caracterizar as toxidermias que necessitaram de internamento.

Métodos: Foram analisados os dados clínicos e laboratoriais dos doentes com o diagnóstico de toxidermia internados no nosso Serviço durante 11 anos (2000-2010).

Resultados: O estudo incluiu 168 doentes (110 do sexo feminino e 58 do sexo masculino). As formas clínicas foram: exantema máculo-papular (n=85, 50.6%), síndrome Stevens-Johnson (SSJ: n=14, 8.3%), necrólise epidérmica tóxica (NET: n=10, 5.9%), overlap SSJ/NET (n=3), síndrome de hipersensibilidade (n=12), reacção de fotossensibilidade (n=10), eritrodermia (n=9), pustulose exantemática aguda (n=6), eritema pigmentado fixo (n=6), vasculite (n=5), eritema multiforme (n=3), urticária/angioedema (n=2), síndrome de Sweet (n=1), exantema flexural simétrico relacionado com fármacos (n=1), erupção liquenóide (n=1). Os fármacos mais frequentemente envolvidos foram: antibióticos (39,8%, sobretudo amoxicilina/ácido clavulânico e cotrimoxazol), anticonvulsivantes (15,5%), antiinflamatórios não-esteróides (13,5%) e alopurinol (12,5%). Em 4 pacientes foi encontrada infecção vírica concomitante (vírus Epstein Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano 6 e parvovírus B19). O intervalo mediano entre a toma do fármaco e o aparecimento da dermatose foi de 8 dias (variando entre 6 horas e 90 dias). Dezanove doentes continuaram o medicamento por mais de 10 dias após o início da erupção; 6 deles desenvolveram eritrodermia mas nenhum evoluiu para SJS/NET. Corticoterapia foi utilizada na maioria dos doentes e imunoglobulina endovenosa em 15 casos. A mortalidade global foi de 5,3%, sendo de 26% na SSJ/NET. Além do elevado valor do SCORTEN, a presença da infecção e a hipoalbuminémia foram relacionadas com a mortalidade na SJS/NET.

PALAVRAS-CHAVE – Toxidermias; Fármacos; Internamento.

DRUG INDUCED CUTANEOUS REACTIONS – A SERIES OF INPATIENTS DURING AN ELEVEN YEAR PERIOD

ABSTRACT – Introduction: The skin and mucosa are common targets of the drug reactions, with a broad range of clinical patterns and drugs involved.

Objective: Our aim was to characterize the drug eruptions requiring hospitalization.

Methods: Clinical and laboratory data of the inpatients with cutaneous drug reactions in our Department during a period of 11 years (2000-2010) were analyzed.

Results: The study included 168 patients (110 female and 58 male). The clinical patterns were: maculopapular eruption (n=85, 50.6%), Stevens-Johnson Syndrome (SJS: n=14, 8.3%), toxic epidermal necrolysis (TEN: n=10, 5.9%), SJS/TEN overlap (n=3), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS: n=12), photosensitivity reaction (n=10 cases), erythroderma (n=9), acute generalized exantematous pustulosis (n=6), fixed drug eruptions (n=6), vasculitis

Artigo Original

(n=5), erythema multiforme (n=3), urticaria/angioedema (n=2), Sweet syndrome (n=1), symmetrical drug-related intertriginous flexural exanthema (SDRIFE: n=1) and lichenoid eruption (n=1). The drugs most often involved were: antibiotics (39.8%, mostly amoxicillin with clavulanic acid or cotrimoxazole), anticonvulsants (15.5%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (13.1%) and allopurinol (12.5%). Concomitant virus infection was found in 4 patients (Epstein Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and parvovirus B19). The median period between drug intake and skin lesion onset was of 8 days (range 6 hours - 90 days). Nineteen patients continued the drug for more than 10 days after the eruption onset; 6 of them developed erythroderma, but none developed SJS/TEN. Most of the patients were treated with systemic corticotherapy and 15 patients received intravenous immunoglobulin. The overall mortality was 5.3%, being 26% for SJS/TEN.

Besides a high SCORTEN, infection and low albumin were related with the mortality in SJS/TEN.

KEY-WORDS – Hospitalization; Epidermal Necrolysis, Toxic; Drug Eruptions; Drug Hypersensitivity.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Ana Maria Calistru

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de São João EPE, Porto
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319, Porto, Portugal.
Tel. e Fax: 00351 225 512 193; Telemóvel: 00351 960 147 387
E-mail: anagua@yahoo.com

INTRODUÇÃO

A pele e as mucosas são alvos comuns das reacções a medicamentos, ocorrendo em 0,1 a 1% dos doentes submetidos a tratamento com fármacos por via sistémica. Existe uma grande variabilidade de formas clínicas, podendo as toxidermias mimetizar dermatoses infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas. Uma grande diversidade de fármacos podem estar envolvidos e diferentes moléculas causam toxidermias de padrão clínico semelhante. A maioria das reacções cutâneas a medicamentos sistémicos tem uma evolução favorável. As formas graves ocorrem em cerca de 2%^{1,2} dos casos, sendo aqui incluídas a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (NET), a erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de hipersensibilidade ou DRESS) e a eritrodermia. Nalgumas destas situações a mortalidade pode atingir valores significativos, sendo reportada entre 5% e 18% para o SJS³ e entre 30% e 50% para a NET⁴⁻⁷.

O diagnóstico precoce, o reconhecimento da patologia e a suspensão imediata do fármaco envolvido, que representa um dilema nos doentes polimedicados, têm um papel determinante no prognóstico das toxidermias.

OBJECTIVOS

O presente estudo pretende caracterizar as toxidermias que necessitaram de internamento, analisando os aspectos clínicos e laboratoriais, factores de risco, terapêutica efectuada, evolução clínica e tipo de fármacos envolvidos.

MÉTODOS

Foram analisados os processos clínicos dos doentes internados por toxidermia no Serviço de Dermatologia do Hospital São João, Porto, durante 11 anos

(2000-2010). Incluíram-se dados sobre sexo, idade, co-morbilidades, padrão clínico, fármacos envolvidos, tratamento e evolução da doença. A avaliação da causalidade do fármaco foi realizada conforme as recomendações da Organização Mundial de Saúde⁸:

- *De certeza* – lesões muco-cutâneas que aparecem com uma relação temporal plausível após o início do fármaco, não são atribuíveis a outras doenças ou medicamentos, respondem à suspensão e reaparecem após a nova administração do fármaco.
- *Provável* – lesões muco-cutâneas que aparecem com uma relação temporal razoável após o início do fármaco, não são atribuíveis a outras doenças ou medicamentos e respondem a suspensão.
- *Possível* – lesões muco-cutâneas que aparecem com uma relação temporal razoável após o início do fármaco, podem ser explicadas por outras doenças ou medicamentos e com informação vaga sobre a suspensão.
- *Improvável* – lesões muco-cutâneas que aparecem após um intervalo de tempo que faz a relação com a toma do fármaco improvável (mas não impossível); outra doença ou medicamentos fornecem explicações plausíveis para o quadro.

Foi utilizado o programa SPSS19 na análise estatística dos dados, considerando-se uma diferença significativa para um valor do $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados 214 processos, sendo excluídos 46 devido a relação da causalidade ser considerada improvável ou à insuficiência dos dados. O estudo incluiu 168 doentes (110 do sexo feminino e 58 do sexo masculino) com idade compreendida entre 13 e 89 anos, sendo a mediana de 54,9. As décadas de idade mais representativas foram a sexta, a sétima e a oitava (Fig. 1). A proporção de reacções graves (SJS/NET, DRESS, eritrodermia) foi significativamente maior no sexo masculino (39,6%) em comparação com o feminino (22,7%) ($p=0,02$). A idade média foi semelhante para o grupo de doentes com reacções graves (56,3 anos) e os doentes com as restantes formas clínicas (54,3 anos).

Registou-se uma grande diversidade de formas clínicas (Fig. 2). Metade dos doentes ($n=85$; 50,6%) tinham exantema maculo-papular generalizado (EMP) e 28,3% dos casos correspondiam a toxidermias graves, nomeadamente SJS ($n=14$; 8,3%), NET ($n=10$;

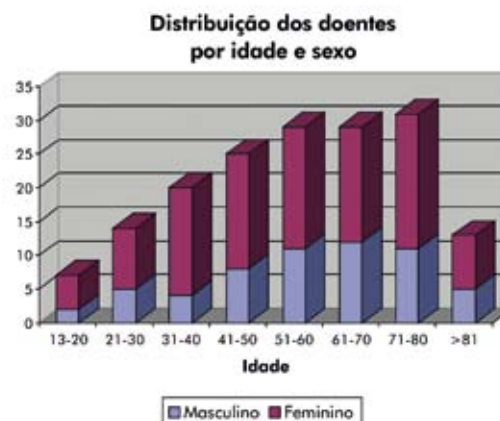


Fig. 1 - Distribuição dos doentes por idade e sexo.

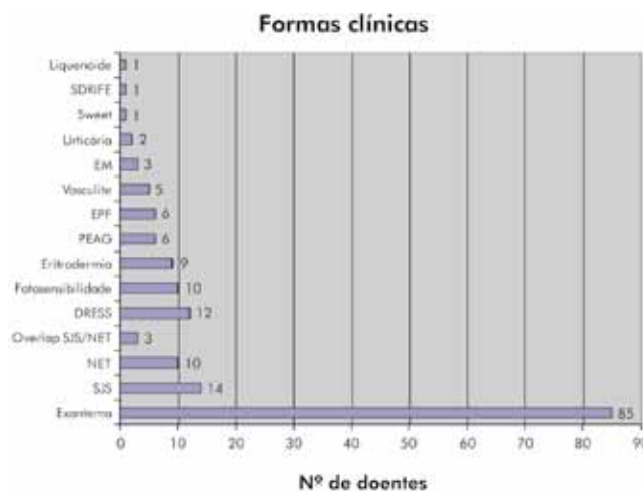


Fig. 2 - Formas clínicas.

5,9%), *overlap* SJS/NET ($n=3$, 1,7%), DRESS ($n=12$; 7,1%) e eritrodermia ($n=9$; 5,3%). As restantes formas clínicas foram: reacção de fotossensibilidade ($n=10$; 5,9%), pustulose exantemática aguda (PEAG, $n=6$; 3,5%), eritema pigmentado fixo bolhoso (EPF, $n=6$; 3,5%), vasculite ($n=5$; 2,9%), eritema multiforme *minor* (EM, $n=3$; 1,8%), urticária/angioedema ($n=2$; 1,2%), síndrome de Sweet ($n=1$; 0,6%), exantema flexural simétrico relacionado com fármacos (SDRIFE, $n=1$) e erupção liquenóide ($n=1$).

A presença de co-morbilidades foi identificada em 101 doentes (60,1%), nomeadamente: hipertensão arterial ($n=45$), cardiopatia (isquémica, arritmica ou valvular; $n=31$), diabetes *mellitus* ($n=25$), epilepsia

Artigo Original

(n=15), insuficiência renal crónica (IRC; n=14), neoplasia maligna (n=14), patologia psiquiátrica (n=13), doença cérebro-vascular (n=13), infecção respiratória (n=12), dermo-hipodermite aguda (n=10), infecção urinária (n=10), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH; n=6), outras (n=43). Sessenta e cinco doentes (38,7%) estavam polimedicados.

Os grupos de fármacos imputados foram: antibióticos (n=67; 39,8%), anticonvulsivantes (n=26; 15,5%), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs, n=22; 13,5%), alopurinol (n=21; 12,5%) e outros (n=18; 10,7%), sendo que em 14 casos (8,3%) o medicamento responsável não foi identificado (Fig. 3). Em 33 doentes registou-se início concomitante da toma de 2 ou mais medicamentos, sendo as associações mais frequentes entre antibióticos e AINEs, ou de agentes antimicrobianos, como por exemplo os tuberculostáticos. Os antibióticos mais frequentemente imputados foram: a amoxicilina+ácido clavulânico (n=19), o cotrimoxazol (n=12) e a clindamicina (n=6). Os anticonvulsivantes foram: a carbamazepina (n=18), a fenitoína (n=7) e a lamotrigina (n=1). Entre os AINEs, reportamos com maior frequência o piroxicam (n=6), a nimesulida (n=3) e o diclofenac (n=3). No grupo de outros medicamentos foram incluídos os diuréticos, os antifúngicos e os antipsicóticos.

Grupos de fármacos imputados

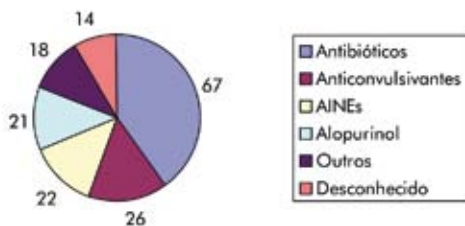


Fig. 3 - Distribuição dos casos por grupos de fármacos.

Quanto à distribuição dos fármacos por formas clínicas, analisamos comparativamente o EMP, o espectro SJS/NET e o DRESS (Fig. 4). Os antibióticos constituíram a causa mais comum do EMP (55%) e da SJS/NET (44%). No DRESS os anticonvulsivantes constituíram a causa mais frequente (42%), sendo esta associação estatisticamente significativa (p=0,004). Quanto à variação ao longo do tempo dos grupos

de medicamentos incriminados, não se verificou diferença estatística entre o período 2000-2004 e o período 2005-2010 (Fig. 5).

Distribuição dos fármacos por formas clínicas

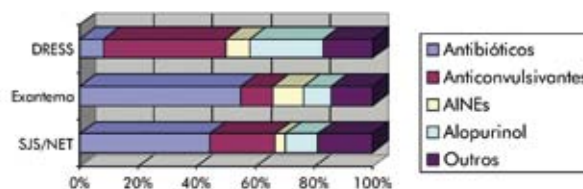


Fig. 4 - Distribuição dos fármacos por formas clínicas.

Distribuição dos fármacos por períodos

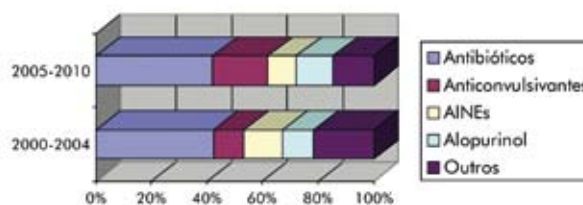


Fig. 5 - Distribuição comparativa dos fármacos nos períodos 2000-2004 e 2005-2010.

O intervalo mediano entre a toma do fármaco e o aparecimento da dermatose foi de 8 dias, sendo o mínimo de 6 horas num caso de urticária causado pela combinação etofenamato-aceclofenac e o máximo de 90 dias num doente com eritrodermia por ciprofloxacina. Na Tabela 1 estão discriminados os intervalos médios por cada padrão clínico. Dezanove doentes continuaram o medicamento por mais de 10 dias após o início da erupção (15 com EMP, 2 com DRESS, 1 com vasculite e 1 com AGEp); 6 dos doentes com EMP desenvolveram eritrodermia mas não se registaram casos de evolução para SJS/NET.

Foi realizada pesquisa de infecção vírica concomitante em 8 doentes (2 com EM, 2 com SJS, 2 com EMP, 1 com DRESS e 1 com AGEp), sendo positiva em 4: um caso de EMP à amoxicilina+ácido clavulânico com serologia IgM positiva para o vírus Epstein Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV); um caso de DRESS à

Tabela 1 - Intervalo médio entre a toma do fármaco e o início da dermatose

FORMA CLÍNICA	INTERVALO MÉDIO (dias)
Exantema	11,7
SJS/NET	16,3
DRESS	22,2
Fotossensibilidade	6
Eritrodermia	31
PEAG	8,6
EPF	2
Vasculite	27
EM	12,6
Urticária/Angioedema	1
Síndrome de Sweet	8
SDRIFE	7
Erupção liquenóide	20

carbamazepina com pesquisa positiva do herpes vírus humano 6 (HHV6), por PCR no sangue periférico; um caso de SJS à fluoxetina com serologia positiva para o CMV (IgM+) e história prévia de erupção cutânea após toma de fluoxetina; um caso de PEAG à amoxicilina com a pesquisa positiva do parvovírus B19, por PCR, no sangue periférico e no fragmento cutâneo.

Além da suspensão do fármaco suspeito e do tratamento de suporte, foi utilizada corticoterapia sistémica na maioria dos doentes, com prednisolona oral a 0,5-1mg/kg/dia. Quinze doentes receberam imunoglobulina endovenosa (ev) a 0,4-1g/kg/dia durante 3-7 dias, nomeadamente 9 doentes com NET, 3 com *overlap* SJS/NET e 3 com SJS. Em 5 destes doentes foi associada a corticoterapia sistémica, nomeadamente hidrocortisona 300mg ev ou prednisolona 100mg ev no primeiro dia seguido de redução rápida.

Ocorreram complicações em 26 doentes, metade deles com SJS/NET. As complicações infecciosas foram as mais frequentes (15 casos), seguidas pela descompensação de insuficiência cardíaca ou respiratória crónica (9 casos), hemorragia digestiva alta (1 caso) e pancreatite aguda (1 caso). As infecções tiveram ponto de partida muco-cutâneo em 6 doentes, sendo

registados 4 casos de sépsis por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, um caso de dermo-hipodermite do braço com porta de entrada no catéter endovenoso, e um caso de estomatite herpética. As restantes complicações infecciosas corresponderam a infecções respiratórias (7 doentes) e do tracto urinário (2 doentes). Na SJS/NET a taxa de ocorrência de infecções foi particularmente alta (48%); não encontramos relação estatística com a corticoterapia sistémica ($p=0,2$), mas registou-se uma associação próxima do significado estatístico ($p=0,08$) com área cutânea descolada superior a 10%. Necessitaram de internamento em Unidade de Cuidados Intermédios ou Intensivos 13 doentes, 10 deles com SJS/NET.

A evolução foi favorável na maioria dos doentes. A mortalidade global foi 5,3% (9 doentes), sendo 40% na NET (4 de 10 doentes), 21% na SJS (3 de 14 doentes), 11% na eritrodermia (1 de 9 doentes), 1,2% no EMP (1 de 85 doentes) e 0% no DRESS. Quanto aos factores de prognóstico na SJS/NET, encontramos uma relação significativa entre a mortalidade e a presença da infecção ($p=0,01$) e o SCORTEN ≥ 3 ($p=0,05$) e uma relação próxima do significado estatístico com a hipoalbuminémia ($p=0,09$). Não houve relação estatística com a presença da infecção pelo VIH, a corticoterapia sistémica, o atraso na suspensão do fármaco ou com o facto de o medicamento ser antibiótico ou anticonvulsivante.

A duração mediana do internamento foi de 10 dias, variando entre 2 e 63 dias. Onze doentes permaneceram hospitalizados por mais de 28 dias, correspondendo a 6 casos de SJS/NET, 2 casos de DRESS e outros 2 de eritrodermia. O tempo prolongado de internamento deveu-se as complicações ou a necessidade de cuidados específicos de penso para a epitelização.

Em 13 casos foram efectuados testes epicutâneos, com a molécula suspeita incorporada em vaselina em concentrações entre 1% e 20%. Os testes foram positivos em 5 casos: EMP atribuído à carbamazepina; DRESS à lamotrigina; EPF ao esomeprazol; vasculite ao propiltiouracilo; EMP ao cotrimoxazol. Os testes negativos ocorreram em 5 doentes com EMP, 2 doentes com SJS, um doente com reacção de fotossensibilidade e um doente com AGEF, e os medicamentos testados foram: piroxicam, cotrimoxazol, amoxicilina+ácido clavulânico, carbamazepina, citrato de butiramato, sinvastatina, alopurinol, cefazolina e teicoplanina.

A causalidade do fármaco foi provável em 131 doentes (78%) e possível em 35 doentes (20,8%). Em 2 casos (1,2%) a causalidade foi considerada certa, devido ao reaparecimento do quadro clínico após a toma accidental do medicamento.

Artigo Original

DISCUSSÃO

A população do nosso estudo foi semelhante a outras séries no que respeita a preponderância do sexo feminino⁹⁻¹¹, no entanto a idade média dos doentes foi superior (54,9 anos) comparando com os dados da literatura^{9,12}. O predomínio do sexo feminino pode ser explicada pelo maior consumo medicamentoso entre as mulheres e pelo maior número de idosos do sexo feminino¹¹. Contudo, a proporção de reacções graves foi significativamente maior no sexo masculino (39,6%) em comparação com o sexo feminino (22,7%) ($p=0,02$), em concordância com a literatura⁹.

Um número importante de doentes ($n=101$; 60,1%) apresentava co-morbilidades, a maioria constituída por patologias comuns na população geral (doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*) ou patologia infecciosa ou neuropsiquiátrica que determinou a introdução do fármaco envolvido na toxidermia. Além disso, registamos co-morbilidades consideradas como factores de risco para toxidemias, como a insuficiência renal crónica ($n=14$; 8,3%) ou infecção VIH ($n=6$; 3,5%)¹³. Uma proporção importante de doentes (38,7%) estava polimedicada, o que chama a atenção sobre a precaução na decisão de acrescentar novos fármacos nos doentes polimedicados, uma vez que a incidência das reacções adversas aumenta com o número de medicamentos tomados pelo doente¹⁴.

A forma clínica mais comum, encontrada em metade (50,6%) dos doentes foi o EMP, seguida pelo espectro SJS/NET (16%) e DRESS (7,1%), estando esta sequência de acordo com um estudo recente¹⁵. No entanto, outras séries de doentes internados apontam, entre as primeiras três formas clínicas, além do EMP, para EPF^{12,16}, urticária^{1,16} ou EM¹.

A frequência da ocorrência de uma reacção cutânea adversa está relacionada com a propensão do respectivo medicamento em induzir reacção alérgica e com a frequência do seu uso na população⁹. No nosso estudo, os antibióticos constituíram o grupo principal de fármacos incriminados (39,8%), seguidos de anticonvulsivantes (15,5%), AINEs (13,5%) e alopurinol (12,5%). Outras séries encontraram resultados semelhantes no que concerne à ordem de frequência dos primeiros 3 grupos, nomeadamente antibióticos (28-45%), anticonvulsivantes (19-24%) e AINEs (9-19%)^{10,12,17}. Já no que respeita à causa mais frequente do SJS/NET, na nossa série constituída pelos antibióticos (44%), os dados da literatura variam; alguns estudos reportam resultados semelhantes aos que encontramos¹⁸, enquanto outros estudos apontam para o alopurinol¹⁹ ou a carbamazepina^{20,21}.

No DRESS os anticonvulsivantes constituíram a causa mais comum (42%), de acordo com a literatura^{22,23}.

Relativamente à variação dos tipos de fármacos incriminados ao longo do tempo, há menos dados na literatura. Todavia, a manutenção dos mesmos grupos principais de fármacos encontrada na nossa série, está em concordância com um estudo finlandês que avaliou estes dados ao longo de 35 anos¹⁶.

Um número significativo de doentes ($n=19$) manteve o medicamento por mais de 10 dias após a erupção cutânea, 6 dos 15 casos de EMP tendo desenvolvido eritrodermia, mas sem registos de evolução para SJS/NET. Em relação a continuação do fármaco (*treating through*) no EMP, a literatura aponta para o risco de eritrodermia, no entanto o risco de SJS/NET permanece controverso¹⁴.

Infelizmente ainda não dispomos de métodos fidedignos para diagnosticar e confirmar o medicamento responsável¹⁴. Os testes *in vitro* tem ainda utilidade limitada na prática clínica¹⁴, os testes *prick* e intradérmicos necessitam ainda de validação da especificidade e da sensibilidade, enquanto o teste de provocação, considerado *gold standard* para estabelecer ou excluir a imputabilidade do fármaco, só deve ser realizado quando nenhum outro método mais seguro permite a elucidação diagnóstica e se os benefícios superarem o risco de uma nova reacção^{24,25}. Os testes epicutâneos são positivos em 32-50% das toxidemias. Contudo a especificidade e o valor preditivo negativo deste método ainda não foram determinados²⁶, sendo que os resultados variam muito com o fármaco testado e a metodologia utilizada²⁷. O nosso estudo, embora com um número reduzido de doentes testados, mostrou positividade em 38% dos casos.

A associação entre toxidermia e infecção vírica, encontrada em 4 dos 8 doentes avaliados no nosso estudo, levanta questões sobre a interacção etiológica entre estas duas patologias. Na literatura encontramos vários dados sobre esta associação. A frequência do EMP induzido por aminopenicilinas em doentes com mononucleose infecciosa é perto de 100%¹⁴. Estudos longitudinais utilizando técnicas de PCR para detectar o ADN vírico, identificaram reactivação de HHV6, HHV7, EBV ou CMV em pacientes com DRESS²³. Foi proposto que, em pessoas susceptíveis, a hipogamaglobulinémia transitória induzida por fármacos, gera condições imunológicas para reactivação do vírus²³.

As infecções constituíram a complicação mais frequente na nossa série, tendo uma taxa particularmente alta na SJS/NET (48%), comparada com o valor de 28% registado num estudo recente¹⁸. Encontrou-se uma

associação significativa entre a ocorrência de infecções e área de descolamento cutâneo superior a 10%, mas não com a corticoterapia sistémica.

A utilização de terapêutica específica em SJS/NET permanece controversa. Em estudos com pequeno número de doentes ou relatos de casos, a imunoglobulina endovenosa em altas doses mostrou-se eficaz em bloquear o descolamento cutâneo²⁸, enquanto que os corticóides sistémicos mostraram eficácia quando administrados por curtos períodos, em terapia de pulsos²⁹. Por outro lado, estudos retrospectivos em queimados, mostraram aumento da mortalidade com a utilização prolongada de corticóides em doses altas, devido às complicações infecciosas³⁰. No entanto, um estudo europeu multicêntrico com 379 doentes concluiu que nem a imunoglobulina endovenosa nem a corticoterapia tiveram um efeito significativo sobre a mortalidade quando comparados com o tratamento de suporte³⁰. No nosso estudo a mortalidade no SJS/NET não se relacionou com a corticoterapia.

A necessidade de admissão em Unidade de Cuidados Intermédios/Intensivos em 7,7% dos casos (13 dos 168) salienta a importância da abordagem multidisciplinar nos doentes graves.

Na presente série, a mortalidade foi de 21% para SJS e de 40% para NET, sendo na literatura reportados valores até 18% na SJS³ e 30-50% na NET⁴⁻⁷. A presença da infecção, o SCORTEN \geq 3 e os níveis baixos da albumina sérica relacionaram-se com a mortalidade na SJS/NET. O último factor não está mencionado na literatura referente às toxidermias. Contudo, a hipalbuminémia é comum nos doentes com patologia grave, as doenças inflamatórias agudas ou crónicas sendo causas importantes, e é considerado um factor de pior prognóstico³¹, podendo interferir com a cicatrização das lesões cutâneas. O atraso na suspensão do fármaco é um factor de mau prognóstico reconhecido, sobretudo nos medicamentos com semivida curta³², no entanto o nosso estudo não verificou esta relação. Também não encontramos diferença significativa na mortalidade entre o grupo de doentes com SJS/NET causado pelos antibióticos comparado com o grupo dos anticonvulsivantes.

Na interpretação destes dados deve ser considerado que o número de casos de SJS/NET analisados da nossa série foi relativamente baixo. Estudos multicêntricos nacionais serão essenciais na análise integrada das toxidermias em Portugal.

Não havendo métodos fidedignos que estabeleçam o diagnóstico e a causalidade das toxidermias, tornam-se importantes a colheita rigorosa e detalhada da história

medicamentosa, o conhecimento das características clínico-laboratoriais dos vários tipos de toxidermias e a preocupação contínua na notificação dos casos novos de reacções cutâneas adversas aos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch Med Res. 2006; 37(7):899-902.
2. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2005; 23(2):171-81.
3. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J (Engl). 2008; 121(8):756-61.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994; 331(19):1272-85.
5. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. Arch Dermatol. 2003; 139(1):33-6.
6. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. J Trauma. 2000; 48(3):473-8.
7. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? J Burn Care Rehabil. 2004; 25(1):81-8.
8. OMS World Health Organization (WHO), Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Geneva: WHO; 2008 [acedida em 23 de Julho de 2011]. Disponível em: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.
9. Huang HY, Luo XQ, Chan LS, Cao ZH, Sun XF, Xu JH. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. Clin Exp Dermatol. 2011; 36(2):135-41.
10. East-Innis AD, Thompson DS. Cutaneous drug reactions in patients admitted to the dermatology unit at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. West Indian Med J. 2009; 58(3):227-30.

Artigo Original

11. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137(6): 765-70.
12. Sushma M, Noel MV, Ritika MC, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: A 9-year study from a South Indian Hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(8): 567-70.
13. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med.* 1993; 328(23):1670-4.
14. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactios. In: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP (eds). *Dermatology.* 2^o ed. New York: Mosby Elsevier; 2008. p 301-320.
15. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2010; 49(7):834-41.
16. Stubb S, Heikkilä H, Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs: A series of in-patients during a five-year period. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74(4):289-91.
17. Zaraq I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, et al. Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. *Int J Dermatol.* 2011; 50(7):877-80.
18. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J Postgrad Med.* 2011; 57(2):115-9.
19. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Alopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1):25-32.
20. Devi K, George S, Criton S, Suja V, Sridevi PK. Carbamazepine--the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; 71(5):325-8.
21. Lin MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J.* 2005; 35(3):188-90.
22. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS). *Acta Med Port.* 2008; 21(4):367-72.
23. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(1):6-11.
24. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003; 58(9):854-63.
25. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2008; 14(27):2792-802.
26. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology.* 2005; 209(2):209-16.
27. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(4):291-6.
28. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998; 282(5388):490-3.
29. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(2):144-8.
30. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1):33-40.
31. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009; 23(2):183-91.
32. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 441-51.

ESTRUTURAS DERMATOSCOPICAS EM OITENTA CARCINOMAS BASOCELULARES PIGMENTADOS

Victoria Guiote Dominguez

Assistente de Dermatologia e Venereologia / Consultant, Dermatology and Venereology; Doutorada pela Faculdade de Medicina de Granada, Espanha / Doctorate from the Faculty of Medicine at the University of Granada, Spain
Serviço de Dermatologia, Hospital Santo André, Leiria, Portugal

RESUMO – Introdução: O diagnóstico de carcinoma basocelular (CBC) representa na actualidade uma das aplicações mais habituais da dermatoscopia na prática clínica diária. Estima-se que aproximadamente 7-10 % dos CBC têm pigmento. Considerando os diferentes padrões de crescimento dos CBC e a assimetria na pigmentação, torna-se obrigatório incluir o CBC pigmentado no diagnóstico diferencial do melanoma.

Material e Métodos: Foram analisados com dermatoscopia digital (Fotofinder™), um total de 80 CBC pigmentados (todos com confirmação histológica), recrutados no período compreendido entre 2008-2010. No estabelecimento do diagnóstico dermatoscópico de CBC pigmentado, utilizou-se o método descrito há mais duma década, baseado na existência de um parâmetro negativo (ausência de rede pigmentar) e a presença de pelo menos um parâmetro positivo (ninhos ovóides, glóbulos azul-cinzentos, estruturas em folha, estruturas em roda de carro, ulceração e telangiectasias arboriformes).

Resultados: Avaliámos na nossa série a frequência dos parâmetros positivos (acima citados) e de outras estruturas dermatoscópicas: milium, rede pigmentar, áreas de eritema, hipopigmentação e tipo de vasos encontrados.

Conclusões: Compararam-se os nossos resultados com os de outros estudos validados.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma Basocelular; Dermatoscopia; Ninhos Ovóides; Estruturas em Folha; Telangiectasias; Neoplasias da Pele.

DERMATOSCOPIC STRUCTURES IN EIGHTY PIGMENTED BASAL CELL CARCINOMAS

ABSTRACT – Introduction: Nowadays, the diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) is one of the most frequent applications of dermatoscopy in the daily practice. About 7 to 10% of BCC have pigmentation. Considering the several growth patterns of BCC and their asymmetrical distribution of pigment, the inclusion of pigmented BCC within the differential diagnoses of malignant melanoma is required.

Methods: Eighty histologically confirmed pigmented BCC were recruited from 2008 to 2010 and analysed by digital dermatoscopy (Fotofinder™). To establish the dermatoscopic diagnosis of BCC was used a method described more than 10 years ago, based on the absence of pigment network (negative criteria) and the presence of at least one positive criteria (ovoid nests, blue-grayish globules, leaf-like areas, spoke-wheel areas, ulceration and arborizing vessels).

Results and Conclusions: The frequency of positive parameters and the presence of other dermatoscopic structures (milia, pigment network, erythema, hypopigmentation and several types of vessels) were evaluated and compared with other validated studies.

KEY-WORDS – Carcinoma, Basal Cell; Dermoscopy; Skin Neoplasms; Telangiectasias.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo Original

Correspondência:

Dr.^a Victoria Guiote

Serviço de Dermatologia

Hospital Santo André

Rua das Olhalvas-Pousos

2410-197, Leiria

Tel: +351 244817000

E-mail: viviguiote yahoo.es

INTRODUÇÃO

Na actualidade, a dermatoscopia representa uma das aplicações fundamentais no diagnóstico do carcinoma basocelular (CBC) pigmentado, tornando-se uma ferramenta muito útil, particularmente quando usada por dermatoscopistas treinados na técnica¹⁻⁴. Contudo, não substitui o exame histológico da lesão.

Considerando os diferentes padrões de crescimento dos CBC pigmentados e a assimetria na distribuição do pigmento, torna-se obrigatório fazer o diagnóstico diferencial entre este tumor e o melanoma maligno^{5,6}.

Estima-se que aproximadamente 6,7% a 8,5% dos CBC tenham pigmento^{1,2}, sendo muito mais frequente nos CBC superficiais e raramente visível nos CBC morfeiformes e infiltrativos.

Num estudo realizado em 2000⁵, no qual foram observados por dermatoscopia 142 CBC pigmentados, 142 melanomas invasivos e 142 lesões cutâneas benignas pigmentadas, incluindo lesões não melanocíticas, avaliaram-se 45 parâmetros dermatoscópicos, de tal forma que aqueles que se repetiam com maior frequência nos CBC pigmentados foram seleccionados para a criação de um método diagnóstico para o CBC pigmentado, método possuidor de uma elevada reprodutibilidade e que, mais de uma década depois, ainda continua a ser utilizado. Como critérios fundamentais, deve verificar-se ausência de rede pigmentar (critério negativo) e presença de pelo menos um dos seguintes: ninhos ovóides, telangiectasias arboriformes, ulceração, glóbulos azul-acinzentados, estruturas em folha e estruturas em roda de carro (critérios positivos).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados com dermatoscopia digital (Modelo Fotofinder™), um total de 80 CBCs pigmentados de doentes do Serviço de Dermatologia do Hospital

Santo André, Leiria (todos com confirmação histológica), recrutados no período compreendido entre 2008 e 2010. Foi utilizado, como método diagnóstico de CBC pigmentado, o método descrito por Scott Menzies no ano 2000 (acima explicado).

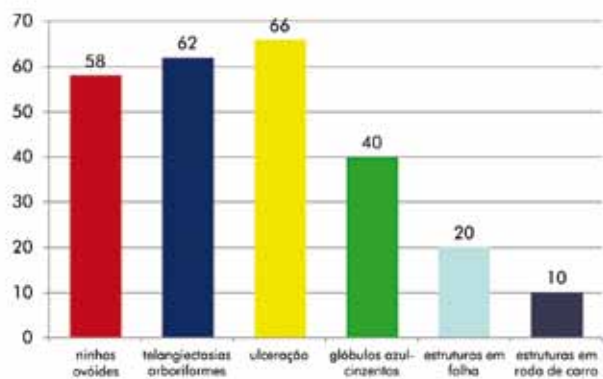
Avaliou-se a frequência de parâmetros positivos: presença de ninhos ovóides, glóbulos azul-acinzentados, estruturas em folha, estruturas em roda de carro, ulceração e telangiectasias arboriformes. Avaliou-se igualmente a frequência de outras estruturas dermatoscópicas, tais como quistos de *milia*, áreas de eritema, áreas hipopigmentadas, melanofagia, rede pigmentar, véu e outros tipos de vasos.

RESULTADOS

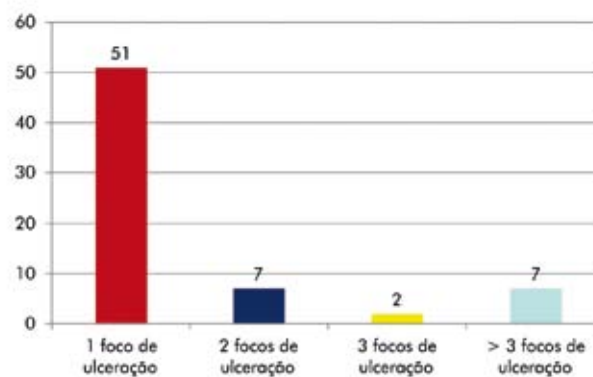
O parâmetro dermatoscópico mais frequente foi ulceração (Gráfico 1), presente em 82,5% CBC analisados, tendo sido mais habitual a existência de um único foco (presente em mais de 50 CBCs) (Gráfico 2, Fig. 1). Não obstante, em 7 casos foram encontrados 2 e até 3 focos de ulceração (Gráfico 2). Por ordem decrescente de frequência, observaram-se ainda os seguintes parâmetros: telangiectasias arboriformes em 77,5% dos casos (Gráfico 1, Fig. 2), ninhos ovóides em 72,5% (Gráfico 1, Fig. 3) e glóbulos azul-acinzentados (50%) (Gráfico 1, Fig. 4).

Em relação às estruturas patognomónicas de CBC pigmentado, as estruturas em folha e as estruturas em roda de carro foram visualizadas apenas em, respectivamente, 25% e 12,5% dos casos (Gráfico 1, Fig. 5 e Gráfico 1, Fig. 6). A combinação de estruturas mais frequente foi a ulceração com telangiectasias arboriformes, encontrada em 68,8% dos casos (Gráfico 3), seguida de ulceração e ninhos ovóides (Gráfico 3). Salientamos que, em metade da nossa amostra, evidenciou-se a associação tripla de ulceração, telangiectasias e ninhos ovóides (Gráfico 3).

Artigo Original



Gráf. 1 - Parâmetros dermatoscópicos mais frequentes.



Gráf. 2 - Focos de ulceração.



Fig. 1 - Ulceração.



Fig. 2 - Telangiectasia arboriforme.



Fig. 3 - Ninhos ovóides.



Artigo Original



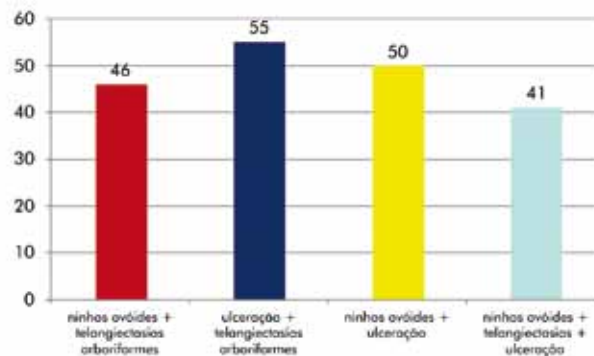
Fig. 4 - Glóbulos azul-acinzentados.



Fig. 5 - Estruturas em folha.



Fig. 6 - Estruturas em "roda de carro".



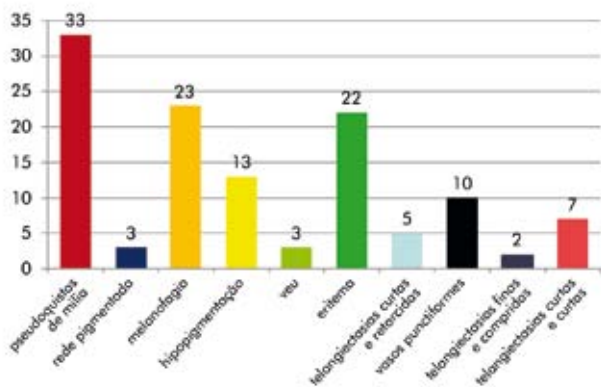
Gráf. 3 - Combinação de estruturas dermatoscópicas.

Os parâmetros dermatoscópicos não habituais mais frequentes foram os pseudoquistos de *milia* (Fig. 7), visualizados em 41,3% dos CBC (Gráfico 4), seguidos da presença de melanofagia e áreas de eritema, ambas com frequência similar (Gráfico 4). Apesar de ser considerado um parâmetro negativo, encontramos a rede pigmentar em 3,8% dos casos (Fig. 8, Gráfico 4). A existência de véu ou pseudo-véu (ambos critérios de lesão melanocítica, habitualmente associado ao melanoma maligno), objectivou-se em outros 3,8% dos casos (Fig. 9, Gráfico 4).

Em relação à presença de "outro tipo de vasos", visualizámos vasos punctiformes (círculo), telangiectasias finas e curtas (seta curta), telangiectasias curtas e retorcidas (seta cumprida) e finas e compridas (seta branca) em 10%, 8,8% e 2,5% dos CBC pigmentados, respectivamente (Fig. 10, Gráfico 4).



Fig. 7 - Pseudoquistos de *milia*.



Gráf. 4 - Parâmetros dermatoscópicos não habituais.

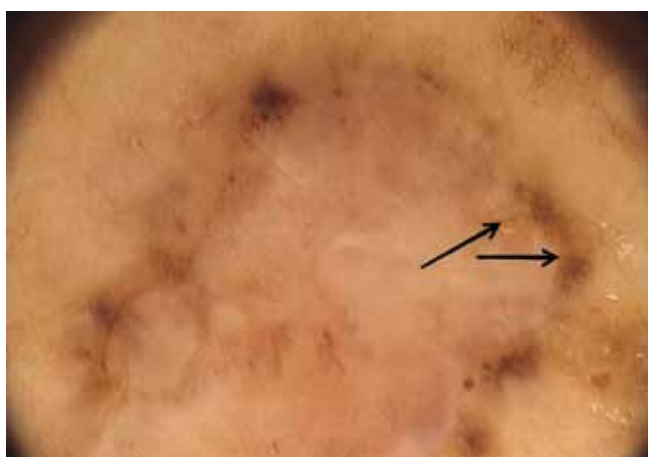


Fig. 8 - Rede pigmentar.



Fig. 9 - Véu.



Fig. 10 - Vasos punctiformes (círculo), telangiectasias finas e curtas (seta curta), telangiectasias curtas e retorcidas (seta comprida) e finas e compridas (seta branca).

DISCUSSÃO

O nosso trabalho tem como objectivo principal determinar a frequência dos critérios dermatoscópicos clássicos para o diagnóstico do CBC pigmentado descritos por Menzies⁵ e validados posteriormente por Altamura *et al.*⁶. Na nossa população, o parâmetro mais frequente encontrado foi a ulceração unifocal, contrastando com os trabalhos de Menzies *et al.*⁵, em que os ninhos ovóides representaram a estrutura mais frequente, e com Altamura *et al.*⁶, que descreve as telangiectasias arboriformes como o critério dermatoscópico mais prevalente da sua série. Tanto no trabalho de Menzies⁵ como de Altamura⁶, a ulceração representa o terceiro parâmetro em frequência.

As telangiectasias arboriformes e os ninhos ovóides são, respectivamente, o segundo e o terceiro parâmetro em frequência da nossa série. Em contrapartida, estes achados dermatoscópicos representaram o primeiro e o segundo lugar, respectivamente, na série de Altamura⁶.

Existem já publicados trabalhos que salientam a importância de estruturas adicionais nos CBC pigmentados, como a presença de múltiplos focos de ulceração⁷⁻¹³.

Cada um dos critérios de lesões melanocíticas, representados pela existência de rede pigmentar, véu ou pseudo-véu, foi encontrado em 3,8% dos casos, muito semelhante à percentagem descrita por Altamura *et al.*⁶.

Finalmente, em relação a existência de outros vasos diferentes das telangiectasias arboriformes, encontramos vasos punctiformes em 12,5% dos CBC pigmentados, telangiectasias finas e curtas em 8,75%,

Artigo Original

telangiectasias curtas e retorcidas em 6,25% e telangiectasias compridas em 2,5%, uma frequência semelhante à de Altamura *et al.*⁶ Ao invés, não encontramos vasos em gancho nem em vírgula.

Em suma, o nosso trabalho demonstra um amplo espectro de estruturas dermatoscópicas na série de 80 CBC pigmentados analisados, que incluem os clássicos descritos por Menzies⁵, assim como a possibilidade de existirem critérios sugestivos de lesão melanocítica e de outro tipo de vasos distintos das telangiectasias arboriformes. Não obstante, mais estudos deverão ser feitos para reforçar estes achados.

BIBLIOGRAFIA

1. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnosis accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002; 3:159-65.
2. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sanchez-Negron FA, Slue B, Halpern AC, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:777-97.
3. Mogensen M, Jemec JB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg.* 2007; 33:1158-74.
4. Ulrich M, Stockfletch E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007; 157(Suppl):56-8.
5. Menzies S, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf A, McCarthy W, Katz B. Surface Microscopy of pigmented basal cell carcinoma: *Arch Dermatol.* 2000; 136:1012-6.
6. Altamura D, Menzies S, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer P, Sera F. Dermoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis: *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:67-75.
7. Ferrari A, De Angelis L, Peris K. Unusual clinical and dermoscopic features in two cases of pigmented basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:1087-9.
8. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg.* 2006; 32:423-5.
9. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic pattern of pigmented basal cell carcinoma, blue-white variant. *Dermatol Surg.* 2006; 32:569-70.
10. Rossiello L, Zalaudek I, Cabo H, Ferrara G, Gabriel C, Argenziano G. Dermoscopic-pathologic correlation in an unusual case of pigmented basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2006; 32:1509-12.
11. Zalaudek I, Ferrara G, Broganelli P, Moscarella E, Mordente I, Giacomel J, et al. Dermoscopy patterns of fibroepithelioma of Pinkus. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 1318-21.
12. Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2005; 31:1710-3.
13. Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A. Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2008; 47(10):1015-8.

TUMORES SUDORÍPAROS – REVISÃO DE 10 ANOS

Pedro Andrade¹, José Pedro Reis², Oscar Tellechea³

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

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

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia / Consultant Chief, Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: Os Tumores Sudoríparos (TS) constituem um conjunto heterogêneo de neoplasias epiteliais raras que podem colocar problemas de diagnóstico diferencial com outras neoplasias cutâneas mais frequentes.

Material e métodos: Realizámos este trabalho com vista à caracterização epidemiológica da população portadora de TS de natureza benigna e maligna, diagnosticados com base na avaliação histológica de biopsias incisionais e excisionais realizadas num período de 10 anos (entre 1999 e 2008) no Serviço de Dermatologia dos HUC, excluindo todas as recidivas e/ou persistências de neoplasias previamente diagnosticadas. Foi avaliada a idade e sexo dos doentes, diagnóstico clínico inicial, tipo de neoplasia e sua localização.

Resultados: Foram diagnosticados 153 TS naquele período, 92,2% dos quais de natureza benigna. O hidrocistoma foi o tumor benigno mais frequente (31,3%); dos tumores malignos, 50% eram porocarcinomas. Mais de metade de todos os tumores localizava-se na cabeça, e cerca de 25% nos membros inferiores, com particular predomínio de poromas nesta última localização. Observou-se predominância geral do sexo feminino (58,8%). De uma forma geral, houve concordância entre diagnóstico clínico e histológico em apenas 24,8% dos casos. Nos casos discordantes, a hipótese clínica de carcinoma basocelular foi a mais comum (19,6%).

Conclusões: Os TS são entidades dificilmente reconhecíveis na prática clínica; o seu diagnóstico é, na maioria dos casos, histológico, e frequentemente difícil. Sendo patologias raras, o conhecimento da sua epidemiologia é fundamental para uma abordagem adequada.

PALAVRAS-CHAVE – Tumores Anexiais; Neoplasias das Glândulas Sudoríparas; Hidrocistoma; Poroma; Porocarcinoma.

SWEAT GLAND TUMOURS – A 10-YEARS REVIEW

ABSTRACT – Introduction: The sweat gland tumours (SGT) are rare and form a heterogeneous group of epithelial neoplasms which are often misdiagnosed.

Material and methods: The authors performed an epidemiologic characterization concerning all the patients diagnosed with both benign and malignant SGT, according to the histopathologic analysis of all incisional and excisional skin biopsies performed between 1999 and 2008 in a Department of Dermatology. Biopsies showing persistence and/or recurrence of previously diagnosed neoplasms were excluded. All patients were characterized by age, sex, clinical diagnosis and type and location of the neoplasm.

Results: During that period 153 SGT were diagnosed; of those, 92,2% were benign tumours. Hidrocystoma was clearly the most common benign SGT (31.3%), while porocarcinoma was the most frequent malignant neoplasm (50%). Most SGT were localized in the head and nearly 25% in the lower limbs, the latter being for the most part poromas. Most of the patients were female (58,8%). Concordance between clinical and histological diagnosis was observed in only 24,8% of all cases – basal cell carcinoma was the most frequent clinical diagnosis among discordant cases (19,6%).

Conclusions: Clinical diagnosis of most SGT is often challenging; histological analysis is usually required for definitive diagnosis and may be troublesome. As rare tumours, a clear perception of their epidemiology is crucial for an adequate approach.

KEY-WORDS – Sweat Gland Neoplasms; Hidrocystoma; Eccrine Porocarcinoma; Poroma; Skin Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo Original

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

INTRODUÇÃO

Os tumores sudoríparos (TS) são entidades raras. As suas grandes heterogeneidades clínica e, sobretudo, histopatológica têm motivado inúmeras propostas de classificação ao longo da história da Dermatologia, envolvidas em permanente controvérsia perante a enorme variabilidade das lesões e a consequente dificuldade diagnóstica. De facto, a origem destas neoplasias não está totalmente esclarecida, e as classificações clássicas baseadas na diferenciação apócrina ou écrina parecem, à luz dos mais recentes avanços tecnológicos, estabelecer divisões imprecisas entre os vários tumores. A coexistência destas neoplasias com outras de naturezas diferentes em lesões tumorais ou hamartomas mistas, assim como a dificuldade frequente de diferenciação das formas benignas e malignas de tumores da mesma linhagem são factores adicionais de discordância no processo de classificação. Por fim, as diferentes nomenclaturas existentes para a mesma entidade, resultantes dos inúmeros processos de classificação, são um entrave para a harmonização de conceitos e para a obtenção de consenso. O presente estudo foi realizado com vista à caracterização epidemiológica dos doentes portadores de TS no Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva de todos os TS benignos e malignos diagnosticados por avaliação histopatológica de todas as biopsias incisionais e excisionais realizadas no Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE durante o período de dez anos compreendido entre 1999 e 2008. Foram excluídas todas as análises histológicas evidenciando persistência ou recidiva de TS previamente diagnosticados.

Todos os doentes avaliados foram classificados com base nas variáveis idade, sexo, localização e tipo da neoplasia, e o diagnóstico clínico inicial.

Em relação à localização da neoplasia, foram consideradas nove áreas de referência: face, couro cabeludo, região cervical, tórax/dorso, abdómen/região lombar, pélvis, períneo/área genital, membros superiores e membros inferiores. A nível da face foram individualizadas oito áreas topográficas para efeitos descritivos e comparativos, em particular fronte, nariz, região malar, região geniana/pré-auricular, região mandibular, região periorbitária, lábio superior e lábio inferior. Da mesma forma, nos membros foram também considerados os respectivos segmentos proximal, médio e distal, correspondendo no membro superior a ombro/braço, cotovelo/antebraço, e mão/punho e, no membro inferior a coxa, joelho/perna, e tornozelo/pé.

A análise estatística dos dados foi realizada através do software SPSS® versão 19.0, utilizando os testes χ^2 (chi quadrado) e exacto de Fisher. As relações entre as variáveis foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período de 10 anos considerado, foi diagnosticado no Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE um total de 153 TS. Destes, 141 (92,2%) correspondiam a tumores benignos e 12(7,8%) a tumores malignos (Quadro 1). Dos primeiros, os mais frequentes foram os hidrocistomas ($n=48$, 34,1%) e os poromas ($n=38$, 27,0%), seguidos pelos siringomas ($n=16$, 11,3%), siringocistadenomas papilíferos ($n=10$, 7,1%), hidradenomas ($n=9$, 6,4%), siringomas condróides/tumores mistos ($n=8$, 5,7%), cilindromas ($n=5$, 3,5%), siringofibroadenomas ($n=4$, 2,8%), espiroadenomas ($n=2$, 1,4%) e adenoma papilífero ($n=1$, 0,7%). Dos tumores malignos, metade dos casos foram porocarcinomas

Quadro 1 - Distribuição dos tumores sudoríparos (TS) por idade, sexo e área topográfica e por diagnóstico clínico evocado

	Hidroc		Poroma		Siringoma		SCAP		Hidrad		SC/TM		Cilindr		SFA		Espirad		AP		TS benignos		Poroc		OTM		TS malignos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	48	31,3 ¹ 34,1 ²	38	24,8 ¹ 27,0 ²	16	10,5 ¹ 11,3 ²	10	6,5 ¹ 7,1 ²	9	5,9 ¹ 6,4 ²	8	5,2 ¹ 5,7 ²	5	3,3 ¹ 3,5 ²	4	2,6 ¹ 2,8 ²	2	1,3 ¹ 1,4 ²	1	0,7 ¹ 0,7 ²	141	92,2 ¹ 100,0 ²	6	3,9 ¹ 50,0 ³	6	3,9 ¹ 50,0 ³	12	7,8 ¹ 100,0 ³	153	100,0 ¹ -
SEXO																														
Masculino	16	33,3	22	57,9	4	25,0	2	20,0	2	22,2	7	87,5	1	20,0	3	75,0	2	100,0	0	0,0	59	41,8	1	17,0	3	50,0	4	33,3	63	41,2
Feminino	32	66,7	16	42,1	12	75,0	8	80,0	7	77,8	1	12,5	4	80,0	1	25,0	0	0,0	1	100,0	82	58,2	5	83,0	3	50,0	8	66,7	90	58,8
IDADE (anos)																														
0<10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
11<20	0	0,0	0	0,0	2	12,5	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	1,9
21<30	0	0,0	3	7,9	3	18,8	1	10,0	3	33,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	6,5
31<40	3	6,3	4	10,5	1	6,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	5,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	5,2
41<50	5	10,4	8	21,0	3	18,8	1	10,0	1	11,1	2	25,0	0	0,0	1	25,0	1	50,0	0	0,0	22	15,6	0	0,0	1	16,7	1	8,3	23	15,0
51<60	14	29,2	5	13,2	3	18,8	1	10,0	2	22,2	2	25,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	28	19,9	0	0,0	1	16,7	1	8,3	29	19,0
61<70	12	25,0	5	13,2	1	6,2	5	50,0	1	11,1	0	0,0	1	20,0	1	25,0	1	50,0	0	0,0	27	19,1	0	0,0	2	33,2	2	16,8	29	19,0
71<80	11	22,8	7	18,4	2	12,5	1	10,0	0	0,0	0	0,0	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	23	16,3	3	50,0	1	16,7	4	33,3	27	17,6
81<90	3	6,3	4	10,5	0	0,0	0	0,0	2	22,2	4	50,0	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15	10,6	3	50,0	1	16,7	4	33,3	19	12,4
>91	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Não especificada	0	0,0	2	5,3	1	6,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,0
LOCALIZAÇÃO																														
FACE	41	85,4	0	0,0	4	25,0	3	30,0	3	33,3	7	87,5	5	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	63	44,7	0	0,0	3	50,0	3	25,0	66	43,1
Região periorbitária	24	58,5	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	25	39,7	0	0,0	1	33,3	1	33,3	26	40,0
Região malar	5	12,2	0	0,0	2	50,0	0	0,0	1	33,3	1	14,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	14,3	0	0,0	2	66,7	2	66,7	10	15,4
Região geniana / pré-auricular	3	7,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	28,5	4	80,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	14,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	13,8
Nariz	4	9,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	42,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	11,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	10,8
Fronte	2	4,9	0	0,0	0	0,0	1	33,3	1	33,4	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	7,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	7,7
Região mandibular	2	4,9	0	0,0	1	25,0	1	33,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	6,1
Lábio inferior	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,1
Lábio superior	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	33,3	0	0,0	1	14,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,1
Couro cabeludo	2	4,2	1	2,6	0	0,0	5	50,0	4	44,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	13	9,2	0	0,0	1	16,7	1	8,3	14	9,2
Região cervical	1	2,0	2	5,3	4	25,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	5,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	5,2
Tórax / Dorso	2	4,2	1	2,6	1	6,3	0	0,0	1	11,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	6	4,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,9
Abdômen / Região lombar	0	0,0	1	2,6	2	12,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,1	1	16,7	0	0,0	1	8,3	4	2,7
Pélvis	0	0,0	0	0,0	1	6,3	0	0,0	1	11,1	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,0
Períneo e genitais	0	0,0	0	0,0	1	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Membro superior	0	0,0	3	8,0	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	6	4,3	1	16,7	0	0,0	1	8,3	7	4,6
Braço / ombro	0	0,0	1	33,3	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6
Antebraço / cotovelo	0	0,0	1	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
Mão/punho	0	0,0	1	33,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	3	50,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0	4	57,1
Membro inferior	2	4,2	29	76,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	50,0	1	50,0	0	0,0	34	24,1	4	66,6	1	16,7	5	41,8	39	25,5		
Coxa	0	0,0	2	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	25,0	2	5,9	0	0,0	1	100,0	1	20,0	3	7,7
Perna / joelho	2	100,0	6	20,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	100,0	0	0,0	10	29,4	2	50,0	0	0,0	2	40,0	12	30,8		
Pé / tornozelo	0	0,0	21	72,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	22	64,7	2	50,0	0	0,0	2	40,0	24	61,5		
Não especificada	0	0,0	1	2,6	2	12,5	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	2,8	0	0,0	1	16,6	1	8,3	5	3,2
DIAGNÓSTICO CLÍNICO																														
Concordante com histologia	23	47,8	6	15,8	5	31,2	0	0,0	1	11,1	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	36	25,5	2	33,3	0	0,0	2	16,7	38	24,8
Carcinoma basocelular	13	27,1	0	0,0	1	6,3	3	30,0	3	33,4	5	62,5	4	80,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	29	20,6	0	0,0	1	16,7	1	8,3	30	19,6
Carcinoma espinhoacelular	0	0,0	7	18,4	2	12,5	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	75,0	0	0,0	0	0,0	13	9,2	3	50,0	2	33,3	5	41,7	18	11,8
Granuloma piogénico	0	0,0	7	18,4	0	0,0	0	0,0	1	11,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	5,7	1	16,7	2	33,3	3	25,0	11	7,1
Fibroma	0	0,0	8	21,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	10	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	6,5
Quisto epidérmico / triquilemico	4	8,3	1	2,6	0	0,0	1	1																						

Artigo Original

(n=6) sendo os restantes correspondentes a espirodermocarino (n=1), carcinoma anexial microquístico (n=1), carcinoma mucinoso (n=1), carcinoma éctrico ductal (n=1), adenocarcinoma apócrino (n=1) e outro de natureza não especificada (n=1).

De todos os doentes, 58,8% (n=90) eram do sexo feminino e 41,2% (n=63) do sexo masculino, mantendo-se o predomínio do sexo feminino quando consideradas as subpopulações de tumores benignos (58,2%) e malignos (66,7%).

A idade média da população global foi de 59,5 anos ($\pm 18,8$). Em particular, 0,7% dos doentes (n=1) tinham idades compreendidas entre 0 e 10 anos, 1,9% (n=3) entre 11 e 20 anos, 6,5% (n=10) entre 21 e 30 anos, 5,2% (n=8) entre 31 e 40 anos, 15,0% (n=23) entre 41 e 50 anos, 19,0% (n=29) entre 51 e 60 anos, 19,0% (n=29) entre 61 e 70 anos, 17,6% (n=27) entre 71 e 80 anos, 12,4% (n=19) entre 81 e 90 anos e 0,7% (n=1) mais de 91 anos. É de referir que em 2,0% (n=3) dos casos não foi possível determinar a idade dos doentes em causa.

Verificou-se que a idade média da subpopulação de tumores benignos foi sobreponível à da população geral ($58,3 \pm 18,8$ anos), ao passo que a da subpopulação de tumores malignos foi significativamente superior ($73,3 \pm 13,1$ anos). Comparando as distribuições etárias de ambas as subpopulações, verificou-se que 66,6% dos doentes com tumores malignos tinham idade igual ou superior a 71 anos, enquanto apenas 27,6% dos doentes com tumores benignos se encontravam na mesma faixa etária. Esta diferença é estatisticamente significativa, tendo sido encontrada associação relevante entre idades superiores a 60 e 70 anos e malignidade ($p=0,03$ e $p=0,008$, respectivamente).

Dividindo a população por sexos, verificou-se não haver diferença significativa entre as idades médias dos indivíduos do sexo masculino ($60,1 \pm 17,3$ anos) e feminino ($59,0 \pm 19,8$ anos).

De uma forma geral, a maioria dos TS localizaram-se na face (n=66, 43,1% – sendo 40% destes localizados na região periorbitária) e nos membros inferiores (n=39, 25,5% – sendo 61,5% destes localizados no pé ou tornozelo). Os restantes TS localizaram-se no couro cabeludo (n=14, 9,2%), região cervical (n=8, 5,2%), membro superior (n=7, 4,6%), tórax/dorso (n=6, 3,9%), abdómen/região lombar (n=4, 2,7%), pélvis (n=3, 2,0%) e períneo/área genital (n=1, 0,7%). Em 5 casos (3,2%) não foi possível determinar a localização da lesão.

Apenas em 24,8% dos casos (n=38) o diagnóstico clínico inicial foi concordante com o diagnóstico histopatológico. Nos restantes casos, as hipóteses clínicas

mais frequentemente colocadas foram as de carcinoma basocelular (n=30, 19,6%), carcinoma espinhocelular (n=18, 11,8%), granuloma piogénico (n=11, 7,1%), fibroma (n=10, 6,5%), quisto epidérmico/triquilémico (n=9, 5,9%), outro tumor anexial (n=8, 5,2%) e angioma (n=8, 5,2%), entre outros diagnósticos menos representativos.

DESCRIÇÃO DOS TUMORES SUDORÍPAROS BENIGNOS

Hidrocistoma

O hidrocistoma foi o TS benigno mais frequentemente diagnosticado (n=48, 34,1%). À semelhança da população global, verificou-se predomínio de indivíduos de sexo feminino (n=32, 66,7%), sem significância estatística. A idade média destes doentes foi de $63,0 \pm 11,9$ anos.

A grande maioria das lesões estava localizada na face (n=41, 85,4%). Destas, 58,5% (n=24) eram periorbitárias, 12,2% (n=5) malares, 9,8% (n=4) nasais, 7,3% (n=3) genianas /pré-auriculares, 4,9% (n=2) mandibulares, 4,9% (n=2) frontais e 2,4% (n=1) eram localizadas no lábio superior. As restantes lesões foram identificadas no couro cabeludo (4,2%, n=2), tórax/dorso (4,2%, n=2), membro inferior (4,2%, n=2) e região cervical (2,0%, n=1). A face e os membros inferiores foram as únicas localizações topográficas associadas de forma estatisticamente significativa aos hidrocistomas ($p < 0,001$).

De todos os TS, os hidrocistomas foram aqueles em que se verificou maior nível de concordância entre a hipótese de diagnóstico clínica e o diagnóstico histológico (47,8%, n=23). Nos casos discordantes, o carcinoma basocelular foi a hipótese clínica mais considerada (27,1%, n=13), tendo sido também evocados os diagnósticos de quisto epidérmico (8,3%, n=4), angioma (4,2%, n=2), queratose seborreica (2,1%, n=1), melanoma maligno (2,1%, n=1), hiperplasia sebácea (2,1%, n=1) e outro tumor anexial (2,1%, n=1).

Poroma

Foram identificados 38 poromas, correspondendo assim ao TS benigno mais frequente da nossa série (27,0%), após o hidrocistoma. Ao contrário da população global, o sexo masculino foi predominante (57,9%, n=22) de forma estatisticamente significativa em relação à tendência observada na população total ($p=0,02$). A idade média destes doentes foi de $57,7 \pm 18,0$ anos.

Mais de três quartos das lesões (76,3%, n=29) foram identificadas a nível dos membros inferiores, em particular no seu segmento distal (n=21), mas também nos segmentos médio (n=6) e proximal (n=2). Os restantes poromas foram identificados a nível do membro superior (8,0%, n=3, todos nas mãos), na região cervical (5,3%, n=2), couro cabeludo (2,6%, n=1), tórax/dorso (2,6%, n=1) e abdómen/região lombar (2,6%, n=1). Em um caso (2,6%) não foi possível determinar a localização da lesão. A localização dos poromas nos membros inferiores foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), assim como a ausência de lesões faciais ($p < 0,001$).

Em apenas 6 casos (15,8%) o diagnóstico de poroma foi evocado clinicamente. Nos restantes, o diagnóstico clínico foi muito variável – fibroma (n=8, 21,1%), granuloma piogénico (n=7, 18,4%), carcinoma espinhoceular (n=7, 18,4%), angioma (n=5, 13,2%) e queratose seborreica (n=2, 5,3%), entre outros.

Siringoma

Os siringomas (n=16) representaram 10,5% de todos os TS, e 11,3% dos TS benignos. A idade média destes doentes foi significativamente mais baixa que a da população geral ($44,8 \pm 18,8$ anos). Três quartos (n=12) dos siringomas ocorreram em doentes do sexo feminino ($p > 0,05$). Ao contrário dos hidrocistomas, observou-se uma distribuição topográfica mais heterogénea, sendo 25% das lesões (n=4) localizadas na face (50% das quais malares), 25% (n=4) na região cervical, 12,5% (n=2) no abdómen/região lombar, 6,3% (n=1) na pélvis, 6,3% (n=1) no tórax/dorso, 6,3% (n=1) no períneo/área genital e 6,3% (n=1) no membro superior. Não foi possível determinar a localização das lesões em 12,5% (n=2) dos casos. Apenas se demonstrou significância estatística para a associação entre siringomas e a região cervical ($p = 0,004$), tendo sido também estatisticamente significativa a ausência de lesões nos membros inferiores ($p = 0,01$). Na grande maioria dos casos (87,5%, n=14) as lesões eram múltiplas, sendo únicas em apenas 2 doentes. O diagnóstico clínico foi concordante com a histologia em 31,2% (n=5) dos casos. Nos restantes, foram colocadas as hipóteses clínicas de sarcoidose 18,7% (n=3) carcinoma espinhoceular (12,5%, n=2), outro TS (12,5%, n=2) e carcinoma basocelular (6,3%, n=1), entre outros.

Siringocistadenoma papilífero

Estas lesões (n=10) representaram 6,5% de todos os TS e 7,1% dos TS benignos. A idade média do grupo foi $53,1 \pm 22,0$ anos, com claro predomínio de indivíduos do sexo feminino (80%, n=8), embora sem significado

estatístico. Com a ressalva de não ter sido possível determinar a localização num caso único, todas as lesões se localizavam acima do plano clavicular: 50% (n=5) no couro cabeludo, 30% (n=3) na face e 10% (n=1) na região cervical. A associação entre os siringocistadenomas papilíferos e o couro cabeludo foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Em 70% dos casos (n=7), os siringocistadenomas papilíferos estavam associados a nevos organóides. Em nenhum dos casos houve suspeita clínica desta entidade – os diagnósticos clínicos colocados foram carcinoma basocelular (30%, n=3), outros TS (20%, n=2), carcinoma espinhoceular (10%, n=1), melanoma maligno (10%, n=1) e quisto epidérmico (10%, n=1), entre outros.

Hidradenoma

Os hidradenomas (n=9) representaram 5,9% de todos os TS e 6,4% dos TS benignos. À semelhança dos grupos anteriores, houve predomínio dos indivíduos do sexo feminino (77,8%, n=7), sem significância estatística, sendo a idade média do grupo de $50,9 \pm 25,0$ anos. A grande maioria das lesões localizou-se a nível da cabeça, sendo 33,3% (n=3) faciais e 44,5% (n=4) no couro cabeludo; as restantes localizavam-se no tórax/dorso (11,1%, n=1) e pélvis (11,1%, n=1). A relação entre hidradenomas e o couro cabeludo foi estatisticamente significativa ($p = 0,004$). Apenas se observou concordância de diagnóstico clínico e histológico em 11,1% dos casos (n=1), tendo sido, nos restantes, consideradas as hipóteses clínicas de carcinoma basocelular (33,4%, n=3), outro TS (22,2%, n=2), granuloma piogénico (11,1%, n=1), granuloma de corpo estranho (11,1%, n=1) e quisto epidérmico (11,1%, n=1).

Siringoma condróide / Tumor misto

Estes tumores (n=8) representaram 5,2% de todos os TS e 5,7% dos TS benignos. A idade média à data de diagnóstico foi de $67,6 \pm 20,3$ anos, e ao contrário dos grupos descritos previamente, houve predomínio marcado dos indivíduos do sexo masculino (87,5%, n=7), com significância estatística ($p = 0,008$) em relação à população global. Praticamente todas as lesões estavam localizadas na face (87,5%, n=7), particularmente a nível do nariz (n=3), tendo sido demonstrada significância estatística para esta associação ($p = 0,01$); a lesão restante (12,5%, n=1) foi identificada a nível dos membros superiores. Em nenhum caso foi considerada a hipótese clínica de siringoma condróide ou de outro TS; em 62,5% dos casos (n=5) o diagnóstico clínico foi de carcinoma basocelular, em 25% (n=2) de quisto epidérmico e nos restantes 12,5% (n=1) de fibroma.

Artigo Original

Cilindroma

Os cilindromas ($n=5$) representaram 3,3% de todos os TS e 3,5% dos TS benignos. A idade média do grupo foi de $74,6 \pm 9,4$ anos, sendo de realçar que não foi identificado nenhum caso em indivíduos com idade inferior a 60 anos. Oitenta por cento dos casos correspondiam a doentes do sexo feminino, sem significância estatística. Todas as lesões estavam localizadas na face, sendo 80% ($n=4$) genianas/pré-auriculares e 20% ($n=1$) frontais. Em todos os casos, os cilindromas foram identificados como lesões únicas. A associação entre este tipo de tumor e a face foi estatisticamente significativa ($p=0,01$). O diagnóstico clínico de cilindroma foi considerado em apenas um caso (20%), sendo todos os restantes (80%, $n=4$) interpretados clinicamente como carcinomas basocelulares.

Siringofibroadenoma

Estas neoplasias benignas ($n=4$) representaram 2,6% dos TS e 2,8% de todos os TS benignos. A idade média do grupo foi de $68,0 \pm 21,0$ anos. Três dos quatro doentes eram do sexo masculino, no entanto este predomínio não foi estatisticamente significativo. Todas as lesões foram identificadas nos membros inferiores, à excepção de uma nos membros superiores. Nenhuma das localizações topográficas se associou de forma estatisticamente significativa a este tipo de tumor. Em 75% dos casos foi considerado diagnóstico clínico de carcinoma espinhocelular, e, em 25%, de fibroma.

Outros tumores benignos

Os espiadenomas ($n=2$) foram diagnosticados em doentes do sexo masculino, com idades de 42 e 69 anos, a nível do membro inferior e couro cabeludo, em lesões identificadas clinicamente como granuloma de corpo estranho e angioma.

O adenoma papilífero foi identificado num doente do sexo masculino, de 7 anos, a nível do dorso, com diagnóstico clínico de molusco contagioso.

DESCRIÇÃO DOS TUMORES SUDORÍPAROS MALIGNOS

Porocarcinoma

Os porocarcinomas representaram metade de todos os TS malignos ($n=6$) e 3,9% de todos os TS. À excepção de um caso, todos foram diagnosticados em doentes do sexo masculino ($p>0,05$). A idade média do grupo foi de $82,0 \pm 5,7$ anos. Dois terços ($n=4$) dos porocarcinomas foram identificados nos membros inferiores

($p=0,03$), metade dos quais nos seus segmentos distais; os restantes localizavam-se no segmento distal dos membros superiores e no flanco. A ausência de lesões faciais foi estatisticamente significativa ($p=0,04$). O diagnóstico clínico foi correcto em 33,3% dos casos ($n=2$); nos restantes, as lesões foram clinicamente interpretadas como carcinoma espinhocelular ($n=3$) e granuloma piogénico ($n=1$).

Outros TS malignos

Os restantes TS malignos (espiadenocarcinoma, carcinoma anexial microquístico, carcinoma mucinoso, carcinoma écrino ductal, adenocarcinoma apócrino e outro de natureza não especificada) corresponderam, no seu conjunto, a 3,9% do total de TS. Todos estes tumores foram diagnosticados em doentes do sexo masculino à excepção do espiadenocarcinoma e do carcinoma mucinoso. As idades variaram entre 49 e 81 anos, sendo que o carcinoma anexial microquístico e o carcinoma écrino ductal foram os tumores malignos diagnosticados em doentes mais jovens (49 e 51 anos, respectivamente). O diagnóstico clínico correcto não foi aplicado em nenhum dos casos, tendo as lesões sido interpretadas como carcinomas espinho ou basocelulares, granulomas piogénicos ou TS benignos na avaliação inicial.

DISCUSSÃO

A caracterização e classificação dos TS tem sido, nas últimas décadas, um tema controverso e alvo de inúmeras modificações¹. A existência de uma grande variabilidade clínica e histológica intrínseca a cada uma das entidades patológicas convencionais torna, desde logo, difícil a definição de critérios de identificação específicos e a individualização de cada neoplasia num espectro complexo de apresentações^{2,3}. O facto de serem, por norma, tumores raros (ou, quando frequentes, raramente biopsados, como é o caso dos hidrocistomas) é também um factor limitante ao estabelecimento de critérios de caracterização consensuais. Por outro lado, as diferentes origens possíveis na estrutura complexa da glândula sudorípara, bem como em diferentes tipos de glândula sudorípara, tornam as tentativas de classificação em tarefas complexas e facilmente controversas². A diferenciação das glândulas sudoríparas em écrinas e apócrinas, critério-base da classificação clássica dos TS, tem sido amplamente debatida nos últimos anos, sendo actualmente considerados quatro tipos aparentemente distintos de glândulas sudoríparas: écrinas, apócrinas,

apoócrinas e “mammary-like”, diferenciáveis pelas suas características topográficas, histológicas e imunohistoquímicas². Ainda assim, tumores classicamente considerados como apócrinos parecem, em alguns casos, evidenciar características sugestivas de origem écrina (e vice-versa) ou mista². A complexidade da classificação destes tumores é ainda agravada pela difícil diferenciação entre as diferentes formas benignas e as correspondentes formas malignas²⁻⁴, baseada frequentemente em critérios arquiteturais de valorização muitas vezes subjectiva. Por fim, a existência de diferentes nomenclaturas para a designação da mesma entidade clínica constitui um problema adicional², contribuindo para uma maior dificuldade na categorização das diferentes lesões identificadas.

Não havendo consenso na classificação, e tratando-se de tumores pouco frequentes, a interpretação dos poucos estudos epidemiológicos existentes pode facilmente tornar-se falaciosa. Por outro lado, uma grande fracção dos diagnósticos de TS consiste em verdadeiros achados histológicos, surgindo na sequência da avaliação histológica de biopsias ou excisões motivadas por diagnósticos clínicos distintos. Da mesma forma, lesões muito sugestivas de TS benignos, ou sem aspecto clínico suspeito, muitas vezes múltiplas (como são, por exemplo, os siringomas) são raramente analisados, constituindo um viés aplicável a todos os estudos epidemiológicos baseados exclusivamente em peças histológicas, e igualmente aplicável ao presente trabalho.

Na população estudada, os indivíduos do sexo feminino foram predominantes na generalidade dos grupos histológicos considerados, à excepção dos poromas, siringomas condróides, espiradenomas e siringofibroadenomas, embora apenas nos dois primeiros casos com significância estatística. Os tumores malignos foram por sua vez mais frequentes nos indivíduos idosos, como esperado⁵. Não foi realizada avaliação do valor estatístico da relação entre os diferentes tipos histológicos de TS benignos e a idade dos doentes, já que o diagnóstico da grande maioria das lesões benignas identificadas foi realizado com base na suspeita clínica de carcinoma basocelular, e, portanto, realizado, por norma, em doentes com idade superior a 40 anos. Uma eventual relação com as faixas etárias mais avançadas avançada seria de esperar na generalidade dos tipos histológicos, embora de difícil valorização atendendo ao contexto clínico.

Embora considerados infrequentes⁶, os hidrocistomas foram os TS mais comumente identificados na presente série. A apresentação clínica habitual, enquanto pápula única da face, muitas vezes com superfície brilhante⁷,

pseudoquística ou pigmentada^{8,9}, coloca frequentemente problemas de diagnóstico clínico diferencial com o carcinoma basocelular ou com lesões melanocíticas¹⁰, o que motiva a realização de biopsia para estudo histológico, parecendo-nos ser esta a razão de uma tão elevada frequência deste tipo de TS na presente série. De acordo com a literatura^{6,7}, foram mais frequentes no sexo feminino, com envolvimento preferencial e estatisticamente significativo da face, em particular das regiões periorbitárias^{6,7,10}, localização habitual deste tipo de lesão. É de realçar a frequência estatisticamente importante de hidrocistomas identificados nos membros inferiores – que apesar de constituir localização rara, tem sido reportada em estudos anteriores¹¹.

Os poromas representaram o segundo grupo de TS mais frequente¹². A sua habitual apresentação como lesões nodulares únicas das extremidades distais dos membros em adultos, frequentemente erosivas/ulceradas e hemorrágicas², torna o diagnóstico diferencial particularmente difícil com entidades como carcinoma espinhocelular ou melanoma maligno acrómico¹³, situação que poderá justificar o elevado número de avaliações histológicas realizadas identificando esta neoplasia sudorípara. A diferenciação entre poroma e porocarcinoma é frequentemente difícil em termos clínicos e histopatológicos², sendo que uma biópsia incisional compatível com poroma deverá ser complementada sempre com a observação histológica da peça de excisão total da lesão para confirmação da natureza benigna da lesão^{14,15}. No presente estudo foi confirmada a bem estabelecida relação com as extremidades distais dos membros inferiores². É de realçar também a inexistência de lesões na face, com valor estatístico – esta situação parece reflectir a raridade de ocorrência de poromas neta localização¹⁶⁻¹⁹. Nos porocarcinomas, estas associações, apesar de estatisticamente significativas, não foram tão representativas, situação que está de acordo com a literatura, já que várias outras localizações têm sido frequentemente reportadas, incluindo a face^{5,15,20-22}. A associação observada entre poromas e o sexo masculino contrasta com o predomínio usual de doentes do sexo feminino observado nos casos de porocarcinoma^{5,22,23}. O porocarcinoma foi claramente o TS maligno mais frequente, corroborando os resultados de estudos similares²⁴.

Os siringomas são TS que, à semelhança da população estudada, surgem habitualmente na face e pescoço dos indivíduos de sexo feminino, sendo particularmente frequentes na região periorbitária². Apesar da sua raridade, a elevada frequência relativa desta neoplasia no contexto dos tumores anexiais, particularmente

Artigo Original

naquelas localizações, foi verificada em vários outros estudos^{25,26}. Apesar de não ter sido verificada significância estatística, o predomínio do sexo feminino e de indivíduos de idades mais jovens é também reprodutível²⁷. Quando múltiplas, estas lesões anexiais benignas podem ser clinicamente confundidas com outras entidades, em particular a sarcoidose²⁸.

Os hidradenomas e os siringocistadenomas papilíferos foram também identificados como patologias frequentes no contexto dos TS¹². De acordo com os dados da literatura, todos os casos de siringocistadenoma papilífero foram identificados na cabeça e pescoço^{2,29,30}. Esta foi também a localização preferencial para os siringomas condróides identificados, sobretudo em doentes do sexo masculino, tendo estas associações um paralelismo com estudos prévios^{2,31,32}. A identificação de siringomas condróides nos membros não é surpreendente, apesar de muito rara³³, devendo nestes casos ser considerado de forma particular o diagnóstico diferencial com a sua variante maligna^{34,35}.

Finalmente, é de realçar a grande dificuldade de diagnóstico clínico observada na generalidade dos TS, particularmente nas suas formas benignas, facto decorrente da inespecificidade e heterogeneidade das apresentações clínicas, simulando outras entidades mais frequentes. O carcinoma basocelular foi, na generalidade dos casos, o diagnóstico clínico colocado, como descrito em diversos estudos prévios congéneres^{36,37}. No caso particular do poroma, o diagnóstico diferencial com o carcinoma basocelular habitualmente não se coloca, atendendo às suas localizações divergentes, sendo neste caso o carcinoma espinhocelular a entidade clínica com que é frequentemente confundido¹³.

CONCLUSÕES

Os TS são entidades raras e dificilmente reconhecíveis na prática clínica. O seu diagnóstico, baseado na análise histopatológica, é frequentemente um desafio, colocando problemas importantes de diagnóstico diferencial, classificação e prognóstico. O presente estudo confirma essencialmente a maioria dos dados relativos à caracterização epidemiológica deste grupo de neoplasias.

BIBLIOGRAFIA

1. McCalmont TH. A call for logic in the classification of adnexal neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18(2):103-9.
2. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms - part 2: An approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol*. 2007; 60(2):145-59.
3. Rudolph P. Benign adnexal skin tumours. *Pathologie*. 2002; 23(1):71-8.
4. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Malignant adnexal neoplasms. *Mod Pathol*. 2006; 19 Suppl 2:S93-S126.
5. Poiares Baptista A, Tellechea O, Reis JP, Cunha MF, Figueiredo P. Eccrine porocarcinoma: a review of 24 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 1993; 120(1):107-15.
6. Rauso R, Tartaro G, Siniscalchi G, Colella G. Eccrine hidrocystoma: A neof ormation to be considered in differential diagnoses of facial swellings. *Minerva Stomatol*. 2009; 58(6):301-5.
7. Stone MS. Cysts. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. New York: Mosby Elsevier; 2008. P.1681-93.
8. Desjardins L. Benign pigmented lesions of the eyelids. *J Fr Ophtalmol*. 2005; 28(8):889-95.
9. Furuta M, Shields CL, Danzig CJ, Eagle RC Jr, Shields JA. Ultrasound biomicroscopy of eyelid eccrine hidrocystoma. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42(5):750-1.
10. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors: A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2009; 31(3):256-62.
11. Leshner JL Jr, Guill M. A tender blue cyst on the leg. Eccrine hidrocystoma. *Arch Dermatol*. 1988; 124(6):937-40.
12. Yaqoob N, Ahmad Z, Muzaffar S, Gill MS, Soomro IN, Hasan SH. Spectrum of cutaneous appendage tumors at Aga Khan University Hospital. *J Pak Med Assoc*. 2003;53(9):427-31
13. Avilés-Izquierdo JA, Velázquez-Tarjuelo D, Lecona-Echevarría M, Lázaro-Ochaita P. Dermoscopic features of eccrine poroma. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(2):133-6.
14. Brown CW Jr, Dy LC. Eccrine porocarcinoma. *Dermatol Ther*. 2008; 21(6):433-8.
15. Mulinari-Brenner FA, Mukai MM, Bastos CA, Filho EA, Santamaria JR, Neto JF. Eccrine porocarcinoma: Report of four cases and literature review. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(5):519-23.
16. LoBuono P, Kahn R, Kornblee LV. Eccrine poroma of the forehead. *Mt Sinai J Med*. 1977; 44(4):527-9.
17. Moore TO, Orman HL, Orman SK, Helm KF. Poromas of the head and neck. *J Am Acad Dermatol*.

- 2001; 44(1):48-52.
18. Vu PP, Whitehead KJ, Sullivan TJ. Eccrine poroma of the eyelid. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001; 29(4):253-5.
 19. Yamamoto T, Irifune A, Katayama I, Nishioka K. Calcification of eccrine poroma. *J Dermatol*. 1994; 21(12):979-81.
 20. Gerber PA, Schulte KW, Ruzicka T, Bruch-Gerharz D. Eccrine porocarcinoma of the head: an important differential diagnosis in the elderly patient. *Dermatology*. 2008; 216(3):229-33.
 21. Labbé D, Harbon S, Domp Martin A, Mandard JC, Leroy D, Compere JF. Malignant eccrine poroma. A propos of 2 facial sites. *Ann Chir Plast Esthet*. 1989; 34(2):146-52.
 22. Robson A, Greene J, Ansari N, Kim B, Seed PT, McKee PH et al. Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): A clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(6):710-20.
 23. Snow SN, Reizner GT. Eccrine porocarcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27(2 Pt 2):306-11.
 24. Urso C, Bondi R, Paglierani M, Salvadori A, Anichini C, Giannini A. Carcinomas of sweat glands: Report of 60 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125(4):498-505.
 25. Ozdal PC, Callejo SA, Codère F, Burnier MN Jr. Benign ocular adnexal tumours of apocrine, eccrine or hair follicle origin. *Can J Ophthalmol*. 2003; 38(5):357-63.
 26. Saha A, Das NK, Gharami RC, Chowdhury SN, Datta PK. A clinico-histopathological study of appendageal skin tumors, affecting head and neck region in patients attending the dermatology opd of a tertiary care centre in eastern India. *Indian J Dermatol*. 2011; 56(1):33-6.
 27. Lee JH, Chang JY, Lee KH. Syringoma: a clinicopathologic and immunohistologic study and results of treatment. *Yonsei Med J*. 2007; 48(1):35-40.
 28. Coelho S, Tellechea O, Reis JP, Machado A, Figueiredo A. Hidradenomas eruptivos de Jacquet e Darier – 2 casos clínicos. *Rev Soc Port Dermatol Veneorol*. 2006; 64(2): 249-53.
 29. Arias D, Castellano VM, Córdoba S, Miñano R, Martínez D, Borbujo JM. Atypical presentation of syringocystoadenoma papilliferum. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97(10):647-9.
 30. Yap FB, Lee BR, Baba R. Syringocystadenoma papilliferum in an unusual location beyond the head and neck region: A case report and review of literature. *Dermatol Online J*. 2010; 16(10):4.
 31. Constantinescu MB, Chan JB, Cassarino DS. Chondroid syringoma with tyrosine crystals: case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2010; 32(2):171-4.
 32. Villalón G, Monteagudo C, Martín JM, Ramón D, Alonso V, Jordá E. Chondroid syringoma: A clinical and histological review of eight cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97(9):573-7.
 33. Nemoto K, Kato N, Arino H. Chondroid syringoma of the hand. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2002; 36(6):379-81.
 34. Barnett MD, Wallack MK, Zuretti A, Mesia L, Emery RS, Berson AM. Recurrent malignant chondroid syringoma of the foot: A case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2000; 23(3):227-32.
 35. Terrill RQ, Groves RJ, Cohen MB. Two cases of chondroid syringoma of the hand. *J Hand Surg Am*. 1987; 12(6):1094-7.
 36. Fitzpatrick JE, Whalen EA. Basal cell carcinoma or not? Histological variants and mimics of the most common cutaneous malignancy. *Semin Cutan Med Surg*. 1999; 18(1):15-24.
 37. Sarabi K, Khachemoune A. Hidrocystomas - A brief review. *Med Gen Med*. 2006; 8(3):57.



Bayer HealthCare
Divisão INTENDIS



Advantan®
Aceponato de metilprednisolona



A Força Tranquila

LPT/IN.05.2011.0045

Nome do medicamento: Advantan.

Composição: 0,1% de aceponato de metilprednisolona.

Formas farmacêuticas: Creme, Pomada, Emulsão cutânea, Solução cutânea.

Indicações terapêuticas: Advantan Creme e Pomada: Dermatite atópica, (eczema endógeno, neurodermite), eczema de contacto, degenerativo, desidrótico, eczema vulgar, eczema infantil. Advantan Emulsão: Eczema exógeno agudo, ligeiro a moderado (dermatite de contacto alérgica, dermatite de contacto irritativa, eczema numular, eczema desidrótico, eczema vulgar) e eczema endógeno (dermatite atópica, neurodermite), eczema seborreico intensamente inflamado. Advantan, Solução: Tratamento de dermatoses inflamatórias e pruriginosas do couro cabeludo, por exemplo, dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermite), eczema seborreico, eczema de contacto, eczema numular, eczema vulgar.

Posologia e modo de administração: Advantan Creme e Pomada (geralmente, aplica-se a formulação de Advantan apropriada para a situação da pele uma vez por dia em camada fina sobre as áreas afectadas, espalhando suavemente. Em geral, a duração da utilização não deve exceder 12 semanas nos adultos e 4 semanas nas crianças), Advantan Emulsão (aplicação, em camada fina, uma vez por dia nas áreas afectadas, espalhando suavemente. Em geral, a duração do tratamento não deve exceder as 2 semanas nos adultos. No eczema seborreico intensamente inflamado, as áreas afectadas na face não devem ser tratadas mais do que 1 semana. Por princípio, a duração do tratamento em crianças deve ser reduzida ao mínimo. Não recomendada a utilização em crianças com menos de 4 meses devido a dados insuficientes de segurança. Se a pele se secar excessivamente durante um tratamento com Advantan Emulsão, dependendo do tipo individual de pele, recomenda-se uma terapêutica adjuvante neutra como emoliente), Advantan Solução (aplicação, em gotas, uma vez por dia nas áreas afectadas, esfregando levemente. Em geral, a duração do tratamento não deve exceder 4 semanas).

Contra-indicações: Creme, Pomada, Solução e Emulsão (processos tuberculosos ou sifilíticos na área a tratar; doenças virais (por exemplo: varicela, herpes zoster), rosécea, dermatite perioral e reacções cutâneas após a vacinação na área a tratar. Hipersensibilidade), Advantan Emulsão (não deve ser utilizado nos olhos ou em feridas abertas profundas. Crianças com menos de 4 meses de idade, devido à falta de experiência. Doenças bacterianas e micóticas da pele).

Advertências: Em zonas cutâneas infectadas por bactérias e/ou fungos é necessária, adicionalmente, uma terapêutica específica. Advantan não deve entrar em contacto com os olhos, feridas abertas e mucosas. Não se deve utilizar Advantan Emulsão em oclusão. A duração do uso deve ser tão breve quanto possível no tratamento de áreas muito extensas. Não se deve aplicar o Advantan Emulsão em zonas de intertrigo. Tal como os corticóides sistémicos, poderá também haver desenvolvimento de glaucoma pela utilização de corticóides locais. Infecções cutâneas locais podem ser potencializadas pelo uso de glucocorticóides tópicos. Uma avaliação cuidadosa do benefício/risco é necessária no caso de crianças entre os 4 meses e os 3 anos de idade. Tal como acontece com todos os outros glucocorticóides, a utilização não profissional pode encobrir a sintomatologia clínica. A aplicação extensiva de corticosteróides tópicos a áreas extensas do corpo ou por períodos de tempo prolongados, em particular sob oclusão, aumenta significativamente o risco de efeitos secundários. Creme: contém álcool cetosteárilico (pode causar reacções cutâneas locais) e butil-hidroxitolueno (pode causar reacções cutâneas locais ou irritação ocular e das membranas mucosas).

Efeitos indesejáveis: Creme, Pomada e Solução (prurido, ardor, eritema ou vesiculação podem ocorrer em casos isolados sob tratamento com Advantan. As seguintes reacções podem ocorrer quando forem aplicadas preparações tópicos contendo corticóides em grandes áreas do corpo (cerca de 10% ou mais) ou durante períodos de tempo prolongados (mais de 4 semanas): sintomas locais, tais como atrofia da pele, telangiectasia, estrias, alterações aceniformes da pele e efeitos sistémicos devido a absorção do corticóide); Emulsão (poderá ocorrer estoliação da pele, eczema, ardor, dor, prurido, pústulas, vesículas ou erosão no local de aplicação).

Data da revisão do texto: Creme e Pomada (Fevereiro 2010), Solução (Maio 2010) e Emulsão (Julho 2010). Medicamentos Sujuntos a Receita Médica. Creme, Pomada e Emulsão (regime de comparticipação: 37%); Solução (não comparticipado). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.

RETALHO DE AVANÇO MODIFICADO PARA RECONSTRUÇÃO DE DEFEITO NASOGENIANO

Inês Leite¹, Nuno Menezes², Rita Guedes¹, Eduarda Osório Ferreira³, Armando Baptista⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

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

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço, /Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Espinho, Portugal

RESUMO – A exérese cirúrgica é a terapêutica de primeira linha para as neoplasias malignas cutâneas. Pelas opções reconstrutivas necessárias para a preservação da funcionalidade e estética do nariz, a cirurgia de grandes tumores cutâneos desta área anatómica é frequentemente um desafio para o cirurgião.

Descrevemos um retalho geniano de avanço associado a um enxerto da pele redundante do sulco nasolabial, para encerramento de um defeito envolvendo duas unidades estéticas da face.

PALAVRAS-CHAVE – Retalho; Enxerto; Neoplasias da Pele.

MODIFIED MALAR ADVANCEMENT FLAP FOR A NASOGENIAN DEFECT RECONSTRUCTION

ABSTRACT – Surgery is the first-line treatment of skin cancer. Resections of large cutaneous tumours involving the nose are frequently challenging for the surgeon.

We describe a malar advancement flap with usage of its redundant skin as a graft for a large nose defect involving two facial aesthetic units.

KEY-WORDS – Reconstructive Surgical Procedures; Surgical Flaps; Skin Neoplasms; Skin Transplantation.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Inês Leite

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

Rua Conceição Fernandes

4434 Vila Nova de Gaia

E-mail: leitehome@sapo.pt

Dermatologia Cirúrgica

INTRODUÇÃO

As neoplasias cutâneas da face, nomeadamente da região nasogeniana, constituem uma grande parcela da cirurgia dermatológica.

Quando o defeito cirúrgico é de grandes dimensões e envolve duas unidades estéticas da face existem várias possibilidades de reconstrução. Descrevemos um retalho geniano de avanço, associado a um enxerto da pele redundante do sulco nasolabial, para encerramento de um defeito nasogeniano.

CASO CLÍNICO

Doente de 84 anos observada na consulta de Dermatologia por lesão tumoral com superfície crostosa, friável, hemorrágica, bordos definidos, com 3 x 2 cm, localizada na face lateral esquerda do nariz e região geniana homolateral, com mais de 3 anos de evolução (Fig. 1).

Foi utilizado um retalho geniano de avanço para reconstrução (Fig. 2). A pele do sulco nasolabial esquerdo foi excisada para permitir o movimento do retalho. Como o defeito era de grandes dimensões, foi decidido usar a pele redundante do sulco nasolabial como enxerto para reconstrução da porção nasal do defeito (Fig. 3).

Com esta técnica cirúrgica foi possível usar um retalho de avanço, para reconstruir a região geniana, e um enxerto de pele total, para reconstrução do nariz.

O exame histológico revelou um carcinoma basocelular com margens livres de neoplasia (Fig. 4).



Fig. 2 - Defeito após exérese da lesão.



Fig. 3 - Pós-operatório imediato.



Fig. 1 - Lesão tumoral com superfície crostosa, friável, hemorrágica, bordos definidos, com 3 x 2cm.

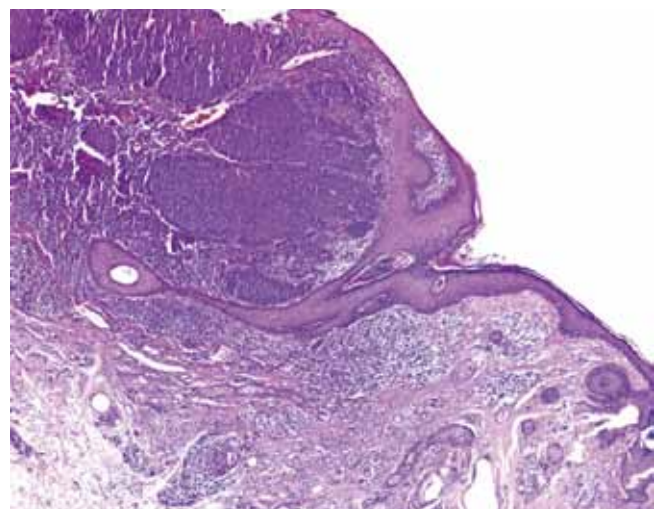


Fig. 4 - Histopatologia: Carcinoma basocelular.

Dermatologia Cirúrgica

Não se registaram complicações pós-operatórias e após 6 meses de follow-up não há evidência de recidiva. Do ponto de vista funcional e estético o resultado foi satisfatório (Fig. 5).

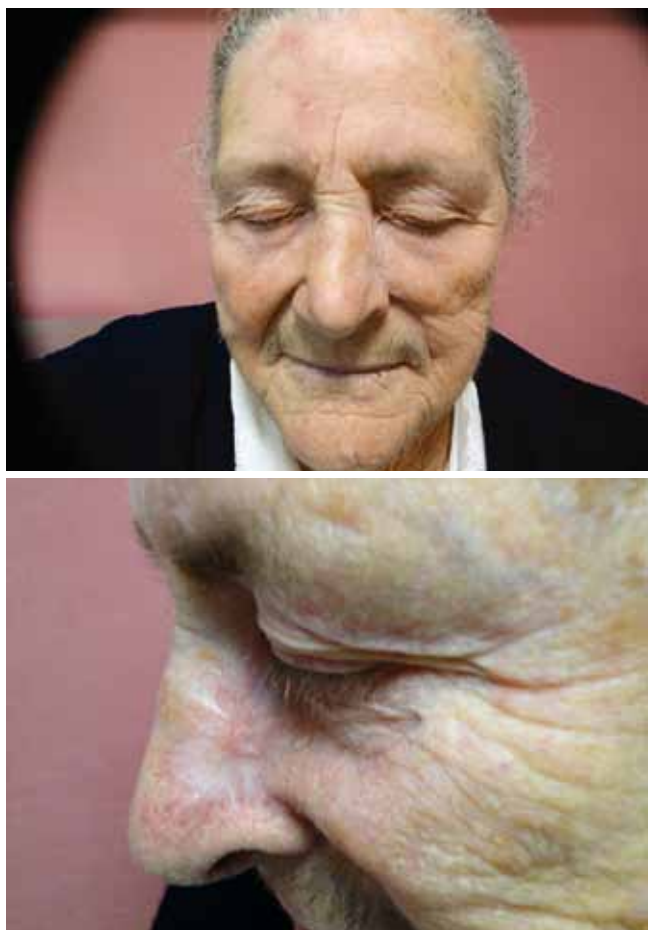


Fig. 5 - Resultados estético e funcional favoráveis 6 meses após cirurgia.

DISCUSSÃO

Os princípios de reconstrução nasal são: a conservação máxima do tecido nativo, a reconstrução do defeito e não da subunidade estética, mas tentando a sua máxima preservação, o recurso a procedimentos ablativos complementares e precaução nos fumadores. Os retalhos axiais são geralmente preferíveis e o objectivo estético final é o contorno perfeito¹.

As unidades estéticas major da face são: frontal, temporal, nasal, palpebral, geniana, labial superior e inferior, mentoniana e auricular².

As possibilidades de encerramento do defeito descrito neste caso clínico, envolvendo o nariz e a região geniana, eram essencialmente três: retalho de avanço + enxerto (realizado pelos autores), retalho paramediano frontal e enxerto de pele total.

O retalho paramediano frontal foi o método reconstrutivo mais utilizado numa revisão de 1334 casos de reconstrução de defeitos nasais. Na perspectiva de Rohrich *et al*, defeitos da face lateral do nariz com dimensões superiores a 2cm são geralmente encerrados por esta técnica¹. No nosso caso, a dimensão do defeito provavelmente impediria o encerramento directo da região frontal, com necessidade de recurso a outro retalho ou enxerto. Além disso, seriam necessários dois tempos cirúrgicos para a realização deste procedimento, com a necessidade de manter o retalho sobreposto na pirâmide nasal durante 2-3 semanas.

O enxerto de pele total é uma boa opção para encerramento de alguns defeitos faciais. Para que os resultados pós-operatórios de um enxerto sejam favoráveis, a pele dadora (geralmente periclavicular, pré-auricular ou retroauricular) deve ter características semelhantes à da pele receptora, nomeadamente na cor, textura, espessura, densidade pilosa e de glândulas sebáceas e exposição solar³. Silapunt *et al*⁴ estudaram a relação entre a área dadora e os resultados pós-operatórios em 54 enxertos realizados no nariz. O enxerto com recurso a pele redundante após realização de retalho local foi aquele em que se obteve melhores resultados, seguindo-se a concha auricular, pré-auricular, pós-auricular e face interna do braço.

A reconstrução descrita neste caso clínico permite a utilização de pele com características muito semelhantes (dado ser pele da face), com consequente optimização dos resultados pós-operatórios. Esta técnica cirúrgica permite ainda obter uma melhor transição entre as unidades/subunidades estéticas da face. As principais limitações são a obrigatoriedade de dispor de pele suficiente adjacente ao defeito e de viabilidade do leito da ferida para um enxerto de pele total⁵.

Este caso clínico pretende salientar a possibilidade de reconstrução de defeitos envolvendo duas unidades estéticas da face num único tempo cirúrgico, com anestesia local, utilizando pele com características semelhantes à pele da área receptora e com resultados estéticos e funcionais favoráveis.

Agradecimento

Os autores agradecem a colaboração do Exmo. Dr. Macedo Dias relativamente à imagem histológica.

Dermatologia Cirúrgica

REFERÊNCIAS

1. Rohrich RJ, Griffin JR, Ansari M, Beran SJ, Potter JK. Nasal Reconstruction - Beyond Aesthetic Subunits: A 15-Year Review of 1334 Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 1405-16.
2. Bologna, JL, Lorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2nd ed. New York: Mosby Elsevier; 2008.
3. Gloster HM, Cincinnati MD. The use of full-thickness skin grafts to repair nonperforating nasal defects. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:1041-50.
4. Silapunt S, Peterson SR, Alam M, Goldberg LH. Clinical Appearance of Full-Thickness Skin Grafts of the Nose. *Dermatol Surg.* 2005; 31:177-83.
5. Kaufman AJ. Adjacent-Tissue Skin Grafts for Reconstruction. *Dermatol Surg.* 2004; 30:1349-53.

UNHA EM PINÇA – CORRECÇÃO CIRÚRGICA PELA TÉCNICA DE ZOOK MODIFICADA

Ana Brinca¹, Neide Pereira¹, Ricardo Vieira², Américo Figueiredo³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

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

³Director de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra/
Head of Dermatology Department; Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – A unha em pinça caracteriza-se por uma exagerada curvatura transversal do prato ungueal que aumenta ao longo do seu eixo longitudinal, da extremidade proximal para a distal. É mais frequente nas unhas dos pés, podendo levar ao estreitamento do leito ungueal, geralmente acompanhado por dor e incapacidade funcional. Encontram-se descritas várias opções terapêuticas para correcção da unha em pinça, não existindo consenso quanto à melhor abordagem. A técnica de Zook diferencia-se de outras técnicas cirúrgicas, já que permite preservar a matriz e o tamanho da unha. No presente caso, a utilização desta técnica (modificada, pela associação de uma excisão fusiforme da prega ungueal lateral) mostrou-se uma abordagem segura e eficaz.

PALAVRAS-CHAVE – Unhas; Onicomiose; Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos.

PINCER NAIL – SURGICAL CORRECTION BY A MODIFIED ZOOK TECHNIQUE

ABSTRACT – Pincer nail is characterized by an exaggerated transverse curvature of the nail plate that increases distally along its longitudinal axis. It is more common in toenails. It can lead to narrowing of the nail bed, usually accompanied by pain and functional disability. Several treatment options are described for correction of pincer nail and there is no consensus on the best approach. Zook's technique differs from other surgical techniques, since it allows preserving the nail matrix and the size of the nail. In this case, using this technique (modified by the combination of a fusiform excision of the lateral nail fold) was a safe and effective approach.

KEY-WORDS – Nails; Onychomycosis; Reconstructive Surgical Procedures; Nails, Malformed.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Ana Brinca

Serviço de Dermatologia

Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel: 00351 239400420

Fax: 00351 239400490

E-mail: anabrinca@gmail.com

Dermatologia Cirúrgica

CASO CLÍNICO

Uma jovem de 32 anos é observada por unhas em pinça nos primeiros dedos de ambos os pés (Fig. 1), acompanhadas por dor exacerbada pelo uso de calçado e alguma incapacidade funcional na marcha. Associadamente apresentava discromia, onicólise e hiperqueratose ungueais sugestivas de onicomicose, para a qual já se encontrava medicada com terbinafina 250mg diários desde há um mês. Optou-se pela correcção cirúrgica de acordo com o método de Zook. Após anestesia loco-regional realizou-se avulsão da unha. Procedeu-se à criação de dois túneis subjacentes a cada uma das pregas ungueais laterais. Estes túneis iniciaram-se na polpa digital, no hiponíquio, e estenderam-se até à porção proximal da matriz (Fig. 2A). Colheu-se um enxerto dérmico com cerca de 2,5 cm² na prega inguinal homolateral e dividiu-se este enxerto em dois fragmentos idênticos (Fig. 2B), que foram posteriormente introduzidos em cada um dos túneis, de modo a nivelar a hipercurvatura do leito ungueal e da matriz. Adicionalmente, numa das pregas laterais,



Fig. 1 - Unha em pinça do hálux: hipercurvatura transversal do prato ungueal que aumenta ao longo do seu eixo longitudinal, da extremidade proximal para a distal.

por comprovar-se uma hipercurvatura demasiado marcada, optou-se por associar uma excisão fusiforme sem envolver a matriz (Fig. 2C). Como complicação, ocorreu infecção da ferida operatória, que cedeu à antibio-terapia e não comprometeu o resultado final. Ao fim de 12 meses de seguimento, observa-se crescimento normal do novo prato ungueal com boa aderência ao leito ungueal (Fig. 2D).



Fig. 2 - A: criação de um túnel a partir do hiponíquio até à matriz ungueal; B: enxerto dérmico dividido em dois fragmentos idênticos; C: excisão fusiforme da prega ungueal lateral; D: resultado final aos 12 meses com crescimento normal do prato ungueal.

COMENTÁRIOS

A unha em pinça caracteriza-se por uma exagerada curvatura transversal do prato ungueal que aumenta ao longo do seu eixo longitudinal, da extremidade proximal para a distal¹⁻³. As causas podem ser hereditárias ou adquiridas. As hereditárias, aparentemente com padrão de transmissão autossómico recessivo⁴, afectam simetricamente os pratos ungueais e geralmente outros familiares apresentam alterações semelhantes. As formas adquiridas de unha em pinça tendem a afectar os pratos ungueais de forma assimétrica e podem

Dermatologia Cirúrgica

ter diversas etiologias: osteoartrose da articulação interfalângica distal, psoríase, exostose subungueal, onicomíose e tumores do aparelho ungueal (como quistos epidermóides ou pseudoquistos mucóides).

Desde a primeira descrição de unha em pinça por *Cornelius* e *Shelley* em 1968⁵, várias opções terapêuticas têm sido descritas para o seu tratamento, não existindo consenso na melhor abordagem terapêutica. Vários métodos conservativos foram descritos⁶ com diminuição das queixas álgicas, mas com elevada taxa de recorrência. Os primeiros métodos cirúrgicos consistiram na avulsão do prato ungueal (*Cornelius* e *Shelley*⁵) que resultava em alívio das dores mas com crescimento do novo prato ungueal deformado. Mais tarde, a avulsão cirúrgica foi complementada pela destruição da matriz ungueal por electrocauterização (*Baran*⁷), com resolução sintomática mas sem crescimento de novo prato ungueal. Em 1979 as primeiras tentativas em conservar o prato ungueal foram descritas por *Suzuki*⁸; após a avulsão do prato ungueal, uma incisão longitudinal mediana era realizada no leito ungueal, permitindo aos tecidos um crescimento medial e lateral, criando um defeito triangular que mais tarde era coberto por enxerto dérmico. Esta técnica resultava num re-crescimento normal do prato ungueal mas com alguma distorção e pouco aderente ao leito ungueal. *Zook* relatou um método eficaz utilizando enxertos dérmicos colocados sob a matriz ungueal^{9,10}, preservando-a bem como mantendo o tamanho da unha. Como descrito no presente caso clínico, uma modificação a esta técnica, combinando-a com uma excisão fusiforme da prega ungueal lateral, revela-se como uma opção segura e eficaz.

Casos ligeiros de unha em pinça podem beneficiar de simples medidas conservadoras, mas a destruição química ou cirúrgica das extremidades matriciais laterais

ou o uso de enxertos dérmicos sob a matriz ungueal, condicionam os melhores efeitos a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown RE, Zook EG, Williams J. Correction of pincer-nail deformity using dermal grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105:1658-61.
2. Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. *Dermatol Surg.* 2001; 27:261-2.
3. Kosaka M, Kusuhara H, Mochizuki Y, Mori H, Iso-gai N. Morphologic study of normal, ingrown, and pincer nails. *Dermatol Surg.* 2010; 36(1):31-8.
4. Mimouni D, Bem-Amitai D. Hereditary pincer nail. *Cutis.* 2002; 69:51-3.
5. Cornelius CE 3rd, Shelley WB. Pincer nail syndrome. *Arch Surg.* 1968; 96(2):321-2.
6. Effendy I, Ossowski B, Happle R. Zangennagel: Konservative Korrektur durch Aufkleben einer Kunststoffspange (Pincer nail: conservative treatment by attachment of plastic braces). *Hautarzt.* 1993; 44(12):800-2.
7. Baran R. Pincer and trumpet nails. *Arch Dermatol.* 1974; 110(4):639-40.
8. Suzuki K, Yagi I, Kondo M. Surgical treatment of pincer nail syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 1979; 63(4):570-3.
9. Brown RE, Zook EG, Williams J. Correction of pincer-nail deformity using dermal grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105:1658-61.
10. Zook EG, Chalekson CP, Brown RE, Neumeister MW. Correction of pincer-nail deformities with autograft or homograft dermis: modified surgical technique. *J Hand Surg Am.* 2005; 30(2):400-3.

NOME DO MEDICAMENTO Bridic® 125 mg, Comprimidos

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Um comprimido contém 125 mg de brivudina. **FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido. **Indicações terapêuticas** Tratamento precoce do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes.

Posologia e modo de administração Adultos: um comprimido de Bridic®, uma vez por dia, durante sete dias. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, de preferência nas 72 horas seguintes ao aparecimento das primeiras manifestações cutâneas (geralmente o início da erupção) ou 48 horas após o aparecimento das vesículas. Os comprimidos devem ser administrados todos os dias, aproximadamente à mesma hora do dia. Se os sintomas persistirem ou se agravarem após os 7 dias de tratamento, o doente deve ser avisado para consultar o médico. O medicamento está indicado em tratamentos de curta duração. Este tratamento reduz adicionalmente o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética em doentes acima dos 50 anos de idade, com a administração da posologia habitual, acima referida. Após o primeiro ciclo de tratamento (7 dias), não deve ser iniciado um segundo ciclo. **Doentes idosos:** Não é necessário ajustamento posológico em doentes com mais de 65 anos de idade. **Doentes com insuficiência renal ou hepática:** Não é necessário o ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal moderada a grave bem como em doentes com insuficiência hepática moderada a grave. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa ou a algum dos excipientes. **Doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral:** O uso de Bridic® está contra-indicado em doentes submetidos a quimioterapia anti-tumoral, especialmente se tratados com 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tópicas, os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias activas ou outras 5-fluoropirimidinas. **Doentes imunocomprometidos:** O uso de Bridic® está contra-indicado nos doentes imunocomprometidos tais como doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral, terapia imuno-supressora ou terapia com flucitossina em micoses sistémicas graves. **Crianças:** Bridic® está contra-indicado nas crianças. **Gravidez e aleitamento:** Bridic® está contra-indicado durante a gravidez ou nas mulheres a amamentar. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Bridic® e o 5-fluorouracilo, incluindo também as suas preparações tópicas ou os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) ou associações de medicamentos contendo estas substâncias activas e outras 5-fluoropirimidinas (como a flucitossina) não devem ser administrados concomitantemente, devendo ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas antes do início do tratamento com as 5-fluoropirimidinas. Como precaução, deverá existir uma monitorização da actividade enzimática da DPD antes do início de qualquer tratamento com fármacos 5-fluoropirimidinas, em doentes recentemente medicados com Bridic®** **Efeitos indesejáveis** Os potenciais efeitos adversos da brivudina foram reversíveis e geralmente de intensidade ligeira a moderada. **Doenças do sangue e do sistema linfático** *Pouco frequentes:* Granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose. **Doenças do metabolismo e da nutrição** *Pouco frequentes:* Anorexia. **Perturbações do foro psiquiátrico** *Pouco frequentes:* Insónia. **Doenças do sistema nervoso** *Pouco frequentes:* Cefaleias, tonturas, vertigens, sonolência. **Doenças gastrointestinais** *Frequentes:* Náuseas; *Pouco frequentes:* Dispepsia, vômitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação. **Afeções hepatobiliares** *Pouco frequentes:* Fígado gordo, aumento dos enzimas hepáticas, hepatite. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** *Pouco frequentes:* Reacções alérgicas (prurido, erupção eritematosa, aumento de sudorese). **Perturbações gerais e alterações no local de administração** *Pouco frequentes:* Astenia, fadiga. **Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado-Laboratori Guidotti, S.p.A. Representante:** A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.

IECRM inclusas. RCM disponível a pedido. MRSM.

R: Geral 69% e R. Especial 84%.

Para mais informações contactar o Titular da AIM.

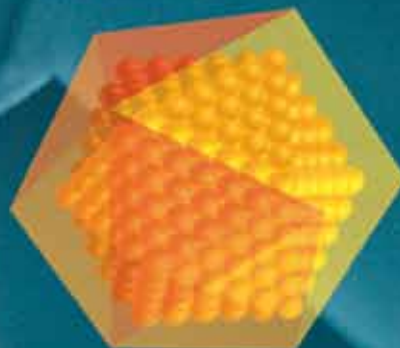


A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I - Piso 2A
Rua dos Malhões nº1 - 2770-071 Paço de Arcos
NIPC 501572570 • Tel. 210 935 500
e-mail: menportarma@menarini.pt
www.menarini.com



Bridic®

Brivudina



Um dos mais potentes
antivíricos para o tratamento
do herpes zoster em
doentes adultos
imunocompetentes ⁽¹⁾

Na Zona
1xdia / 7dias



Não utilizar Bridic em doentes
submetidos a quimioterapia anti-tumoral

CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Sónia Fernandes¹, Vasco Coelho Macias¹, Alexandra Chaveiro², Jorge Cardoso³

¹Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident, Dermatology and Venereology

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

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

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

RESUMO – Na abordagem da cicatrização de uma ferida cirúrgica deve equacionar-se a cicatrização por segunda intenção como uma alternativa válida, revelando excelentes resultados e claras vantagens após selecção adequada dos doentes. Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino com 66 anos de idade, submetido a excisão de um carcinoma espinocelular da concha do pavilhão auricular direito e subsequente cicatrização por segunda intenção. Discutem-se algumas particularidades desta técnica revendo a literatura relevante.

PALAVRAS-CHAVE – Cicatrização por Segunda Intenção, Procedimentos Cirúrgicos; Neoplasias da pele.

SECONDARY INTENTION HEALING – A CASE REPORT

ABSTRACT – Secondary intention healing is a valid option for surgical wound management, allowing for excellent results and providing a clear advantage over other techniques in selected patients. The authors report the case of a 66-year-old Caucasian man who had squamous cell carcinoma excised from the concha that healed by secondary intention. Some aspects of this technique are reviewed.

KEY-WORDS – Wound Healing; Surgical Procedures; Skin Neoplasms; Reoperation.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.^a Sónia Fernandes

Serviço de Dermatologia

Hospital Curry Cabral

Rua da Beneficência n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: soniaff@hotmail.com

Dermatologia Cirúrgica

INTRODUÇÃO

Na abordagem da cicatrização de uma ferida cirúrgica, deve-se equacionar a cicatrização por segunda intenção como uma alternativa válida a outras formas de encerramento. Esta é uma técnica reconstrutiva muitas vezes subutilizada ou subestimada, mas com versatilidade demonstrada quando utilizada a título exclusivo, como preparatória para posterior enxerto ou retalho, em casos de feridas cirúrgicas complicadas por deiscência, infecção, necrose ou perda de enxerto, e em doentes submetidos a cirurgia de Mohs^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino com 66 anos de idade, sob terapêutica imunossupressora há 5 anos por transplante renal. Tratava-se de um doente com fototipo IIIa, com múltiplas queratoses actínicas na face e couro cabeludo, observando-se concomitantemente na concha do pavilhão auricular direito, placa eritematosa pouco infiltrada, erosionada com crosta aderente, bordos irregulares, medindo aproximadamente 1,5cm de maior eixo. Esta lesão tinha cerca de 2 anos de evolução. Não se palpavam adenopatias nas cadeias loco-regionais relacionadas. Perante diagnóstico clínico de carcinoma espinocelular o doente foi submetido a exérese da lesão e após assegurada a hemostase, foi proposta cicatrização por segunda intenção. (Fig. 1) No período pós-operatório não se registaram intercorrências e as queixas algicas foram controladas com terapêutica analgésica com paracetamol nas primeiras 24 horas. Foi cumprida a indicação para realização de penso em dias alternados, com lavagem com soro fisiológico, aplicação de gaze vaselinada e penso seco. O doente manteve-se sob seguimento pela equipa médica e ao 15º dia pós-operatório a ferida estava totalmente encerrada. O exame histopatológico revelou tratar-se de um carcinoma espinocelular bem diferenciado em pele com dano actínico, com excisão completa. O doente está presentemente no 6º mês de seguimento, sem evidência de recidiva local nem metastização loco-regional e com resultados estético e funcional satisfatórios.

COMENTÁRIOS

Na literatura, os dados sobre cicatrização por segunda intenção são escassos e não existem estudos



Fig. 1 - D0, D5 e D12 (imagem inferior) pós-operatório.

comparativos que permitam afirmar qual a opção mais vantajosa na abordagem do encerramento de um defeito cirúrgico. Visando obter um bom resultado cosmético com a menor morbidade possível, a escolha da cicatrização por segunda intenção deve ser favorecida em determinadas situações²⁻⁸:

a) Do ponto de vista técnico, quando em presença de lesões de pequenas dimensões (<20mm), de difícil abordagem cirúrgica ou de grande dimensão em doentes com morbidade significativa para opções de reconstrução complexas (desde que em áreas anatómicas com aporte sanguíneo mantido e em doentes com bom estado nutricional);

b) Do ponto de vista anatómico, perante lesões localizadas em superfícies côncavas das áreas NEET (*nose, eye, ear and temple*) – ângulo interno do olho, pirâmide nasal, sulco alar, sulco naso-geniano, pavilhão auricular particularmente concha e fossa triangular, região temporal –, couro cabeludo ou polpa dos dedos, não descurando que a fenestração da cartilagem na abordagem de lesões do pavilhão auricular ou da pirâmide nasal acelera a cicatrização;

c) Do ponto de vista histológico, quando se aguarda o resultado histopatológico definitivo ou perante histologias “agressivas” com potencial invasão e recidiva ou

d) Em doentes com características específicas, tais como fototipo baixo ou pele madura que, quer pela maior laxidão cutânea, quer pela presença de irregularidades de pigmento e de contorno, contribuem para camuflar as futuras cicatrizes.

Dermatologia Cirúrgica

Para além de uma avaliação pré- e intra-operatória diligente, este processo de cicatrização exige também cuidados rigorosos no período pós-operatório. Em primeiro lugar, deve ser realizada uma monitorização regular e asseguradas as devidas condições de assépsia durante a realização do penso. Após a lavagem da ferida operatória com um soluto estéril (ex. soro fisiológico) é sugerida a aplicação de gaze vaselinada ou vaselina sólida esterilizada, a qual promove um ambiente húmido que otimizará os resultados da cicatrização minimizando a desidratação, necrose e dor, e acelerando a re-epitelização. A aplicação de tópicos ou apósitos não tem benefícios demonstrados, em termos de resultados finais, para além da melhoria das queixas álgicas, revelando-se medidas dispendiosas e sem custo-benefício favorável comprovado^{2,3,7-12}. Existem vários estudos em curso para encontrar novos alvos terapêuticos que melhorem o processo de cicatrização, como por exemplo factores de crescimento, mas ainda sem resultados significativos conclusivos¹³. A antibioterapia só deve ser instituída se existirem sinais clínicos de infecção^{7,12}. Em termos práticos, pode tapar-se a ferida com um penso semi-oclusivo ou com um penso convencional para protecção^{3,8}.

Relativamente às limitações da cicatrização por segunda intenção, deve ter-se presente que este é um processo mais lento do que as outras técnicas de encerramento, potencialmente comportando uma maior interferência pessoal, profissional e financeira para o doente. É por isso fundamental uma adequada instrução pré-operatória do doente. Alguns estudos estimam um período de 6 a 8 semanas para a cicatrização completa de uma ferida com 20-30mm de diâmetro, que por vezes se associa a queixas álgicas significativas, não só pela descrita sensação de "ferida aberta", mas também durante a realização do penso, o que poderá implicar a necessidade de analgesia prolongada⁷. São doentes que necessitam de um maior número cuidados de enfermagem e de uma observação regular pelo cirurgião, inicialmente semanal e posteriormente alargada se a evolução for favorável⁸. Os riscos de hemorragia activa, hematoma ou infecção são baixos, como demonstrado na literatura^{2,3,12}.

Da plétora de mecanismos envolvidos nas várias fases da cicatrização por segunda intenção, salientam-se os processos de contracção e re-epitelização como os passos mais importantes^{7,8,14,15}. As cicatrizes resultantes podem ser mais irregulares e menos estáveis, com maior propensão a sofrer lesão por traumatismos externos ou limitação da mobilidade e função pelo processo de contracção da cicatriz³. De

modo a minimizar resultados indesejáveis, devemos ter presente que a cicatrização por segunda intenção não é uma boa opção em superfícies convexas em que a derme é mais espessa, com menor laxidão e menor capacidade contracção, mas também não deve ser proposta em áreas onde a contracção não é desejada ou perante defeitos cirúrgicos complexos com necessidade de suporte estrutural. Assim, não deve ser escolhido este tipo de cicatrização perante defeitos cirúrgicos localizados na região cervical, mama, regiões articulares, dorso da mão ou do pé, pálpebras, região peri-orbitária (com excepção do ângulo interno olho), columela e triângulo mole na pirâmide nasal, região malar, lábios e mento^{3,4,8}.

Em suma, é essencial adaptar as decisões a uma abordagem individual após avaliar as variáveis disponíveis (características da lesão, localização do defeito cirúrgico, histologia, idade do doente, fototipo, comorbilidades e consentimento informado). Realizando uma selecção adequada dos doentes com características favoráveis à cicatrização por segunda intenção, dispomos assim de uma abordagem tecnicamente simples, com poucas complicações e clara vantagem na detecção precoce das recidivas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração dos restantes elementos da equipa clínica da Dermatologia Cirúrgica do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Curry Cabral na elaboração deste trabalho, Dr. Fernando Assis Pacheco, Dr. Paulo Lamarão e Dr.^a Daniela Cunha.

REFERÊNCIAS

1. Cordoro KM, Russell MA. Minimally invasive options for cutaneous defects: secondary intention healing, partial closure, and skin grafts. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005; 13(2):215-30.
2. Zitelli JA. Secondary intention healing: An alternative to surgical repair. *Clin Dermatol.* 1984; 2(3):92-106.
3. van der Eerden PA, Lohuis PJ, Hart AA, Mulder WC, Vuyk H. Secondary intention healing after excision of nonmelanoma skin cancer of the head and neck: statistical evaluation of prognostic values of wound characteristics and final cosmetic results. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122(6):1747-55.
4. Mott KJ, Clark DP, Stelljes LS. Regional variation in

Dermatologia Cirúrgica

- wound contraction of mohs surgery defects allowed to heal by second intention. *Dermatol Surg.* 2003; 29(7):712-22.
5. Bernstein G. Healing by secondary intention. *Dermatol Clin.* 1989; 7:645-60.
 6. Goldwyn RM, Rueckert F. The value of healing by secondary intention for sizeable defects of the face. *Arch Surg.* 1977; 112(3):285-92.
 7. Revol M, Servant JM. Cicatrisation dirigée. Paris: EMC Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique: 2010. [consultado 2011 Set 30]. Disponível em: http://www.cicatrisation.info/d_u/cours2010/EMC2_cicatrisation.pdf.
 8. Thomas JR, Frost TW. Immediate versus delayed repair of skin defects following resection of carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993; 26(2):203-13.
 9. Dziejwski P, James S, Taylor D, Bosanquet N, Cutting K, West P. Modern dressings: Healing surgical wounds by secondary intention. *Hosp Med.* 2003; 64(9):543-7.
 10. Svensjö T, Pomahac B, Yao F, Slama, J, Eriksson E. Accelerated healing of full-thickness skin wounds in a wet environment. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106(3):602-12.
 11. Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, de Vos R, Legemate DA. Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. *Br J Surg.* 2005; 92(6):665-72.
 12. Mailler-Savage EA, Neal KW, Godsey T, Adams BB, Gloster HM. Is levofloxacin necessary to prevent postoperative infections of auricular second-intention wounds? *Dermatol Surg.* 2008; 34(1):26-30.
 13. Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004; 359(1445):839-50.
 14. Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol.* 2001; 28(10):521-34.
 15. Laureano A, Rodrigues AM. Cicatrização de feridas. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2011; 69(3): 355-65.

DERMATOSE IGA LINEAR DA INFÂNCIA – APRESENTAÇÃO EM CACHO DE UVA ESCROTAL

Olga Ferreira^{1*}, Alberto Mota^{2*}, Paulo Morais^{3*}, Ana Filipa Duarte^{1*}, Herberto Bettencourt⁴, Áurea Canelhas⁴, Filomena Azevedo⁵

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology;

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

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Serviço de Anatomia Patológica / Pathology Department, Hospital de São João EPE, Porto, Portugal

⁵Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de São João EPE, Porto, Portugal

*Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Faculty of Medicine, Oporto University, Portugal

RESUMO – A dermatose IgA linear infantil, ou dermatose bolhosa crónica da infância, é uma doença imuno-bolhosa, subepidérmica e adquirida. Este caso ilustra uma forma de apresentação peculiar de uma doença incomum da infância e pretende salientar a importância da dapsona no seu tratamento, numa altura em que este fármaco é cada vez mais de acesso limitado.

PALAVRAS-CHAVE – Criança; Dermatose IgA linear; Dermatose bolhosa crónica; Dapsona.

LINEAR IGA DERMATOSIS – SCROTAL CLUSTER OF GRAPES PRESENTATION

ABSTRACT – Linear IgA dermatosis, or chronic bullous disease of childhood, is an acquired subepidermic immunobullous disease. This case illustrates a peculiar form of presentation of an uncommon pathology of childhood and emphasizes the importance of dapsone in its treatment, especially in at a time when availability of this drug is limited.

KEY-WORDS – Immunoglobulin A; Autoimmune Diseases; Skin Diseases, Vesiculobullous; Child; Dapsone.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Olga Ferreira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João, EPE

Alameda Hernâni Monteiro

4202-451 Porto

Tel: +351 225512193, Fax: +351 225512193

E-mail: ocsferreira@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A dermatose IgA linear (DIgA) é uma dermatose bolhosa rara, sendo também conhecida como dermatose bolhosa crónica da infância, dermatite herpetiforme juvenil ou penfigóide juvenil¹. Manifesta-se pela presença de erupção vésico-bolhosa, habitualmente confinada à pele, mas também pode envolver as mucosas. Histologicamente, caracteriza-se pela presença de bolha subepidérmica e pela deposição linear de anticorpos IgA na membrana basal na imunofluorescência directa.

CASO CLÍNICO

Um menino de 3 anos foi observado na consulta por bolhas tensas e agrupadas, de conteúdo citrino, entre-meadas por crostas e localizadas no escroto, de forma agrupada e sem atingimento do restante tegumento cutâneo ou das mucosas (Fig. 1). No exame histológico da biópsia observou-se bolha subepidérmica, com um infiltrado neutrofilico, escassos linfócitos e alguns eosinófilos (Fig. 2). A imunofluorescência directa mostrou deposição de IgA com uma distribuição linear ao longo da membrana basal (Fig. 3). Sendo o diagnóstico compatível com dermatose IgA linear infantil, iniciou-se tratamento com prednisolona *per os* (1 mg/kg/dia). Contudo, não se observou resposta terapêutica favorável ao fim de um mês, pelo que a prednisolona foi substituída pela dapsona (0,5mg/kg/dia), após determinação dos níveis de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G-6-PD), os quais se encontravam dentro dos limites normais. Apesar



Fig. 1 - Bolhas tensas e algumas crostas agrupadas em cacho de uvas no escroto.

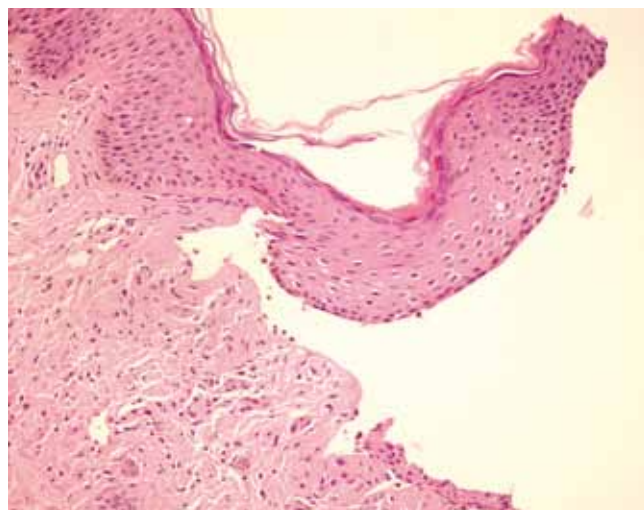


Fig. 2 - H&E: bolha subepidérmica associada a infiltrado neutrofilico.

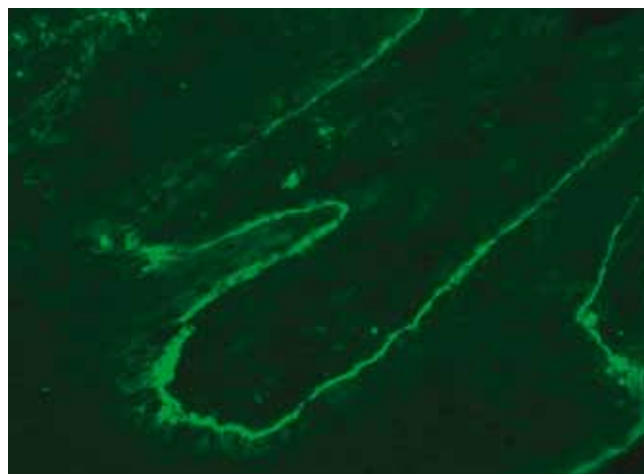


Fig. 3 - Imunofluorescência directa: deposição linear de IgA ao longo da membrana basal.

da melhoria significativa ao fim de uma semana de tratamento, foi detectada anemia não hemolítica, pelo que a dapsona foi suspensa e substituída pela flucloxacilina oral (125mg,qid), a qual, no entanto, se revelou totalmente ineficaz no controlo da doença, tendo-se observado o aparecimento de novas bolhas. Em face da situação, optou-se por reintroduzir a dapsona, iniciando o tratamento com metade da dose (0,25mg/Kg), controlo semanal do hemograma e aumento progressivo até 1mg/Kg/dia. Neste esquema foi possível a remissão completa da dermatose e uma boa tolerância terapêutica, nomeadamente sem anemia.

DISCUSSÃO

A DIgA é uma doença rara e apresenta um discreto predomínio do sexo feminino^{2,3}. Inicia-se com pródromos inespecíficos de prurido ou ardor, seguidos pelo aparecimento de lesões vésico-bolhosas em fundo de pele aparentemente normal ou base eritematosa. Caracteristicamente, as lesões podem agrupar-se em roseta ou colar de pérolas^{2,4}. Apesar das manifestações clínicas serem semelhantes, alguns autores distinguem duas formas de DIgA, com base numa distribuição etária bimodal da afecção, isto é, a do adulto e a infantil. Para além da diferença do pico de incidência, respectivamente entre 60 a 65 anos e 4,5 anos, são também encontradas diferenças na distribuição das lesões¹. Na forma do adulto, as lesões podem distribuir-se predominantemente nas superfícies extensoras dos membros, podendo clinicamente assemelhar-se à dermatite herpetiforme, ou então localizarem-se no tronco e zonas flexoras dos membros, numa distribuição similar à do penfigóide bolhoso¹. Na variante infantil, as lesões distribuem-se tipicamente ao abdómen inferior e perineo¹. O envolvimento das mucosas é mais frequente no adulto. Contudo, é fundamental que seja pesquisado em todos os doentes, mesmo que não apresentem queixas, destacando-se o exame oftalmológico pelo risco de fibrose subconjuntival, simbléfaro e entrópion cicatricial^{1,5,6}. O nosso doente não apresentou sintomas oculares e o exame oftalmológico foi normal.

Em alguns casos, é possível a remissão espontânea da DIgA, a qual é mais frequentemente observada na forma infantil, com duração média da doença entre 2 a 4 anos^{2,3,7,8}. Contudo, na maioria dos casos é necessário o tratamento farmacológico, como no nosso doente.

A histologia e, particularmente, a imunofluorescência são exames auxiliares de diagnóstico muito úteis na abordagem da DIgA. A biópsia cutânea deve ser realizada em lesão recente^{2,4}. O exame histopatológico revela tipicamente a presença de uma bolha subepidérmica em associação a um infiltrado de neutrófilos dermo-epidérmico e eventualmente colectado em microabcessos no topo das papilas dérmicas. Ocasionalmente, podem ser observados alguns eosinófilos neste infiltrado^{1,2,4}.

A demonstração de deposição linear de IgA ao longo da membrana basal na imunofluorescência directa é condição *sine qua non* para o diagnóstico¹⁵. Em alguns doentes pode também ocorrer deposição de IgG, que é mais frequente na variante do adulto⁶.

A imunofluorescência indirecta com recurso ao *salt-split-skin* veio aumentar a detecção de anticorpos

circulantes, sendo que na maioria dos casos estes anticorpos se ligam ao lado epidérmico da membrana, mas ocasionalmente, também ao lado dérmico ou a ambos os lados¹. Estes anticorpos são detectados com maior frequência na forma infantil da dermatose.

A técnica de *Western Immunoblot* veio permitir a caracterização dos antigénios da membrana basal aos quais se ligam os anticorpos específicos. Foram identificados inúmeros antigénios, contudo os mais bem caracterizados são os de 97KDa e 120KDa^{1,4,5}. Estes antigénios localizam-se na lâmina lúcida e representam porções clivadas do domínio extracelular do antigénio do penfigóide bolhoso (*bullous pemphigoid antigen 2* [BPAG2, 180 KDa])^{4,5}.

Apesar de não ter sido identificado um factor precipitante discernível no nosso doente, existem várias associações descritas na literatura, nomeadamente a fármacos (uma lista extensa, contudo a vancomicina é a mais frequentemente implicada), infecções, doenças linfoproliferativas, tumores sólidos (neoplasia maligna da bexiga em particular), outras doenças auto-imunes não cutâneas, doença inflamatória intestinal e imunizações (nomeadamente a vacina da gripe)^{1,9}.

O diagnóstico diferencial da DIgA inclui a dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida, lúpus eritematoso bolhoso, entre outras dermatoses que cursam com formação de bolhas². A dermatite herpetiforme e o penfigóide bolhoso constituem os principais diagnósticos a considerar. A dermatite herpetiforme associa-se caracteristicamente à enteropatia sensível ao glúten e cursa com queixas de prurido mais intenso, infiltrado neutrofilico mais difuso, deposição granular de IgA na membrana basal e detecção de anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase. O penfigóide bolhoso ocorre, habitualmente, em faixas etárias mais elevadas, histologicamente o infiltrado inflamatório é predominantemente eosinofílico, a imunofluorescência directa revela deposição linear de IgG e C3 na membrana basal e são detectados anticorpos anti-BP180 e anti-BP230.

Relativamente à abordagem terapêutica a encetar nestes doentes, é fundamental a interrupção de factores desencadeantes, se estes tiverem sido identificados, antes de instituir tratamento farmacológico. Foram descritos inúmeros fármacos na literatura, nomeadamente as sulfonas, corticóides, antibióticos e agentes imunossupressores como sendo válidos no tratamento desta afecção. No nosso doente foram usadas três dessas terapêuticas, mas a única que se revelou eficaz foi a dapsona.

A dapsona é o fármaco de primeira linha no tratamento da DIgA e actua por interferência na biossíntese do folato e na actividade dos neutrófilos, devendo ser

Caso Clínico

administrada na dose de 1-2mg/kg/dia. Apresenta um início de resposta rápido, geralmente em 24 a 48 horas, pelo que quando se mostra ineficaz, o diagnóstico de DIgA deve ser reconsiderado². Antes de iniciar o tratamento com este fármaco deve-se proceder ao doseamento da G6PD, uma vez que níveis deficitários podem condicionar anemia hemolítica grave¹. A monitorização deverá incluir o hemograma, solicitado com periodicidade semanal no primeiro mês, mensal durante os quatro meses seguintes e posteriormente semestral. A avaliação da função renal e hepática, ao sexto mês de tratamento e subsequentemente uma vez por ano, torna-se necessária. Para além da anemia hemolítica, hepatotoxicidade e hipoalbuminemia, pode raramente ocorrer metahemoglobinemia, que em níveis baixos cursa com cianose dos lábios e extremidades, servindo como indicador de adesão à terapêutica, mas que em níveis altos se pode tornar sintomática, com aparecimento de astenia, cefaleia e taquicardia^{1,2}. De facto, a dapsona tem sido bem tolerada no nosso doente com excepção de episódio de anemia não hemolítica no primeiro mês de tratamento. Contudo, verificou-se boa tolerância após reintrodução do fármaco. De salientar que quedas de hemoglobina 2 a 3g/dl são frequentes no início do tratamento e que geralmente ocorre uma compensação parcial à custa do desenvolvimento de reticulocitose¹. São contra-indicações absolutas para esta terapêutica a deficiência de G6PD, síndrome de hipersensibilidade à dapsona, anemia hemolítica severa e supressão da medula óssea⁷.

A sulfapiridina apresenta um mecanismo de actuação semelhante ao da dapsona e pode ser usada como alternativa na dose de 35mg/kg/dia. A monitorização da terapêutica é feita com hemograma.

A prednisolona actua por imunomodulação, em particular pela diminuição da permeabilidade leucocitária e supressão da actividade dos polimorfonucleares. Deve ser utilizada na dose de 0,5 a 2mg/kg/dia e a sua redução deve ser gradual, iniciando-se em regra cerca de duas semanas após a resolução das lesões. Este fármaco não é habitualmente usado como primeira linha, mas como tratamento adjuvante das sulfonas¹. Contudo, os corticosteróides foram usados com sucesso em monoterapia em alguns casos de DIgA, especialmente nas formas associadas a fármacos. No nosso doente, a prednisolona foi instituída enquanto aguardava o resultado do doseamento da G6PD.

Na literatura estão descritos relatos esporádicos de sucesso com alguns antibióticos, sendo difícil, no entanto, excluir a possibilidade de a melhoria se dever à remissão espontânea da doença². Duas vantagens reconhecidas por alguns autores no seu uso são a utilidade nos casos

em que se aguarda resultado de exames complementares de diagnóstico, evitando o uso de terapêuticas mais agressivas, e ainda o facto de não ser necessária a monitorização do hemograma, ao contrário das sulfonas¹⁰. A flucloxacilina (250-500mg, tid), a dicloxacilina (12,5mg/kg se peso <40kg ou 125 mg se peso >40kg, qid), a eritromicina (125-250 mg, qid) e o cotrimoxazol (40/200mg, bid) são alguns desses antibióticos, e pensa-se que o seu mecanismo de actuação assente em propriedades anti-inflamatórias e, adicionalmente, sobretudo para o cotrimoxazol, em alguma actividade imunossupressora^{7,11,12}. O uso de flucloxacilina obriga a monitorização da função hepática, pelo risco de hepatite colestática⁷. O recurso à flucloxacilina no nosso doente deveu-se ao desenvolvimento de anemia no contexto da dapsona. Contudo, após a introdução deste fármaco observámos um agravamento das lesões, pelo que foi suspenso e reiniciada a dapsona.

A colquicina é outra alternativa terapêutica descrita e exhibe efeitos anti-inflamatórios devido à diminuição da motilidade dos leucócitos e da fagocitose¹³. A dosagem pediátrica ainda não foi estabelecida e tem como principal efeito lateral a intolerância gastro-intestinal.

O micofenolato mofetil é um agente imunossupressor que actua por inibição da síntese de purinas, levando à supressão da proliferação linfocitária e diminuição da síntese de anticorpos^{11,14}. Pode ser usado em monoterapia ou em associação, nomeadamente como agente poupador de corticosteróides^{2,14}. Foram descritos alguns casos de sucesso com este fármaco, em particular refractários aos tratamentos convencionais. De salientar que o início de melhoria clínica com este fármaco é apenas visível às 4 semanas de tratamento¹¹. Os principais efeitos laterais incluem a mielossupressão, hepato e nefrotoxicidade¹¹.

Nos casos refractários aos tratamento descritos, deve ser considerado o uso de imunoglobulina endovenosa na dose de 1-2g/kg/ciclo mensal de três dias. Estas actuam por vários mecanismos, nomeadamente diminuição da produção de anticorpos, aumento da solubilização de imunocomplexos e redução das citocinas pró-inflamatórias.

CONCLUSÃO

Este caso ilustra uma forma de apresentação peculiar de uma doença incomum da infância e pretende salientar a importância da dapsona no tratamento desta dermatose IgA linear infantil, numa altura em que o acesso a este fármaco é cada vez mais limitado.

REFERÊNCIAS

1. Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol*. 1999; 38(11):818-27.
2. Rao CL, Hall RP. Linear immunoglobulin A dermatosis and chronic bullous disease of childhood. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. P.442-6.
3. Jablonska S, Chorzelski TP, Rosinska D, Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatosis of childhood (chronic bullous dermatosis of childhood). *Clin Dermatol*. 1991; 9(3):393-401.
4. Dermatose bolhosa com IgA linear. In: Guerra Rodrigo E, Marques Gomes M, Mayer-da-Silva A, Filipe PL, editores. *Dermatologia-Ficheiro clínico e terapêutico*. 3^ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2010.p. 223-4.
5. Kharfi M, Khaled A, Karaa A, Zaraa I, Fazaa B, Kamoun MR. Linear IgA bullous dermatosis: the more frequent bullous dermatosis of children. *Dermatol Online J*. 2010; 16(1):2.
6. Horiguchi Y, Ikoma A, Sakai R, Masatsugu A, Ohta M, Hashimoto T. Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. *J Dermatol*. 2008; 35(11):737-43.
7. Alajlan A, Al-Khawajah M, Al-Sheikh O, Al-Saif F, Al-Rasheed S, Al-Hoqail I, et al. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with flucloxacillin. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(4):652-6.
8. Bickle K, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician*. 2002; 65(9):1861-70.
9. Alberta-Wszolek L, Mousette AM, Mahalingam M, Levin NA. Linear IgA bullous dermatosis following influenza vaccination. *Dermatol Online J*. 2009; 15(11):3.
10. Farrant P, Darley C, Carmichael A. Is erythromycin an effective treatment for chronic bullous disease of childhood? A national survey of members of the British Society for Paediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25(4):479-82.
11. Peterson JD, Chan LS. Linear IgA bullous dermatosis responsive to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(6):756-8.
12. Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27(8):677-9.
13. Ang P, Tay YK. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine. *Pediatr Dermatol*. 1999; 16(1):50-2.
14. Talhari C, Mahnke N, Ruzicka T, Megahed M. Successful treatment of linear IgA disease with mycophenolate mofetil as a corticosteroid sparing agent. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(3):297-8.

Repavar

Reparar

Hidratação e Regeneração dos Tecidos
Cicatrizes - Pele sujeita a agressões - Abrasões

Rosa Mosqueta *R. rubiginosa*

Um Ingrediente natural com uma composição
 única e equilibrada

Ácido Linoleico e Linolénico
 Activam a regeneração celular em lesões
 ou cicatrizes cutâneas

Ácido Araquidónico
 Acção anti-inflamatória

REPAVAR GEL
REPAVAR CREME

Pele regenerada e cuidada
Acção hidratante
Revitalizante e re-epitelizante
Antioxidante



A IMPORTÂNCIA DA GRISEOFULVINA NO TRATAMENTO DA TINHA DO COURO CABELUDO EM IDADE PEDIÁTRICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Maria João Cruz^{1*}, Ana Calistru¹, Teresa Baudrier² Filomena Azevedo³, Alberto Mota^{2**}

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

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

³Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department

*Assistente convidada da cadeira de Dermatologia e Venereologia

**Doutorado, Regente da Cadeira de Dermatologia e Venereologia

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de São João, EPE Porto, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Faculty of Medicine, Oporto University, Portugal

RESUMO – A tinha do couro cabeludo é uma infecção superficial causada por dermatófitos, sendo actualmente a infecção fúngica mais comum em idade pediátrica. A griseofulvina permanece como terapêutica de primeira linha, no entanto, os antifúngicos mais recentes (itraconazol, fluconazol e terbinafina), parecem ter perfis de eficácia e segurança idênticos aos da griseofulvina, permitindo tratamentos de menor duração. Este facto, associado à descontinuação da comercialização da griseofulvina em alguns países europeus tem feito com que estes fármacos ganhem popularidade crescente no tratamento desta condição.

Os autores relatam o caso de uma criança, com o diagnóstico de tinha do couro cabeludo causada pelo *Microsporum canis*, medicada inicialmente com terbinafina, depois com itraconazol, mas sem qualquer melhoria. Apenas a griseofulvina se revelou eficaz, levando à resolução do quadro ao fim de 7 semanas. Com o relato deste caso, os autores pretendem enfatizar a importância da reintrodução da griseofulvina em Portugal como fármaco imprescindível no tratamento de certas variantes de infecção fúngica pediátrica.

PALAVRAS-CHAVE – Tinha do Couro Cabeludo; Idade Pediátrica; Dermatófitos; Antifúngicos Sistémicos.

THE RELEVANCE OF GRISEOGLUVIN IN THE TREATMENT OF TINEA CAPITIS IN PEDIATRIC AGE – CASE REPORT

ABSTRACT – *Tinea capitis* is a superficial infection of the scalp caused by dermatophyte fungi, being nowadays the most common fungal infection in children. Griseofulvin remains as the gold standard treatment, however, in many countries, the newer oral antifungal agents (terbinafine, itraconazole and fluconazole) appear to have efficacy and safety profiles similar to those of griseofulvin, allowing treatment courses of shorter duration. This fact associated with the discontinuation of griseofulvin in some European countries has made these drugs increasingly popular in the treatment of this condition. The authors report the case of a girl with tinea capitis caused by *Microsporum canis*, treated initially with terbinafine and then with itraconazol without any improvement. Just griseofulvin proved to be effective, leading to the cure after 7 weeks of treatment. With this case report, the authors intend to emphasize the importance of the reintroduction of griseofulvin in Portugal.

KEY-WORDS – Tinea Capitis; Pediatric Age; Dermatophytes; Systemic Antifungal.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João, EPE

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4300-219 Porto, Portugal

Tel: +351 225512193, Fax: +351 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

INTRODUÇÃO

A tinha do couro cabeludo (TC) é uma infecção fúngica superficial do couro cabeludo, que atinge a haste capilar, os folículos pilosos e a pele envolvente, sendo causada essencialmente por dermatófitos zoofílicos e antropofílicos dos géneros *Microsporum* e *Trichophyton*¹. Actualmente, nos EUA e Reino Unido o *Trichophyton tonsurans* é o agente etiológico mais frequente seguido pelo *Microsporum canis*. Na Europa central e do sul, apesar de nos últimos anos se ter verificado um aumento global das TC causadas por agentes antropofílicos, o *Microsporum canis* continua a ser o microrganismo com maior incidência, particularmente nos países mediterrânicos^{2,3}.

A TC é a infecção fúngica mais comum na idade pediátrica, afectando principalmente crianças em idade escolar (3-7 anos), sendo rara nos adultos. A apresentação clínica da TC é variável, podendo manifestar-se como uma dermatose não inflamatória, descamativa, semelhante à dermatite seborreica, ou como uma doença inflamatória, com lesões eritematosas, descamativas e áreas de alopecia, podendo progredir para uma condição mais severa que cursa com formação de placas e nódulos, abecedação, supuração e potencialmente, com alopecia definitiva, designada por quérion de Celso. Este último quadro cursa habitualmente com dor, prurido, febre e linfadenopatias cervicais e traduz uma resposta inflamatória aguda, intensa, do hospedeiro, formada principalmente contra os antígenos do dermatófito envolvido e não a uma infecção bacteriana secundária^{1,4}.

CASO CLÍNICO

Doente de 5 anos de idade, sexo feminino, natural e residente em Paços de Ferreira. Sem antecedentes pessoais de relevo até Março de 2011, altura em que inicia quadro clínico caracterizado por lesão ovalada, eritematosa, descamativa e pruriginosa da região

parietal direita. Os pais referiram a possibilidade de contacto esporádico com cães. Recorreu ao médico assistente que medicou com terbinafina oral, 6mg/kg/dia (meio comprimido), e cetoconazol champô. Duas semanas depois recorreu novamente à consulta devido a agravamento, com aumento do tamanho da lesão e aparecimento de pústulas, motivo pelo qual foi medicada com flucloxacilina oral, 250mg tid, mantendo a terbinafina em curso. Apesar do tratamento, ao fim de duas semanas, observava-se generalização das lesões a todo o couro cabeludo e áreas de alopecia dispersas, motivo pelo qual foi encaminhada para o Serviço de Urgência do Hospital de São João. Nessa data, foi observada pela Dermatologia que diagnosticou quérion Celso do couro cabeludo (Fig. 1) e medicou com itraconazol, 5mg/kg/dia, betametasona oral, 0,5mg/kg/dia (com redução progressiva da dose e interrupção ao fim de duas semanas) e sertaconazol champô. Foi realizada colheita de exsudado e escamas, para exame bacteriológico cujo resultado foi negativo, e o micológico revelou *Microsporum canis* (Fig. 2). A



Fig. 1 - Quadro clínico na primeira observação realizada por Dermatologia.

Caso Clínico

avaliação analítica, incluindo hemograma e função hepática, não identificou alterações relevantes. Quatro semanas depois voltou à consulta de Dermatologia sem evidência de melhoria, motivo pelo qual se prescreveu griseofulvina, na dose de 20mg/kg/dia, que adquiriu em Espanha. Ao fim de cinco semanas de tratamento observava-se melhoria clínica muito significativa com



Fig. 2 - Exame micológico cultural que revelou *Microsporum canis*.



Fig. 3 - Após 3 meses de seguimento não se observavam sinais inflamatórios relevantes e áreas de alopecia estavam em fase de repovoamento.

redução dos sinais inflamatórios e ausência de pústulas. Repetiu-se o exame micológico (directo e de cultura) que foi negativo. Manteve a griseofulvina até completar 7 semanas de tratamento. Após 3 meses de seguimento mantinha-se sem novas lesões, sem sinais inflamatórios relevantes e com áreas de alopecia em fase de repovoamento (Fig. 3).

DISCUSSÃO

A terapêutica sistémica, apesar de associada e uma maior incidência de efeitos adversos, é essencial no tratamento da TC. Os tratamentos tópicos utilizados isoladamente são ineficazes uma vez que não penetram no folículo piloso, desempenhando apenas um papel adjuvante⁵.

A griseofulvina, disponível desde 1958, foi, até recentemente, o único antifúngico de administração oral aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) no tratamento das TC em idade pediátrica. Em 2007 a esta organização aprovou a terbinafina com essa indicação, no entanto na Europa o mesmo ainda não aconteceu. A griseofulvina é um fármaco que se caracteriza por elevada eficácia no tratamento de infecções fúngicas causadas por dermatófitos, excelente perfil de segurança (sem necessidade de avaliação laboratorial, interacção medicamentosa com um número reduzido de fármacos) e baixo custo. As principais desvantagens são a necessidade de um tratamento de longa duração (6-12 semanas, no mínimo), o que leva muitas vezes a uma redução da adesão terapêutica e consequentemente à recidiva das lesões^{5,6} e a biodisponibilidade estar dependente do nível de lípidos de uma refeição. No entanto, antifúngicos mais recentes como o itraconazol, o fluconazol e a terbinafina, apesar de mais caros, parecem ter perfis de eficácia e segurança idênticos aos da griseofulvina, permitindo tratamentos de menor duração. Este facto, associado à descontinuação da comercialização da griseofulvina em alguns países europeus, (como Portugal, Grécia, Bélgica e Turquia, entre outros), tem feito com que estes fármacos sejam utilizados como primeira linha no tratamento desta condição^{5,7}. É um facto que há a possibilidade de manipular a griseofulvina, mas este procedimento levanta questões relacionadas com a estabilidade e bioequivalência das preparações.

Estudos mais recentes vieram demonstrar que apesar dos novos fármacos terem perfis de eficácia idênticos aos da griseofulvina, permitindo menor duração no tratamento de infecções causadas por espécies de

Caso Clínico

Trichophyton, o mesmo não acontece com espécies do género *Microsporum*^{7,8}. Para estes a griseofulvina ainda é o tratamento de primeira linha, atendendo a que representa uma opção mais barata, com eficácia e duração de tratamento idêntica à do fluconazol e itraconazol^{7,9,10}. Comparativamente com a terbinafina, a sua eficácia é comprovadamente superior nas infecções pelo género *Microsporum*¹¹. Acresce que apesar de vários estudos terem demonstrado um perfil de segurança idêntico entre a griseofulvina e os três antifúngicos mais recentes, mantém-se para estes últimos a recomendação formal de monitorização da função hepática e salienta-se o significativo número de interações medicamentosas a eles associado^{5,6}.

A falência terapêutica deve-se habitualmente à redução na adesão ao tempo de tratamento, utilização de doses subterapêuticas, interações com outros fármacos, ocorrência de efeitos adversos, reinfeção ou resistência do agente etiológico ao antifúngico instituído. As taxas de resistência para qualquer um dos antifúngicos referidos anteriormente parece ser baixa, sendo escassos, no entanto, estudos comparativos que revelem vantagem de um em relação aos restantes^{6,7}.

CONCLUSÃO

Com o relato deste caso os autores pretendem enfatizar a importância da griseofulvina no tratamento de TC, num país em que o *M. canis* continua a ser o principal agente etiológico. Além disso, será de antever que, com a ampla utilização dos antifúngicos mais recentes, muitas vezes de forma sequencial no mesmo doente, poderemos assistir a um aumento das resistências a estes o que nos leva a reiterar a importância da reintrodução de formulações comerciais de griseofulvina em Portugal.

REFERÊNCIAS

1. Möhrenschrager M, Seidl HP, Ring J, Abeck D. Pediatric tinea capitis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6(4):203-13.
2. Ginter-Hanselmayer G, Weger W, Ilkit M, Smolle J. Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns. *Mycoses*. 2007; 50:2:6-13.
3. Fuller LC. Changing face of tinea capitis in Europe. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(2):115-8.
4. Bennassar A, Grimalt R. Management of tinea capitis in childhood. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 14(3):89-98.
5. González U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martínez-Monzón C. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17(4):CD004685.
6. Bennett ML, Fleischer AB, Loveless JW, Feldman SR. Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2000; 17(4):304-9.
7. Kakourou T, Uksal U; European Society for Pediatric Dermatology. Guidelines for the management of tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27(3):226-8.
8. Gupta AK, Adam P, Dlova N, Lynde CW, Hofstadter S, Morar N, et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by *Trichophyton* species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18(5):433-8.
9. Foster KW, Friedlander SF, Panzer H. A randomized controlled trial assessing the efficacy of fluconazole in treatment of pediatric tinea capitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:798-809.
10. López-Gómez S, Del Palacio A, Van Cutsem J, Soledad Cuétara M, Iglesias L, Rodríguez-Noriega A. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. *Int J Dermatol*. 1994; 33(10):743-7.
11. Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, El Shimy S, Hunter JA, Korotkiy N, et al. Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(1):41-54.

MICOFENOLATO DE MOFETIL NO ECZEMA ATÓPICO INFANTIL

Rita Guedes¹, Inês Leite¹, Armando Baptista², Eduarda Osório Ferreira³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho, EPE; Portugal

RESUMO – O eczema atópico é uma dermatose inflamatória crónica, que atinge sobretudo crianças. Na maior parte dos casos pode ser controlado apenas com terapêutica tópica, mas numa percentagem significativa é necessário recorrer a tratamento sistémico. Os efeitos secundários associados a tratamentos sistémicos de longa duração e a insuficiente resposta terapêutica em alguns doentes têm obrigado à procura de novas alternativas terapêuticas.

Descreve-se o caso clínico de uma criança com eczema atópico grave sem resposta satisfatória com a medicação instituída. Iniciou micofenolato de mofetil aos 6 anos de vida, com total resolução das lesões inflamatórias aos 5 meses de tratamento. Os resultados terapêuticos apresentados neste caso clínico levantam novas questões sobre a imunossupressão na dermite atópica e sugerem uma alternativa terapêutica promissora para casos refractários aos tratamentos clássicos.

Até à data está publicado apenas um trabalho reportando o tratamento em idade pediátrica com este fármaco numa pequena série de doentes.

PALAVRAS-CHAVE – Eczema Atópico; Criança; Imunossupressores; Micofenolato de Mofetil.

MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR CHILDHOOD ATOPIC ECZEMA

ABSTRACT – Atopic eczema is a chronic inflammatory dermatosis that affects mostly children. In most cases it can be treated with topical therapy, but in a significant number of patients it is necessary to use systemic agents. In some patients side effects associated with long-term systemic treatment and insufficient therapeutic results oblige searching for new therapies. The authors describe a clinical case of a child with severe atopic eczema without a satisfactory response to prescribed therapy. Mycophenolate mofetil was started at 6 years of life, with complete resolution of inflammatory lesions at 5 months of treatment.

Therapeutic results presented in this article raise new questions about immunosuppression in atopic dermatitis and suggest a promising therapeutic alternative for cases refractory to classical treatments.

To date there is only one published study reporting the treatment with this drug in a small series of pediatric patients.

KEY-WORDS – Dermatitis, Atopic; Child; Immunosuppressive Agents; Mycophenolic Acid.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Rita Guedes

Serviço de Dermatologia – CHVNG

Rua Conceição Fernandes

4434-502

Vila Nova de Gaia, Portugal

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O eczema atópico é uma patologia inflamatória crónica, controlável, na maioria dos casos, apenas com tratamento tópico. Até à data, para os casos mais severos, não existem tratamentos inteiramente satisfatórios e/ou desprovidos de efeitos laterais importantes.

O micofenolato de mofetil (MM) é um imunossupressor conhecido desde a década de 80¹, que induz inibição selectiva da proliferação dos linfócitos. O seu uso no eczema atópico ainda não está muito divulgado, mas trabalhos publicados no âmbito do tratamento em adultos parecem apontar para um efeito promissor².

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, observado na consulta de Dermatologia aos 12 meses de vida. Segundo os pais a criança apresentava todo o tegumento cutâneo extremamente xerótico desde os 3 meses de vida e com manifestações de prurido intenso. Na avaliação clínica observavam-se áreas de eczematização com fissuração e exsudação generalizadas, mais intensas ao nível das pregas.

Analicamente salientava-se apenas uma anemia normocrómica, normocítica (10.7g/dl). O estudo imunológico efectuado mostrava uma reactividade classe 2 para o *Dermatophagoides pteronyssinus*, sem outras alterações, nomeadamente no doseamento de IgE.

A história clínica e o exame objectivo eram compatíveis com o diagnóstico de eczema atópico. O doente iniciou tratamento com corticoterapia oral (betametasona 0.5mg/dia), anti-histamínico oral (hidroxizina 0.5mg/kg/dia) e corticóide tópico, para além de cuidados gerais que incluem a hidratação cutânea regular com emolientes. Verificou-se uma melhoria clínica marcada das lesões, embora com agravamento sistemático sempre que se tentava a redução gradual da corticoterapia, não tendo sido possível, no período de 2 anos, reduzir a mesma para valores inferiores a 0,2mg/kg/dia.

Aos 3 anos iniciou ciclosporina oral (3mg/kg/dia), com resposta clínica favorável, mas perda de eficácia ao final de 13 meses com a dose de 4mg/kg/dia (Figs. 1 A e B).

Aos 4 anos foi proposto para fototerapia UVB, mas ao final de 2 meses e após 39 sessões com uma dose cumulativa de 1,6J/cm² não apresentava melhoria clínica. Reiniciou corticoterapia oral, com os mesmos resultados aos inicialmente observados aquando dos primeiros tratamentos.

De salientar que dada a insuficiente resposta aos tratamentos instituídos repetiu estudo imunológico, que não mostrou alterações valorizáveis. Foi também

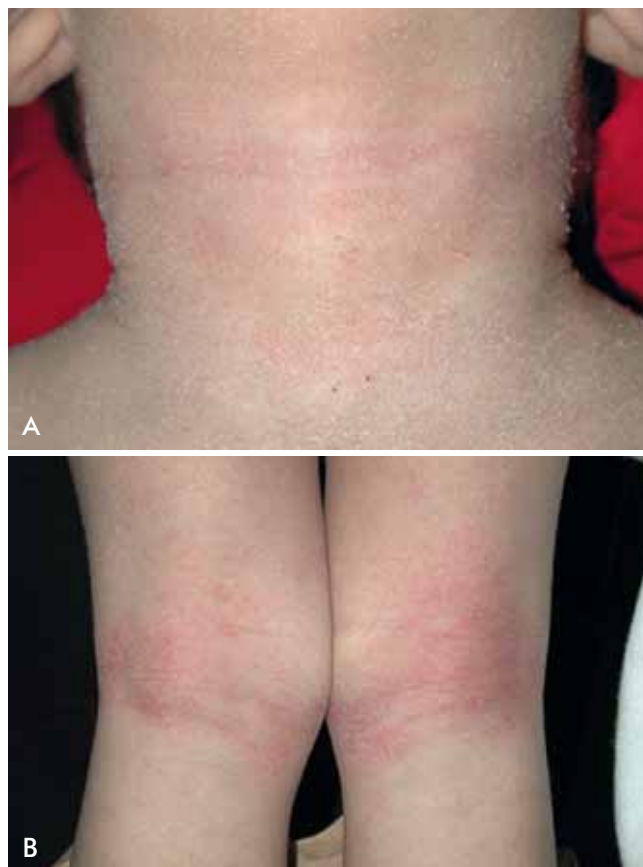


Fig. 1 - Áreas de eczematização observadas aos 3 anos de vida, no final do tratamento com ciclosporina. As lesões eram mais evidentes ao nível das pregas. A: prega cervical; B: fossa poplíteia.

submetido a testes epicutâneos com a série básica do Grupo Português de Estudo das Dermatites de Contacto (GPEDC) de 2008, com positividade para o sulfato níquel (5%), cloreto de cobalto (1%) e formaldeído (1%). Efectuou também biopsia cutânea que confirmou o diagnóstico clínico.

Aos 6 anos, e após aprovação da comissão de ética do hospital, iniciou micofenolato de mofetil (500 + 500mg/dia, equivalente a uma dose de 45mg/kg/dia) com melhoria clínica acentuada aos 15 dias de tratamento (Fig. 2A). Manteve o tratamento durante 10 meses, altura em que se optou por reduzir a dose para 500mg/dia (Fig. 2B). Nas avaliações subsequentes não mostrou qualquer recidiva, e após redução gradual suspendeu o tratamento aos 17 meses (Fig. 2C). Ao final de 18 meses de *follow-up*, mantém-se sem tratamento sistémico e apenas com lesões de eczema localizadas à face anterior de ambas as pernas, que controla com a aplicação diária de corticóide (Fig. 2 D).

Caso Clínico



Fig. 2 - Evolução clínica com o tratamento com micofenolato de mofetil. A: após 1 mês; B: após 10 meses; C: após 17 meses; D: após 18 meses de seguimento com áreas de eczema limitadas às faces anteriores das pernas.

DISCUSSÃO

O eczema atópico é uma doença inflamatória crónica com uma prevalência de 10-20% nos doentes em idade pediátrica³. Para além da diminuição da função da barreira cutânea na dependência dos genes envolvidos na cornificação, como a filagrina e a lorícina,

pensa-se que mecanismos imunológicos possam também estar na sua génese, nomeadamente com a participação de linfócitos Th2 e linfócitos B.

Actualmente as opções terapêuticas para casos de eczema ligeiro são os corticóides e/ou imunomoduladores tópicos, associados aos antihistamínicos orais não sedativos, para controlo do prurido⁴. No entanto,

Caso Clínico

dado o elevado custo que comportam, os imunomoduladores tópicos continuam a não ser acessíveis a todos os doentes.

A fototerapia poderá ser uma opção para casos moderados e recorrentes⁴. Os UVA1 (340-400nm) poderão ser utilizados para as agudizações, enquanto que para as formas crónicas moderadas, os UVB de banda estreita, comparativamente aos UVA1, têm uma eficácia semelhante e com menos efeitos secundários⁵⁻⁷. Segundo as *guidelines* europeias para o tratamento da dermatite atópica, a fototerapia não deverá ser utilizada em idades pediátricas inferiores a 12 anos⁴. Acresce o facto que, nesta faixa etária, só poderá ser utilizada a partir do momento em que a criança desenvolve capacidades que lhe permitam permanecer sozinha dentro da cabine de fototerapia.

Em casos mais severos, de eczema persistente, recorre-se ao tratamento sistémico. Os fármacos mais frequentemente utilizados são os corticóides e a ciclosporina, que poderão associar-se a efeitos secundários importantes: no caso da corticoterapia, a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, a diminuição da curva de crescimento e a osteoporose, entre outros; no caso da ciclosporina, a nefrotoxicidade e a imunossupressão.

Os casos sem resposta aos tratamentos anteriores deverão ser submetidos a tratamentos alternativos menos divulgados, como é o caso do micofenolato de mofetil. Como forma esterificada do ácido micofenólico, este fármaco apresenta uma maior biodisponibilidade e segurança do que este último². Actualmente está aprovado para a imunossupressão do transplante renal alogénico⁸. No entanto o seu uso está amplamente divulgado no tratamento de patologias dermatológicas (lupus eritematoso cutâneo, pênfigo vulgar, pioderma gangrenoso, psoríase) e não dermatológicas (uveíte, síndrome nefrótico)^{9,10}. A posologia actualmente preconizada para a imunossupressão do transplante nos adultos é de 30mg/kg/dia, e nas crianças de 30-60mg/kg/dia. Nas crianças de menor idade, deve ser tido em conta que o MM tem uma maior depuração hepática, pelo que deverão ser usadas, dentro dos limites previstos, doses mais elevadas. Nas doenças auto-imunes e inflamatórias cutâneas as doses que têm sido descritas são de 2-2.5g/dia¹¹, embora haja relatos do uso de 3.6 g/dia na psoríase vulgar¹². À semelhança de outros tratamentos, como a ciclosporina, alguns autores questionam-se se não haverá doentes com eczema atópico que necessitem de doses mais elevadas¹³.

O micofenolato de mofetil, quando administrado por via oral, é transformado no tracto gastrointestinal na sua forma activa². A nível hepático sofre uma inactivação para voltar a ser activado no estômago e pele, locais mais visados pelos efeitos terapêuticos e secundários.

Este fármaco actua pela inibição não competitiva da inosina monofostato desidrogenase, levando à diminuição da produção de novo de purinas, o que em última análise, leva à diminuição da proliferação dos linfócitos B e T. Ao contrário de outras células, os linfócitos dependem sobretudo da via da biossíntese de novo das purinas para proliferarem². Desta forma, os efeitos do micofenolato fazem-se sentir mais notoriamente ao nível dos linfócitos, minimizando outros efeitos indesejados noutras células². Este fármaco também actua ao inibir o recrutamento de leucócitos e a glicosilação das glicoproteínas linfocíticas, envolvidas na adesão às células endoteliais².

Os efeitos secundários mais frequentes do MM são os verificados a nível gastrointestinal, nomeadamente náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal². O risco aumentado de infecções cutâneas com este fármaco tem sido ultimamente um assunto de debate¹⁴. Estudos recentes não sugerem um aumento das infecções nos doentes em tratamento para doenças auto-imunes, ao contrário do verificado nos doentes transplantados renais⁹, que são simultaneamente submetidos a outros tratamentos. Acresce o facto de não se ter provado que o fármaco aumente o risco de infecção herpética, potenciando, inclusivamente, o efeito de anti-víricos orais como o aciclovir¹⁵. Efeitos laterais mais raramente observados são a supressão da medula óssea e a ocorrência de neoplasias linfoproliferativas que, à semelhança das infecções por herpes simples, parecem raras nos doentes submetidos a este fármaco em monoterapia.

Até à data está publicado apenas um trabalho reportando o uso de micofenolato de mofetil em eczema atópico em idades pediátricas¹⁶. Heller e colegas descrevem o tratamento de 14 doentes com idades inferiores a 18 anos, com eczema atópico severo e refractário, tratados com o micofenolato. Os doentes foram submetidos a doses iniciais que variaram dos 12-40mg/kg/dia, com aumentos graduais até ao controlo clínico ou até atingir a dose máxima de 75mg/kg/dia ou 3g/dia. O período de tratamento variou de 2-24 meses e apenas um doente teve uma resposta inadequada ao mesmo. Como limitações deste trabalho apontamos o facto de o período em que decorreu o tratamento ter variado de 2-24 meses, não tendo os autores especificado os critérios que os levaram a suspender o MM, e que esquemas de redução utilizaram. Fica também por esclarecer o tempo de seguimento a que estes doentes foram submetidos.

O primeiro trabalho publicado reportando o uso de micofenolato de mofetil em eczema atópico em idade adulta data de 1999. Desde então, foram publicados mais 7 trabalhos, com número variável de doentes^{2,12,13,17-21}. Na grande maioria, os doentes já tinham sido anteriormente submetidos a tratamentos diversos, como é o caso dos corticóides, ciclosporina, fototerapia

(UVA, UVB), acitrefina, metotrexato e azatioprina. As doses utilizadas variaram de 1-2,5g/dia e em dois trabalhos não se mostrou benefício com este tratamento^{12,17}. Grundmann-Kollmann e colegas assumem o micofenolato como mais eficaz do que os corticóides e a ciclosporina, no tratamento da dermite atópica moderada a severa. De salientar que, embora raro, foram reportados efeitos secundários graves como septicemia e endocardite por *S. aureus*¹², retinite herpética² e elevação das transaminases hepáticas¹⁹; estes deverão ser tidos em conta aquando da introdução do fármaco.

CONCLUSÃO

Os autores concluem que o micofenolato de mofetil pode constituir uma alternativa promissora no eczema atópico grave, refractário e de difícil controlo. Este fármaco parece ter um melhor perfil de segurança relativamente a outros imunossuppressores, com uma resposta mais sustentada. Serão, no entanto, precisos mais relatos e estudos para que o micofenolato de mofetil possa ser utilizado mais amplamente em casos severos.

BIBLIOGRAFIA

1. Collier SJ. Immunosuppressive drugs. *Curr Opin Immunol*. 1989-1990; 2(6):854-8.
2. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001; 137(7):870-3.
3. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30(3):269-80.
4. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(3):317-28.
5. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33(6):685-8.
6. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009; 160(3):652-8.
7. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(1):77-84.
8. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1996; 348(9038):1357-9.
9. Enk AH, Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1997; 350(9076):494.
10. Böhm M, Beisert S, Schwarz T, Metze D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1997; 349(9051):541.
11. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(2 Pt 1):265-8.
12. Satchell AC, Barnetson RS. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. *Br J Dermatol*. 2000; 143(1):202-3.
13. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil; *Br J Dermatol*. 2001; 144(3):638-9.
14. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997; 195(1):10-9.
15. Neyts J, De Clercq E. Mycophenolate mofetil strongly potentiates the anti-herpesvirus activity of acyclovir. *Antiviral Res*. 1998; 40(1-2):53-6.
16. Heller M, Shin HT, Orlov SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol*. 2007; 157(1):127-32.
17. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil; *Br J Dermatol*. 2000; 143(6):1324-6.
18. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil; *Br J Dermatol*. 2000; 143(2): 385-91.
19. Hantash B, Fiorentino D. Liver enzyme abnormalities in patients with atopic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2006; 142(1):109-10.
20. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(1):23-7.
21. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krähn G, Kaufmann R, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 1999; 141(1):175-6.

novidade

hairlox®

Suplemento alimentar **EQUILIBRADO**

Cistina + Vitaminas + Minerais

Comodidade posológica

CONCENTRADO NO ESSENCIAL



- Complementa os **tratamentos anti-queda**.
- Aconselhado em **cabelos frágeis** (desvitalizados, espigados ou quebradiços).
- **Fortalece as unhas** (descamativas e quebradiças).

1 cápsula/dia



Fornecer os elementos necessários à beleza e qualidade do cabelo e unhas.

Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado.

edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 8
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Matr.: na C.R.C. Cascaes sob o n.º 17547 - Condição N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

TUMOR OVÁRICO DE CÉLULAS DE LEYDIG – UM CASO RARO DE HIPERANDROGENISMO

Paula Maio¹, Vasco Macias¹, Paulo Ramos², Raquel Vieira³, Jorge Cardoso⁴

¹Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral/Graduate Consultant, General Surgery

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department

Serviços de Dermatologia e Venereologia e de Cirurgia Geral do Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – Os tumores ováricos secretores de androgénios são raros constituindo cerca de 1% de todas as neoplasias do ovário. Descreve-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, 67 anos de idade, que recorre à consulta por queixas de hirsutismo (score 23) e alopecia com padrão androgenético. A avaliação laboratorial revelou níveis séricos elevados de testosterona. A ecografia ginecológica por via transvaginal permitiu identificar a presença de um nódulo sólido no ovário esquerdo com características imagiológicas sugestivas de malignidade pelo que, a doente foi submetida a ooforectomia bilateral. O exame histopatológico revelou a presença de células de Leydig. O seguimento clínico posterior da doente permitiu constatar melhoria do quadro clínico e normalização dos níveis séricos de testosterona.

PALAVRAS-CHAVE – Hiperandrogenismo; Virilização; Tumor de Células de Leydig; Neoplasias do Ovário.

LEYDIG CELL TUMOR OF THE OVARY – A RARE CASE OF HYPERANDROGENISM

ABSTRACT – The androgen secreting tumors are rare and frequently undetectable. One of the most common is Leydig cell tumor and it is usually benign. This case reports a 67-year-old female patient, complaining of hirsutism and androgenetic alopecia. Laboratory tests showed an elevated serum testosterone. The ultrasound revealed the presence of a nodule in the left ovary. The patient underwent bilateral oophorectomy. The histopathologic examination revealed the presence of Leydig cells. The clinical follow up showed a slight improvement of symptoms and normalization of serum levels of testosterone.

KEY-WORDS – Hyperandrogenism; Virilism; Leydig Cell Tumor; Ovarian Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Paula Maio

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Curry Cabral

Rua da Beneficência, n.º8

1069 - 166 Lisboa

Email: paulamaio@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A maioria dos tumores produtores de androgénios têm origem ovárica ou adrenal. Destes, os dois tipos mais frequentes são o tumor de Sertoli-Leydig e os tumores esteróides que incluem o tumor de Leydig^{1,2}. Este, embora possa ocorrer em qualquer idade, apresenta-se na maioria dos casos, durante ou após a menopausa e é habitualmente benigno³.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 67 anos de idade, que foi referenciada à consulta de Dermatologia por queixas de alopecia e hirsutismo com aproximadamente 8 meses de evolução. Negava outras queixas de órgão ou sistema nomeadamente aumento da massa muscular, atrofia das glândulas mamárias, clitoromegália, aumento da libido ou alterações fónicas.

Nos antecedentes pessoais e ginecológicos de salientar: ciclos menstruais regulares durante a idade fértil, duas gravidezes sem intercorrências e menopausa aos 51 anos de idade sem que tenha efectuado qualquer terapêutica hormonal de substituição.

Ao exame objectivo observava-se uma obesidade de tipo central (IMC 30,5); alopecia com padrão androgenético (grau III na escala de Ludwig) (Figs. 1 e 2) e hirsutismo clinicamente visível na região mentoniana, tórax, face posterior da cintura escapular e abdómen (score 23 escala Ferriman-Gallwey) (Figs. 3 e 4).

A avaliação laboratorial revelou: níveis séricos de testosterona total de 626ng/dL (N<62ng/dL). Os doseamentos de cortisol sérico, 17-hidroxiprogesterona, prolactina, FSH, LH, TSH, fT3, fT4 encontravam-se dentro dos parâmetros da normalidade.

Foi realizada ecografia ginecológica por via transvaginal que revelou a presença de um nódulo sólido no ovário esquerdo.

A doente foi submetida a ooforectomia bilateral electiva. O exame histopatológico da peça operatória revelou a presença de células de citoplasma abundante, eosinofílico, e evidência da presença de cristalóides de Reinke, permitindo o diagnóstico de um tumor de células de Leydig.

O seguimento clínico ulterior da doente permitiu constatar aos seis meses de *follow-up* discreta melhoria do quadro clínico e normalização completa dos níveis séricos de testosterona total (31,2ng/dL).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os tumores de células esteróides podem ser classificados em: tumor de células esteróides bem diferenciado ou maligno, luteoma do estroma e o tumor de células de Leydig. São todos tumores raros, integrados no grupo dos tumores dos cordões sexuais – estroma^{4,5}.

As manifestações clínicas variam com a idade de apresentação, com a actividade hormonal e, com o potencial virilizante do tumor em causa. Estes tumores



Fig. 1 - Alopecia padrão de distribuição androgenética aspecto fronto-temporal.



Fig. 2 - Alopecia padrão de distribuição androgenética aspecto parieto occipital.

Caso Clínico



Fig. 3 - Hirsutismo envolvendo a face posterior ombro.



Fig. 4 - Hirsutismo envolvendo o abdómen.

são mais frequentemente encontrados em mulheres peri ou pós-menopausa (80%) com idade média de 58 anos^{6,7}.

Habitualmente têm um comportamento benigno mas, existe um risco potencial de transformação maligna^{5,8} pelo que, o tratamento de eleição é cirúrgico^{6,9} e o *follow-up* destes doentes se reveste de grande importância.

No caso descrito, a apresentação com alopecia e hirsutismo clinicamente evidentes foram determinantes para o diagnóstico na medida em que, motivaram a realização de investigação laboratorial e pedido de exames de imagem dirigidos.

Os doseamentos hormonais são um importante exame auxiliar de diagnóstico permitindo o diagnóstico diferencial com outras patologias associadas a

sintomas sugestivos de virilização^{10,11}. Nos tumores do ovário produtores de androgénio, os níveis séricos de testosterona estão aumentados com níveis séricos de dihidroepiandosterona normais ou ligeiramente aumentados. Estes níveis normais distinguem os tumores produtores de androgénios com origem ovárica dos com origem na glândula supra-renal. Neste caso clínico os níveis de testosterona estavam aumentados, enquanto os níveis de dihidroepiandosterona eram normais, o que sugere origem ovárica. O diagnóstico definitivo foi feito pela histologia.

Histologicamente, é típica a presença de células com citoplasma abundante, eosinofílico ou vacuolizado por vezes com cristais de Reinke. Em cerca de 75% dos casos a marcação com vimentina é positiva^{1,4,6}.

Perante uma doente do sexo feminino que apresente sintomatologia androgénica de instalação recente, é importante manter um elevado índice de suspeição, procedendo a uma avaliação clínica e laboratorial sistematizada e, quando indicado, exames complementares de imagem de forma a excluir a existência de tumores produtores de androgénios.

Após a realização de cirurgia para tumorectomia assistiu-se à normalização dos valores laboratoriais enquanto que, o quadro clínico melhorou apenas discretamente. Tal pode dever-se em parte, ao potencial androgénico do tumor com deteção à data do diagnóstico de níveis de testosterona total superiores a 200ng/dL e, por outro lado, ao limitado tempo de *follow-up* da doente.

Na literatura internacional existem casos reportados¹² onde foi usada a triptorelina – um análogo GnRH – administrado por via intramuscular com periodicidade mensal com diminuição dos níveis séricos de testosterona e consequente remissão de alguns dos sintomas de virilização. No entanto, o tratamento final destes doentes foi cirúrgico dado o carácter potencialmente maligno destes tumores.

No caso descrito a doente não referia qualquer outra sintomatologia sugestiva de virilização nem se constataram outras alterações semiológicas no exame objectivo pelo que, foram exclusivamente as queixas do foro dermatológico que permitiram o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Derkensen J, Nagesser SK, Meinders AE, van de Velde SJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute woman. *N Engl J Med*. 1994; 33:968-73.
2. Young RH, Scully RE. Steroid cell tumors of the ovary. *In* Fox H, Wells M, editors. *Obstetric &*

Caso Clínico

- Gynaecological Pathology. Spain, Churchill Livingstone; 2003. p:845-56.
3. William E, John FJ. Functional Ovarian Tumors: A ten year study. *J Med Assoc.* 1994; 56(1):66-70.
 4. Scully RE: Ovarian tumors: a review. *Am J Pathol.* 1977; 87(3):686-720.
 5. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J.Gynecol Pathol.* 2006; 25(3):199-215.
 6. Wang PH, Chao HT. Steroid cell tumors of the ovary: clinical, ultrasonic and MRI diagnosis. *Eur J Radiol.* 1998; 26(3):269-73.
 7. Aimakhu VE, Adeleye JA, Hendrickse M, de von Hendrickse JP, Lloabachie G. Masculinizing tumors of the ovary. *J Natl Med Assoc.* 1976; 68(1):34-8.
 8. Burton JL, Wells M, Genest DR. Tumors of the female genital tract. In: Fletcher CD, editor. *Diagnostic histopathology of tumors.* 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p:601-2.
 9. Simonetti C, Vagno G, Cazzolla A, Melilli G, Gesù G, Cormio G, et al. A case of Leydig cell virilizing tumor of the ovary. *Minerva Ginecol.*1998; 50(12):545-7.
 10. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary: an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.*2006; 104(2):396-400.
 11. Reedy M, Richards W, Ueland F, Uy K, Lee EY, Bryant C, et al. Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified: a case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 1999; 75(2):293-7.
 12. Klotz RK, Müller-Holzner E, Fessler S, Reimer DU, Zervomanolakis I, Seeber B, et al. Leydig-cell-tumor of the ovary that responded to GnRH-analogue administration - case report and review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(5):291-7.

MELANOMA PRIMÁRIO DO PALATO – UM CASO CLÍNICO

Neide Pereira¹, M.^o Miguel Canelas², Ricardo Vieira², Américo Figueiredo³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

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

³Director de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra/
Head of Dermatology Department; Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: O melanoma da mucosa oral é uma neoplasia rara e agressiva, representando 0,2 a 8% de todos os melanomas e 0,5% das neoplasias da cavidade oral.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino de 84 anos, referenciada à consulta de dermatologia por mácula hiperpigmentada, de cor negra, limites irregulares, sobre a qual se observavam três elementos nodulares, implantada na transição do palato duro com o palato mole e de evolução desconhecida.

O exame histopatológico foi compatível com melanoma. O estadiamento imagiológico não revelou metastização loco-regional ou à distancia.

Devido à extensão local da doença e à idade e estado geral da doente, optou-se por terapêutica ablativa não excisional com crioterapia, havendo regressão clínica completa após dois ciclos de tratamento efectuados com 6 semanas de intervalo. Após 36 meses de seguimento, encontra-se livre de doença.

Discussão: Apesar de não ter sido submetida à terapêutica padrão, o tratamento de recurso efectuado (crioterapia) mostrou-se eficaz no controlo local da doença.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Neoplasias do Palato; Crioterapia.

PRIMARY MELANOMA OF THE PALATE – A CASE REPORT

ABSTRACT – Introduction: Melanoma of the oral mucosa is a rare and aggressive neoplasm, representing 0.2 to 8% of all melanomas and 0.5% of all cancers of the oral cavity.

Case report: We describe the case of a female patient of 84 years of age, referred to the outpatient dermatology by hyperpigmented macula, black, irregular borders, with about 3 x 4 cm of diameter, on which watched three nodular elements, implemented in the transition of the hard palate and soft palate and development unknown. Histopathology was compatible with melanoma. Staging imaging revealed no metastasis or loco-regional distance.

Due to the local extend, age and general condition of the patient, the option to perform non ablative therapy with cryotherapy was taken, leading to complete clinical regression after two cycles of treatment carried out 6 weeks apart. The patient is disease-free after 36 months of follow-up.

Discussion: Although not having been subjected to standard therapy, the treatment modality performed (cryotherapy) was effective in controlling local disease.

KEY-WORDS – Melanoma; Palatal Neoplasms; Cryotherapy.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.^o Neide Pereira

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel.: +351 239 400 420
Fax: +351 239 400 490
E-mail: neidepereira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O melanoma primário da mucosa oral (MMO) é uma neoplasia de baixa prevalência, que compreende cerca de 0,2 a 8%¹ de todos os melanomas e 0,5%^{2,3} das neoplasias da cavidade oral. Geralmente acomete indivíduos entre 50 e 70 anos de idade, havendo discreto predomínio do sexo masculino⁴.

De etiologia incerta, caracteriza-se pela proliferação atípica de melanócitos, levando ao aparecimento de lesões hiperpigmentadas de coloração variada (do cinza ao negro/do vermelho ao roxo) ou, raramente, amelanóticas⁵. A sua superfície pode ser macular ou ulcerada, com bordos assimétricos e irregulares⁵. Apresenta crescimento vertical agressivo e possível surgimento de lesões-satélites³. Os locais de maior incidência do MMO são o palato duro (40%), seguido do palato mole e gengiva; língua e pavimento da boca são localizações menos comuns³. Os sintomas mais comuns são a hemorragia, a dor local e o amolecimento dentário, podendo, no entanto, ser completamente assintomático. O diagnóstico é obtido através de biopsia da lesão que, pela localização, muitas vezes apenas é possível na forma incisional.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 84 anos, raça caucasiana e fototipo II. Foi referenciada à nossa consulta pelo seu médico dentista para avaliação de lesão maculosa pigmentada, de cor negra, limites irregulares, com cerca de 3 x 4cm de diâmetro, sobre a qual se observavam três elementos nodulares, implantada na transição do palato duro com o palato mole e de evolução desconhecida (Fig. 1). A lesão era assintomática. Foi realizada biopsia incisional que mostrou proliferação melanocítica intra-epitelial com disposição pagetóide e



Fig. 1 - Lesão maculosa pigmentada, de cor negra, limites irregulares com cerca de 3x4cm de diâmetro, sobre a qual se observa três elementos nodulares, implantada na transição do palato duro para o palato mole.

atipia citológica, deiscência de pigmento no córion e paraqueratose pigmentada, confirmando o diagnóstico de melanoma (Fig. 2). O exame clínico não revelou presença de adenomegalias palpáveis ou outra lesão cutânea ou mucosa. A tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica, bem como a ecografia cervical não evidenciaram metastização loco-regional ou à distância.

Após avaliação por cirurgia maxilo-facial e considerando a idade da doente e o alto risco cirúrgico, decidiu-se pela inoperabilidade da mesma.

A doente foi então submetida a terapêutica ablativa não excisional, paliativa, com crioterapia. Durante o primeiro ciclo, sob anestesia geral, associou-se a electrofulguração das lesões nodulares. Após este procedimento, observou-se regressão significativa da lesão, persistindo contudo uma pequena mácula hiperpigmentada (Fig. 3), pelo que se realizou um segundo

Caso Clínico

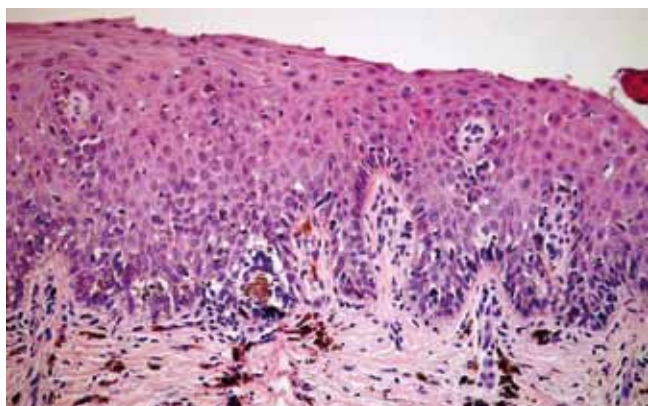


Fig. 2 - Proliferação melanócítica intra-epitelial com disposição pagetóide e atipia citológica, deiscência de pigmento no córion e paraqueratose pigmentada confirmando o diagnóstico de melanoma.



Fig. 4 - Após 36 meses de seguimento, ausência de sinais clínicos de doença.



Fig. 3 - Pequena mancha hiperpigmentada após o primeiro ciclo de crioterapia.

ciclo de crioterapia sob anestesia local com 6 semanas de intervalo, do qual resultou uma regressão clínica completa da neoplasia.

Após 36 meses de seguimento não há sinais clínicos ou imagiológicos de recidiva loco-regional ou à distância (Fig. 4).

DISCUSSÃO

Apesar de não haver diferenças morfológicas significativas entre ambos, o melanoma da mucosa oral

apresenta características especiais e comportamento biológico distinto do seu homólogo cutâneo, sendo muito mais agressivo e comportando um pior prognóstico⁶. Ao contrário do melanoma cutâneo, a etiologia e patogénese do melanoma mucoso ainda não estão claramente definidas². A exposição ao sol, sendo um factor de risco para o melanoma cutâneo, não está relacionada com a génese do melanoma oral.

O diagnóstico diferencial do MMO deve incluir: mácula melanótica oral, pigmentação pós-inflamatória, melanose secundária a fármacos (drogas antimaláricas, minociclina, entre outros), nevos melanocíticos, melanoplaquia, melanoacantoma, doença de Addison, síndrome de Peutz-Jeghers, pigmentação de causa exógena (amálgama ou outros metais pesados, tabaco, entre outras), sarcoma de Kaposi e muitas outras condições que partilham algumas características macroscópicas^{7,8}. O diagnóstico diferencial do melanoma amelanótico (raro e de pior prognóstico do que o pigmentado, devido ao atraso no diagnóstico correcto e início do tratamento) inclui carcinoma espinhocelular pouco diferenciado e linfoma⁹.

A agressividade desta entidade e o seu prognóstico sombrio têm sido relacionados com a ausência de protocolos de tratamento padronizados, dificuldade na ressecção cirúrgica com margens livres, tendência para invasão profunda e metastização hematogénica e à distância mais precoce, em comparação com o melanoma cutâneo¹⁰.

No momento da apresentação e durante o curso clínico, metástases ganglionares cervicais foram observadas em 5-48% dos casos de MMO¹¹. No momento

Caso Clínico

do diagnóstico, a incidência de metástases à distância foi relatada em 4-14% para os melanomas mucosos e 5,3% para os cutâneos¹¹.

A taxa de sobrevida média aos 5 anos é de 17,1% para os MMO e 81-85% para os melanomas cutâneos¹¹. As taxas de recorrência local, regional e à distância (50-90%, 20-60% e 30-70%, respectivamente) são mais elevadas do que o seu correspondente cutâneo (Tabela 1)¹¹.

Muitas classificações foram estabelecidas para estudá-lo, mas nenhuma delas é universalmente aceite¹². Os critérios desenvolvidos por Clark e Breslow não são úteis na cavidade oral devido às particularidades histológicas da mucosa¹².

Recentemente, o melanoma mucoso da cabeça e pescoço foi abarcado pela classificação da *American Joint Committee on Cancer (AJCC-TMN)*¹³ (Tabela 2). Por se tratar de tumor biologicamente muito agressivo, com elevadas taxas de recorrência e de mortalidade,

todas as lesões limitadas à mucosa são classificadas no mínimo como T3.

Actualmente, a melhor opção de tratamento é a cirurgia radical com amplas margens de segurança², havendo controvérsia quanto à margem óptima. A linfadenectomia cervical é fortemente recomendada em doentes com MMO e gânglios cervicais palpáveis¹⁴, uma vez que a metastização ganglionar cervical é significativamente correlacionada com a taxa de sobrevida destes doentes¹⁴.

A adjuvância com radioterapia deve ser considerada, pois reduz o risco de recidiva local, embora não tenha relação com o aumento da sobrevida, em virtude do alto risco de disseminação hematogénica da doença¹⁵. A quimioterapia isolada, a radioterapia local ou a cirurgia associada à radioterapia ou à quimioterapia e imunoterapia (interleucina-2 e interferon) podem ser utilizadas no tratamento paliativo¹⁶.

Tabela 1 - Comparação de MMO com melanoma cutâneo¹²

	MMO	Melanoma cutâneo
Incidência	0,5-8%	95%
Distribuição geográfica	Onde a incidência de melanoma cutâneo é baixa	Onde a incidência de MMO é baixa
Idade de diagnóstico	60-80 anos	40-50 anos
Feminino : Masculino	Ligeiro predomínio masculino	1:1
Lesão amelanótica	33%	5%
Metastização regional inicial	5-48%	10%
Metastização à distância inicial	4-14%	4%
Taxa de recorrência local	50-90%	6-50%
Taxa de recorrência regional	20-60%	20-33%
Taxa de recorrência à distância	30-70%	13-15%
Taxa de sobrevida aos 5 anos	17,1% (5-20%)	81-85%

Tabela 2 - Classificação AJCC-TMN para melanoma mucoso da cabeça e pescoço¹⁴

Estádio	T	N	M
III	T3 – localizado ao epitélio e submucosa	N0	M0
IVA	T4a – invasão de tecidos moles, cartilagem, osso ou pele sobrejacente T3-T4a	N0 N1	M0 M0
IVB	T4b – invasão cerebral, dura-máter, base do crânio, nervos cranianos inferiores, espaço mastigador, artéria carótida, espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, cartilagem, músculo-esquelético ou osso	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

A crioterapia tem sido relatada no tratamento do melanoma cutâneo, mas raramente no tratamento do MMO¹⁷. Yang *et al*¹⁸ utilizou a crioterapia para tratar tumores intra-orais. A taxa de recidiva em doentes tratados com crioterapia foi ligeiramente maior do que aqueles tratados com cirurgia. Segundo este estudo, quer a crioterapia ou a cirurgia por si só é benéfica em termos de taxa de recidiva em doentes com tumores T3. Nos tumores T4, a crioterapia por si só não é suficiente para controlar a doença¹⁸.

A dificuldade em determinar uma *terapêutica-padrão* resulta da escassa casuística disponível na literatura.

Acredita-se que o diagnóstico precoce de lesões melanocíticas pode simplificar o tratamento e melhorar o prognóstico. Recomenda-se atenção especial dos profissionais da área de saúde que, perante lesões suspeitas na cavidade oral, realizem biopsia das mesmas.

BIBLIOGRAFIA

- Sortino-Rachou AM, Cancela MC, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: Population-based incidence. *Oral Oncol* 2009; 45: 254-8.
- Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *Oral Oncol*. 2007; 43:116-21.
- Garzino-Demo P, Fasolis M, Maggiore GM, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004; 32(4):251-7.
- Snow GB, van der Waal I. Mucosal melanomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 1988; 19:549-64.
- Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: a review. *Pathol Oncol Res*. 2003; 9(1):7-12.
- Welkoborsky HJ, Sorger K, Knuth A. Malignant melanoma of the mucous membranes of upper aerodigestive tract. Clinical, histological and immunohistochemical characteristics. *Laryngorhinootologie*. 1991; 70:302-6.
- Eisen D, Voorhees JJ. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 27-37.
- Symvoulakis EK, Kyrmizakis DE, Drivas EI, Koutso-poulos AV, Malandrakis SG, Skoulakis CE, et al. Oral mucosal melanoma: A malignant trap. *Head Face Med*. 2006; 2:7.
- Notani K, Shindoh M, Yamazaki Y, Nakamura H, Watanabe M, Kogoh T, et al. Amelanóticas melanomas da mucosa oral. *J Br Cir Oral Maxilofacial*. 2002; 40(3):195-200.
- González-García R, Naval-Gías L, Martos PL, Nam-Cha SH, Rodríguez-Campo FJ Muñoz-Guerra, et al. Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10(3):264-71.
- Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res*. 2003; 9(1):7-12.
- Cebrián Carretero JL, Chamorro Pons M, Montedeoca N. Melanoma of the oral cavity. Review of the literature. *Med Oral*. 2001; 6:371-5.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, (Eds) *AJCC cancer staging manual*. 7. New York: Springer; 2010. Mucosal melanoma of the head and neck; pp. 97-100.
- White N, Yap LH, Srivastava S. Lymphadenectomy for melanoma in the clinically N1 neck: radical, modified radical, or selective? *J Craniofac Surg*. 2009; 20:385-8.
- Temam S, Mamelie G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005; 103:313-9.
- Yii NW, Eisen T, Nicolson M, A'Hern R, Rhys-Evans P, Archer D, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck: the Marsden experience over half a century. *Clin Oncol*. 2003; 15:199-204.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2005; 28:626-30.
- Yang X, Ren GX, Zhang CP, Zhou GY, Hu YJ, Yang WJ, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carbamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma. *BMC Cancer*. 2010; 10:623.

desconfortos
cutâneos

vermelhidões
da pele do bebé

pele
gretada

descamação
localizada

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

NOVO

CICAPLAST BAUME B5

Com água termal de La Roche-Posay

BÁLSAMO REPARADOR APAZIGUANTE

1 EFICÁCIA REPARADORA

[MADECASSOSIDE]

Acelera a reparação epidérmica

[COBRE + ZINCO]

Agentes purificantes

[MANTEIGA DE CAREI + GLICERINA]

Relipidante e hidratante

2 EFICÁCIA APAZIGUANTE

[PANTENOL 5%]

Apazigua intensamente as sensações de desconforto

TESTADO SOB CONTROLO DERMATOLÓGICO E PEDIÁTRICO
BEBÉS, CRIANÇAS, ADULTOS
SEM LANOLINA, SEM PERFUME, SEM PARABENOS
NÃO OLEOSO, NÃO COLANTE, SEM MARCAS BRANCAS

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

CICAPLAST BAUME B5

Avec de l'eau thermale de La Roche-Posay

BAUME REPARATEUR APAISANT

PANTHENOL + MADECASSOSIDE

AGENTS ANTIBACTERIENS / ANTIBACTERIAL AGENTS

SOOTHING REPAIRING BALM

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

Alexandre Miguel Bruno Lopes João
R. Piteira Santos, nº 46
2815-752 Sobreda

Alvaro Manuel da Cunha Machado
Avenida Elísio de Moura, 367 - 7ªA
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 Cristina Santos Oliveira
Rua Júlio Lourenço Pinto, nº 16 Hab 2.6
4150 - 0074 Porto

Ana da Conceição Rodrigues Guerra
Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7ªA
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 de Belém, n.º 474
4350 - 068 Porto

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

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

Ana Maria Calistru
Rua Dom Miguel, n.º 511
4515-124 Foz de Sousa

Ana Maria Carvalho Brinca
Rua das Romeiras Lt 35, 2º Esq -
Urb. Casa Branca
3030-471 Coimbra

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

Ana Maria Macedo Ferreira
Rua António Patricio, 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 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 - 2ºEsq
4715-049 Braga

Ana Rita P.B. de Oliveira Travassos
Rua Luís Piçarra, n.º 9 - 6.º A
1750 - 101 Lisboa

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

Anabela Pereira dos Santos Martins de
Almeida
Rua das Alfazemas n.º17 - Herdade da
Aroeira
2820 - 530 Charneca da Caparica

André Cruz Loureano Correia de Oliveira
Rua Eduardo Vidal, nº 7 - 1.º Direito
1700 - 158 Lisboa

André Jacinto Garcez de Lencastre
Praça António Ribeiro Chiado, n.º 16 - 3.º D
2810 - 022 Almada

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 - 9ºDto
1350 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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 - 3ºDto
2400-138 Leiria

António Augusto Guerra Massa
Rua Álvares Cabral, 153
4050 - 041 Porto

António Campos Felino de Almeida
R. Dr. Pedro Homem de Mello, 409 - 3ºEsq
4150-600 Porto

António Carreira Poça
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 - 8ºD, Dto
1250-001 Lisboa

António Gomes da Cunha Ferrete
Travessa Gandra, 4 - Padim da Graça
4710 Braga

António Honório de Campos
R. 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 Lúcio de Azevedo, n.º 12 -9.º D
1600-148 Lisboa

António Vasco Beltrão Poiães Baptista
Rua da Cumeada, 6-2ªA
3000-397 Coimbra

Aristóteles David Neiva Rosmaninho
Rua da Conceição, 20
4490 - 507 Póvoa do Varzim

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 - 8ºEsq
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
Av. Da República, 45 - 4.º Esq
1050 - 187 Lisboa

Aureliano Baptista da Fonseca
Avenida da Boavista, 2020/54
4100-117 Porto

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes
Urbanização Quinta da Romeira, R.
Carlos Pare-des n.º 8 - 3.º Drt
3030 -783 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- 3ºDto.
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 Pedroto, 23 - 7º 24 A
4200-351 Porto

Carlos Miguel Ruiz Garcia
R. Prof.Simões Raposo, nº 20 - 7º Dto.
1600-662 Lumiar/Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Carmen Maria Lisboa Silva
Rua Dr. Gabriel Cardoso de Miranda, nº
99 - Couto
4780-194 Santo Tirso

Carolina Gouveia
R. João Freitas Branco, nº15, 6º D
1500 - 714 Lisboa

Cecília 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

Cristiana Maria Gama Lima de Macedo
Rua Custódia Vilas Boas, 4 - 3 Esqª
4700 - 374 Braga

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
Av. Salvador Allende, 76 (Qta S. Miguel
D'Arcos LT 6)
2770 - 154 Paço D'arcos

Cristina Maria Félix Claro Amoedo
Rua Carlos Mardel, 98 -3ºD
1900-125 Lisboa

David Pacheco Castellano
Qta São Gonçalo, nº 78 - 2.º Dto
2775 - 629 Carcavelos

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 - 7ºDto
4050-224 Porto

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

Elvira Augusta Felgueira Leonardo
Fernandes Bártolo
Praça Infante D. Henrique, 3 - 6ºEsq -
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

Ermelinda Nachiambo
Rua Álvaro de Campos Lote 17 R/ch Dto
Buzano
2785 - 339 São Domingos de Rana

Ermelindo Silva Tavares
Praceta Cónego Dr. Manuel N. Formigão,
n.º 6 - 1.º Esq.
2005 - 258 Santarém

Esmeralda Maria Seco do Vale
Praceta do Poder Local, nº 8 - 6ºEsq
1675-155 Pontinha

Evelina Brigida Nolan Ruas
Quinta da Romeira, Lote 3 - 5º Esq.
3030-116 Coimbra

Fátima da Conceição Cunha Fernandes
Ribeiro da Cruz
Rua 1º Cabo José Martins Silvestre, 20 -
2ºEsq
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 Manuel D. Assis Pacheco
Rua Viriato, 13M - 4.º Drt
1050 - 233 Lisboa

Fernando Manuel Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7º A
2750-384 Cascais

Fernando Nunes
Av. Estados Unidos América, 71 - 7ºEsq
1700 Lisboa

Filipa Alexandra Ribeiro Osório
Av. Meneres 234, BL 1 - 2.º Dto - Traseiras
4450 Matosinhos

Filipa da Encarnação Roque Diamantino
Av. 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

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Filomena Maria Moreira Azevedo
Rua da Boavista, nº 357- 5.º - 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 - 3.º
4050 Porto

Francisco Manuel C. Menezes Brandão
Av. Infante Santo, 21 - 11.º
1350-177 Lisboa

Francisco Manuel L. Prates Nunes
Avenida Bombeiros Voluntários, 17 -
6.º Dto
1675 Pontinha

Francisco Manuel Ribeiro Miranda
Alameda Mahatma Gandhi, 18 - 3.º Esq
1600-502 Lisboa

Francisco Maria Silva Mota
Rua Manuel Ramos, 41 - 2.º Hab. 3
4435-729 Rio Tinto

Gilda da Graça Mendes Luciano
Av. Tomás Nduda, 1470 - 7.º A - Flat 14
Maputo - Moçambique

Glória Maria Cardoso da Cunha Velho
Praça Artur Santos Silva, 80 - 3.º Frente
4200-534 Porto

Guida Maria Mendes dos Santos
Rua Maria, nº 49 - 3.º Dto
1170-210 Lisboa

Guilherme José de Fonseca Peixoto
Rua Cidade de Nampula, Lote 148 - 1.º D
1800 Lisboa

Guilherme José Neves Rocha de Macedo
Av. Padre Manuel da Nóbrega, nº 9 - 1.º D
1000-223 Lisboa

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 - 4.º Esq.
1700-115 Lisboa

Henrique Gonçalves Oliveira
Trav. 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 - 1.ºD letra D
1900 Lisboa

Hugo Frederico Marques Barreiros
Rua Augusto Rosa, n.º 25 - 3.º Dto - Qta
Sta Teresa
2820-669 Charneca da Caparica

Hugo Miguel Schönenberger 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 - 4.º Dto
2900-500 Setúbal

Iolanda Gisela Conde Fernandes
Av. 31 de Janeiro, 594
4710-452 Braga

Isabel C. Albuquerque E. Franca
Rua Padre Mota n.º 233 C
2645-062 Alcabideche

Isabel Cristina Bouça de Medeiros Freitas
R. Manuel Costa e Silva, nº 7 - 3.º 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 Paríso - 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 - 3.º Esq
3040 Coimbra

Jacinta Maria Torres da Silva Azevedo
Avenida João Branco Núncio, 12 - R/c D
2660-273 Sto. António Cavaleiros

Joana Alexandra Devesa Parente
Av. Bombeiros Voluntários, n.º 69 - 13.º Esq.
1495 - 027 Algés

Joana Clara Gomes Rocha
Av. Dr. Profírio da Silva, 132
4715 - 044 Braga

Joana da Veiga Ferro Jerónimo Antunes
Av. Sacadura Cabral, n.º 33 - 5.º Andar
1000 - 272 Lisboa

Joana Maria Botelho Gomes
Rua Nova Esperança, n.º 6 -Gondizalves
4705 - 146 Braga

Joana Miguel Ramos Dias Coelho
Largo Rafael Bordalo Pinheiro, nº 29, 5.º Dto
1200-369 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 - 3.º Esq.
2775 Sasseiros Parede

João Borges da Costa
Rua Luís Pastor de Macedo, nº1, 10.º Esq.
1750 Lisboa

João Carlos de Matos Goes Pignatelli
Alameda dos Oceanos, Lte 4.42.01B - 1.º E
1990-353 Moscovide

João Carlos Teles de Sousa
Rua Arnaldo Ferreira Lote 4 - Bloco 6 - 8.º C
1750-411 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

João Duarte Gouveia de Freitas
Praceta São Sebastião, 59 - 2ºEsq
3000-299 Coimbra

João Emanuel Tiago Nunes Sequeira
R. Brigadeiro Correia Cardoso, 31 -
1º Esq A
3000 Coimbra

João José Goulão Dinis
Al. Fonte Velha Lt EA 13 BL A1, 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
Rua Santo António n.º 87 - 3º Esq.
8000-284 Faro

João Nuno Maia Rodrigues da Silva
Urb. Areeira, Lote 45
2050 Azambuja

João Pedro Graça de Freitas
Apartado 3328 EC Junqueira
1301-904 Lisboa

Joaquim Carlos Alves Cabrita
Casa da Amendoeira - Bordeira
8005-423 St.º Bárbara de Nexe - Faro

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 - Urgezes
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 - 2ºDto
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 - 3ºF 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 Luís Brito Cirne de Castro
Rua Mariano Pina, 13 - 3ºD
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 Bivar Weinholtz
Avenida António Augusto Aguiar, 9 - 5ºD
1050 Lisboa

José Manuel Curado Prates
Avenida Guerra Junqueiro, 18 - 1ºDto
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 - 1ºDto -
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, R. Carlos Paredes
n.º 8 - 3.º Drt
3030-783 Coimbra

Joselda Maria Viegas Pires
Rua General Leman, 5 - 2ºDto
1600 Lisboa

Juan Ocaña Wilhelm
Rua da Vinha, n.º 25 - 2.º Esq
1200 - 475 Lisboa

Judite Gonçalves Quirin
Praça dos Descobrimentos, nº 31 - 3º Dto. -
Alto das Vinhas Grandes
2870-091 Montijo

Judite Lopes Pereira
Rua Sousa Martins nº8,3ºA
1050 - 218 Lisboa

Júlia Duarte Cabrita
Rua Virgínia Vitorino, 10 - 9ºDto
1600 Lisboa

Juliana Filipa Ferreira Batista
Rua Pinheiro Chagas nº50 3ºB
1050-179-Lisboa

Laurentina Maria da Silva Marques Lopes
R. General Humberto Delgado, 181-A -
4ºEsq
4450-701 Leça da Palmeira

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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, B2-3.ºP
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
Calle Violetas, 36 - Urbanizacion Altoreal
30509 Molina de Segura - Murcia

Luíz Filipe Nunes de Oliveira Leite
Calçada da Ajuda, 82 - 1º
1300-015 Lisboa

Luiz Frederico de Brito e Cunha de Bastos
Viegas
Rua D. António Meireles, 16 - 6ºEsq
4250-054 Porto

Mª. Alexandra Madureira O. Botelho
Fernandes Feijó
Rua Sam Levy, Bloco H - 1.º D - Qta Sto
António
1400 Lisboa

Mª. Fernanda Coelho Guedes Bahia
Rua Agra do Amial, 129 4ºDtº
4200-022 Porto

Manuel António A. Marques Gomes
Rua dos Lusíadas, 64 - 1ºD
1300 Lisboa

Manuel António de Carvalho Martins
Rua de Campolide, 24 - 8ºDto
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 - 8ºD
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
Av. António Rodrigues Manito, 72 - 2ºDto
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 - 6ºA
2910 Setúbal

Maria Alexandra Rosado Leitão Chaveiro
Rua António Quadros, nº 1, 9º A
1600-875 Lisboa

Maria Angela Trindade Pereira
Casal do Areeiro do Meio, 34
2565 - 771 Turcifal

Maria Angelina Almeida Mariano
Praceta Machado de Castro, Lote 3 - 4ºA
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
Ruan 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 - 4ºC
4200 - 130 Porto

Maria Celeste Costa Sanches Galvão Brito
Rua José Maria Rodrigues, n.º 22 -
Gualtar
4710 - 080 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 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 - 3ºDto
4700-237 Braga

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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 Emerenciano de Sousa
Av. 25 de Abril, n.º 12 - 6º C - Urb.
Jardim da Radial
2620-186 Ramada

Maria de Lourdes N. Almeida dos Santos Ferreira
Urbanização Clube do Vau, n.º 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, n.º 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 n.º 4 - 4 - 1.º 4
3001 Tarragona

Maria do Carmo Coelho Le Mattre de Carvalho
Av. Dos Plátanos, Lote 58, 3º B
2775-352 Parede

Maria do Rosário Cardoso de Moura
Av. das Nações Unidas n.º 1, 8º A -
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
Avenida do Parque, 375 - 2.º Esq
4100 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 n.º 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 S
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 da Arroiteia n.º 324, B223
4425 - 622 Pedrouços-Maia

Maria João Pereira Rodrigo Leiria Pires
Rua Nova - Casa Nova
2665 Vila Franca do Rosário

Maria João Rodrigo
Rua dos Moinhos, n.º 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 Perotti Abad
Estrada Papanata n.º 278 - 3.º T
4900 - 470 Viana do Castelo

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
Sem morada actualizada

Maria Manuel Brites Xavier
Rua António José de Almeida, 30
3000 Coimbra

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria Manuela Antunes Pecegueiro da Silva Garcia
Rua Domingos Sequeira, nº 41 - 2º Esq.
1350-199 Lisboa

Maria Manuela Aragão Paçô 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 Ferreira de Sousa Lima
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 - 4ªA
1500 - 441 Lisboa

Maria Manuela Nunes dos Santos Cochito
Rua Joaquim Agostinho, 14 - 5º Dto
1750 -126 Lisboa

Maria Manuela Pinto Loureiro
Urbanização Qt.ª de Santo António, Lote C 20 - 2ºE
8600 Lagos

Maria Manuela Santos Martins Rocha
Rua João Nascimento Costa, 1 - 3ºD
1900 Lisboa

Maria Manuela Selores Azevedo Gomes Meirinhos
Rua Dr. Nunes da Ponte, 108 - 2º
4150 Porto

Maria Margarida de Deus Silva Anes
Condom. Villa Amélia - Bloco G, R/ch Dto - Cabanas
2950 - 805 Quinta do Anjo

Maria Margarida Gonçalves
Rua Infanta D. Maria, nº 30 A - 3º D
3030-330 Coimbra

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 Qta do Alto, 38
2760 - 099 Caxias

Maria Miguel Camelo Amaral Canelas
Urb. Quinta da Várzea Lote 18 - 4.º A
3040 - 320 Coimbra

Maria Natividade Santos Rocha
Rua Armando Tavares nº 194 - Bloco 2, 2º Esq.
4405 Vilar Paraíso

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 - 4ºD 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 - 5ºEsq
2685-215 Portela de Sacavém

Maria Victoria Guiote Dominguez
Avenida General Humberto Delgado, 408 - 2.º A
3030 - 327 Coimbra

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
Rua Dr. Francisco Sá carneiro, n.º 55 - 4.º Andar
4460-676 Leça da Palmeira

Marta Filipa Lopes Pereira
2º 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 - 3ºD
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
Trincheiras
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

Neide Sandra Pereira Alonso
Rua de Angola, n.º 74 - 1.º D
3030 - Coimbra

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

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
R. António Cândido Pinto, nº 34 - 4º Dto
4715 - 400 Braga

Olga Pais Dias Pereira Ferreira
Rua Santo António, 16
4445-199 Alfena

Orlando Dias Martins
Av. Afonso Costa, 20, gal/dir.
1900-036 Lisboa

Oscar Eduardo Henriques Correia
Tellechea
Rua Fonte do Frade - Fala
3040-167 Coimbra

Oswaldo José Coutinho Correia
Rua do Ribeirinho 301
4150-635 Porto

Patricia Pereira da Costa Santos Rodrigues
R. 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, nº 143 - 1º Dto
4500 - 474 Silvalde - Espinho

Paulo Henrique Ramos dos Santos
Rua Naulila 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

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes
Rua Coronel Almeida Valente, 198
4200-030 Porto

Paulo Manuel Leal Filipe
Estrada de Benfica, 707 - 7º Dto.
1500-088 Lisboa

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte
R. Actor Taborda nº 38, 4º Dto
1000 -008 Lisboa

Pedro António Masson Poiães Baptista
Quinta da Loureira
3060-030 Ançã

Pedro Filipe de Sousa Andrade
Ladeira de Chão do Bispo, Lt 1
3030 - 159 Coimbra

Pedro Jorge dos Santos Monteiro Torres
Aldeamento das Encostas, nº 9 Quinta
das Encostas, 9
2775-765 Carcavelos

Pedro Nuno dos Santos Serrano
Rua Joly Braga Santos, Lote L 6.º Dto
1600 -123 Lisboa

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa Viegas
Av. Calouste Gulbenkian , 14 - 2.º Esq.
8000-072 Faro

Raquel Aline Tavares Cardoso
Rua Ateneu Comercial, lote 12, 3.º Dto.
2000 Santarém

Raquel Maria Palma Guerreiro da Silva
Rua Prof. Francisco Gentil, 8 - 2º D
1600-624 Lisboa

Ricardo José David Costa Vieira
R. General Humberto Delgado, 408 -
2º A
3030-327 Coimbra

Ricardo Luís Azevedo de Oliveira Coelho
Rua dos Remédios à Lapa, 9
1200 - 782 Lisboa

Rita Mª. Rodrigues Teixeira de Castro
Rua Bartolomeu Dias, 1
2780-811 Oeiras

Rita Venina de Amaral Pereira Gomes
Guedes
Rua Damião de Góis, nº 470 - 1.º E
4050 - 224 Porto

Rodrigo José Araújo Carvalho
R. José Ferrão Castelo Branco nº 11 - 1º A
2770-098 Paço d'Arcos

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 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 - 1º 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 - 1º
7100-500 Estremoz

Rui Jorge Ramalho Bajanca
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 8 - 8º Dto
1500-588 Lisboa

Rui Manuel Severo Coelho
Rua Joaquim de Almeida, 144
2780 Montijo

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Rui Manuel Simões Braga Themido
Praçeta do Poder Local, n.º 8 - 6.º Esq
1675-155 Pontinha

Rui Miguel Fernandes Silva Marcos
Rua do Lagar, Lote 12 - Quinta da Ponte,
Sub-serra
2600-843 S. João dos Montes

Sandra Paula Dutra Medeiros
Rua Padre Américo, 15, 1.º Esq
1600 - 548 Lisboa

Sara Bernarda da Piedade Turpin
Rua Lauriano de Oliveira, n.º 54 - 3.º Dto
1885 - 050 Moscavide

Sara Isabel Alcântara Lestre
Rua António Quadros, 3 - 8.º Dto
1600 - 875 Lisboa

Saudade Rosa do Carmo Martins Gonçalves
Praceta Fausto Correia, n.º 8 - 2.º D
3000 - 253 Coimbra

Serafim da Silva Aguiar
Rua Alfredo Cunha, 225 - 2.º E
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
Avenida dos Lusíadas, 22, R/C, Forca
3800-006 Aveiro

Sónia Figueiredo Fernandes
R. Joaquim Rocha Cabral, n.º 16 - 4B
1600 - 086 Lisboa

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
Hosp. Reynaldo dos Santos - Serv.
Dermat. -R. Doutor Luís C. Per
2600 - 077 V. Franca de Xira

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, n.º 20, Hab.
C - 7
4100 Porto

Tiago Castro Esteves
Rua Jorge Colaço, n.º 35 - 4.º Dto
1700 - 252 Lisboa

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 Manuel Coelho Macias
Praceta António Ferreira, n.º 8 - 5.º Esq
2790 - 024 Carnaxide

Vasco Maria Pinto de Sousa Coutinho
Rua da Junqueira, 1 - 3.º R
1300-342 Lisboa

Vasco Vieira Serrão Ferreira
Rua Prof. Henrique Vilhena, n.º 4, 6.º Dto
1600-622 Telheiras

Vera Maria dos Santos Monteiro Torres
Rua das Amoreiras, n.º 78 - 8.º Andar
1250 - 024 Lisboa

Virgílio da Costa
Rua de São Mamede 45 - 3.º 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 - 1.º
4150-574 Porto

ÍNDICE DE ASSUNTOS

	Nº Página
11º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia (Lisboa, 19 a 21 de Novembro de 2010 (Programa e Resumos das Comunicações)	147
11º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia, Lisboa, 19 a 21 de Novembro de 2010 (Programa e Resumos de Casos Clínicos e de Posters seleccionados para apresentação oral)	305
A Importância da Griseofulvina no Tratamento da Tinha do Couro Cabeludo em Idade Pediátrica – A Propósito de Um Caso Clínico	627
Actas das Assembleias-gerais da SPDV (Acta nº 274)	287
Alergia Cutânea em Crianças	377
Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa (<i>Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente em Doentes com Psoríase Submetidos a Terapêutica com</i>) – Estudo Retrospectivo de 4 Anos no Hospital de Santarém	577
Antibióticos Beta-lactâmicos (<i>Hipersensibilidade Imediata</i>) Insulina Humana, Análogos de Insulina e – Um Caso Clínico	111
Apresentação Atípica de Sífilis Secundária em Doente com Psoríase sob Ciclosporina	479
Artrite Reactiva (<i>syn: Síndrome de Reiter</i>)	217
Biológicos (<i>Normas de Boa Prática</i>) para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com	531
Bolsas e Prémios atribuídos (2011)	281
Bolsas e Prémios atribuídos	133
Buschke (<i>Escleredema Adultorum de</i>)	447
Cancro Cutâneo Não-Melanoma no Serviço de Dermatologia dos HUC – Revisão de 5 Anos	421
Carcinoma Basocelular (<i>Microscopia ConfoCAL</i>) – A propósito de 2 Casos Clínicos	471
Carcinoma Basocelular Polipóide Gigante do Escroto	475
Carcinomas Basocelulares Pigmentados (<i>Estruturas Dermatoscópicas em Oitenta</i>)	593
Causas Infrequentes de Úlceras de Perna e a sua Abordagem	383
<i>Chlamydia Trachomatis</i> (<i>Prevalência de Infecção Genital</i>) na Consulta de Venereologia – Estudo Descritivo relativo ao Primeiro Semestre de 2010	211
<i>Chlamydia Trachomatis</i> numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis – Estudo Retrospectivo de 4 Anos (2006 – 2009)	79
Cicatrização de Feridas	355
Cicatrização por Segunda Intenção – A Propósito de um Caso Clínico	617
Comissão Labial (<i>Retalho Romboidal Duplo para Encerramento de Defeito Cirúrgico</i>)	443
Condilomas Ano-genitais Exuberantes: Abordagem Clínica e Terapêutica	431
Contractura Isquémica Congénita de Volkmann – A Propósito de 1 Caso Clínico	491
Déficite Imunitário Congénito (<i>Eritrodermia: Primeira Manifestação de</i>)	97
Deficiência de Prolidase – Uma Causa Rara de Úlceras de Perna em Idade Pediátrica	485
Dermatite Atópica (<i>Imunoglobulina G Endovenosa</i>)– Um Caso Clínico	121
Dermatite Atópica Grave (<i>O Papel do Omalizumab</i>)	267
Dermatofitias no Distrito de Braga – Estudo Retrospectivo dos Últimos 11 Anos (1999 – 2009)	69
Dermatoscopia de lesões pigmentadas	33
Dermatose IgA Linear da Infância – Apresentação em Cacho de Uva Escrotal	621
Dermatoses Vulvares Inflamatórias	561
Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente em Doentes com Psoríase Submetidos a Terapêutica com Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa – Estudo Retrospectivo de 4 Anos no Hospital de Santarém	577
Diagnóstico Serológico da Sífilis – Novas Orientações	523
Doença de Hansen e Gravidez	555
Doença Inflamatória Intestinal (e <i>Pioderma Gangrenoso Pustuloso</i>) – Resolução após Proctocolectomia	461
Eczema Atópico Infantil (<i>Micofenolato de Mofetil</i>)	631
Editorial	9, 169, 353
Eritrodermia: Primeira Manifestação de Déficite Imunitário Congénito	97

Índice - Volume 69 (2011)

Eritroplasia de Queyrat – Tratamento com Laser CO2	455
Escleredema <i>Adultorum</i> de Buschke	447
Escroto (<i>Carcinoma Basocelular Polipóide Gigante</i>)	475
Estruturas Dermatoscópicas em Oitenta Carcinomas Basocelulares Pigmentados	593
Exposição Fotográfica do Prof. Aureliano da Fonseca	137
Fotografia Aplicada à Dermatologia. Alguns Conceitos Técnicos Básicos	369
Fotossensibilidade Exógena – Aspectos Clínicos e Principais Agentes	171
Fototerapia e Tratamento Sistémico (<i>Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica</i>) – Parte II	203
Furosemida (<i>Penfigóide Bolhoso Secundário</i>)	117
Gravidez (e <i>Doença de Hansen</i>)	555
Griseofulvina (<i>A Importância da</i>) no Tratamento da Tinha do Couro Cabeludo em Idade Pediátrica – A Propósito de Um Caso Clínico	627
Hemangioma Infantil (<i>Propranolol no Tratamento</i>) – A Propósito de 2 Casos	495
Herpes Zoster no 1º Ano de Vida	261
Hiperandrogenismo (<i>Tumor Ovárico de Células de Leydig – Um Caso Raro</i>)	637
Hipersensibilidade Imediata a Insulina Humana, Análogos de Insulina e a Antibióticos Beta-lactâmicos – Um Caso Clínico	111
Imunoglobulina G Endovenosa na Dermatite Atópica – Um Caso Clínico	121
Imunopatogénese da Psoríase	11
<i>In Memoriam</i> – Dr.ª Olívia Bordalo	521
Índice – Volume 69 (2011)	657
Índice de Assuntos	657
Índice de Autores	661
Índice Geral	664
Infecção Genital por <i>Chlamydia Trachomatis</i> (<i>Prevalência</i>) na Consulta de Venereologia – Estudo Descritivo relativo ao Primeiro Semestre de 2010	211
Insulina Humana (<i>Hipersensibilidade Imediata</i>), Análogos de Insulina e a Antibióticos Beta-lactâmicos – Um Caso Clínico	111
Lábio Inferior (<i>Reconstrução Cirúrgica</i>) – Apresentação de 2 Casos	91
Lábio Superior (<i>Reconstrução Cirúrgica após Exérese Tumoral</i>)	87
Lesões pigmentadas (<i>Dermatoscopia</i>)	33
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	647
Lúpus Discóide (<i>Tinha do Couro Cabeludo por Trichophyton Violaceum em Adulto</i>)	129
Mastocitose (<i>Medidas de Prevenção</i>) – Protocolo	189
Medalhas de Dermatologistas	139
Medidas de Prevenção em Doentes com Mastocitose – Protocolo	189
Melanoma Maligno (<i>Utilidade do HMB-45 e do Ki-67</i>) associado a Nevo	195
Melanoma Maligno Associado a Nevo Melanocítico	413
Melanoma Primário do Palato – Um Caso Clínico	641
Micofenolato de Mofetil no Eczema Atópico Infantil	631
Microscopia ConfoCAL do Carcinoma Basocelular – A propósito de 2 Casos Clínicos	471
Nariz (<i>Retalho Interpolado do Sulco Melolabial para Encerramento de Defeitos Complexos</i>)	437
Necrólise Epidérmica Tóxica (e <i>Síndrome de Stevens-Johnson</i>) – Casuística de 10 Anos	403
Necrose Gorda do Recém-nascido	103
Nevo Melanocítico (<i>Melanoma Maligno Associado</i>)	413
Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com Biológicos	531
O Papel do Omalizumab na Dermatite Atópica Grave	267
Omalizumab (O Papel do) na Dermatite Atópica Grave	267
Orçamento para 2011	304
Parecer do Conselho Fiscal	302
Pênfigo Vegetante (<i>Pênfigo Vulgar com evolução para</i>)	273

Pênfigo Vulgar com evolução para Pênfigo Vegetante	273
Penfigóide Bolhoso Secundário à Furosemida	117
Pioderma Gangrenoso Pustuloso e Doença Inflamatória Intestinal – Resolução após Proctocolectomia	461
Prevalência de Infecção Genital por <i>Chlamydia Trachomatis</i> na Consulta de Venereologia – Estudo Descritivo relativo ao Primeiro Semestre de 2010	211
Programa de Acção para 2011	302
Propranolol no Tratamento do Hemangioma Infantil – A Propósito de 2 Casos	495
Protoporfiria Eritropoiética – Caracterização de uma Família Portadora de uma Nova Mutação no Gene <i>FECH</i>	247
Pseudoxantoma Elástico	107
Psoríase (<i>Apresentação Atípica de Sífilis Secundária</i>) em Doente sob Ciclosporina	479
Psoríase (<i>Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente em Doentes</i>) Submetidos a Terapêutica com Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa – Estudo Retrospectivo de 4 Anos no Hospital de Santarém	577
Psoríase (<i>Imunopatogénese</i>)	11
Psoríase (<i>Tratamento em Idade Pediátrica</i>) – Parte I: Tratamento Tópico	25
Psoríase (<i>Tratamento em Idade Pediátrica</i>) – Parte II: Fototerapia e Tratamento Sistémico	203
Queyrat (<i>Eritroplasia de</i>) – Tratamento com Laser CO ₂	455
Reconstrução Cirúrgica do Lábio Inferior – Apresentação de 2 Casos	91
Reconstrução Cirúrgica do Lábio Superior após Exérese Tumoral	87
Reconstrução Cirúrgica dos 2/3 Médios do Nariz	237
Reconstrução de Defeito Nasogeniano (<i>Retalho de Avanço Modificado</i>)	609
Reconstrução Palpebral em Cirurgia Dermatológica	227
Relatório de Actividades de 2010	290
Relatório de Contas de 2010	300
Retalho de Avanço Modificado para Reconstrução de Defeito Nasogeniano	609
Retalho de Bernard-Burrow-Webster (e <i>Retalho de Karapandzic</i>) na Reconstrução do Lábio Inferior	241
Retalho de Karapandzic e Retalho de Bernard-Burrow-Webster na Reconstrução do Lábio Inferior	241
Retalho Interpolado do Sulco Melolabial para Encerramento de Defeitos Complexos do Nariz	437
Retalho Romboidal Duplo para Encerramento de Defeito Cirúrgico da Comissura Labial	443
Sífilis (<i>Diagnóstico Serológico</i>) – Novas Orientações	523
Sífilis Secundária (<i>Apresentação Atípica</i>) em Doente com Psoríase sob Ciclosporina	479
Síndrome de Reiter (syn: Artrite Reactiva)	217
Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica – Casuística de 10 Anos	403
Síndrome do Túnel Cárpico – Variante Úlcero-Mutilante	467
Síndrome Unha-Rótula	255
Subespecialidade de Dermatopatologia – Ordem dos Médicos	135
Sudoríparos (<i>Tumores</i>) – Revisão de 10 Anos	599
Técnica de Zook Modificada (<i>Unha em Pinça – Correção Cirúrgica</i>)	613
Telereferenciação com Imagem – Experiência de 1 Ano	573
Terapêutica Biológica (<i>Utilização Off-label em Dermatologia</i>) – Experiência Clínica de 5 Anos	49
Tinha do Couro Cabeludo em Idade Pediátrica (A Importância da Griseofulvina no Tratamento) – A Propósito de Um Caso Clínico	627
Tinha do Couro Cabeludo por <i>Trichophyton Violaceum</i> em Adulto com Lúpus Discóide	129
Tópico (<i>Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica</i>)	25
Toxidermias – Estudo dos Casos Internados num Hospital Central (2000-2010)	585
Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica – Parte I: Tratamento Tópico	25
Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica – Parte II: Fototerapia e Tratamento Sistémico	203
Tratamento da Psoríase em Placas (<i>Normas de Boa Prática para o</i>) em Idade não Pediátrica com Biológicos	531
<i>Trichophyton Violaceum</i> (<i>Tinha do Couro Cabeludo</i>) em Adulto com Lúpus Discóide	129
Tuberculose Latente (<i>Diagnóstico e Tratamento</i>) em Doentes com Psoríase Submetidos a Terapêutica com Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa – Estudo Retrospectivo de 4 Anos no Hospital de Santarém	577
Tumor Ovário de Células de Leydig – Um Caso Raro de Hiperandrogenismo	637

Índice - Volume 69 (2011)

Tumores Sudoríparos – Revisão de 10 Anos	599
Úlceras de Perna (<i>Causas Infrequentes</i>) e a sua Abordagem	383
Úlceras de Perna (<i>Deficiência de Prolidase – Uma Causa Rara</i>) em Idade Pediátrica	485
Unha em Pinça – Correção Cirúrgica pela Técnica de Zook Modificada	613
Utilidade do HMB-45 e do Ki-67 em Melanoma Maligno associado a Nevo	195
Utilização <i>Off-label</i> de Terapêutica Biológica em Dermatologia – Experiência Clínica de 5 Anos	49
Vírus do Papiloma Humano e Vacinação	395

ÍNDICE DE AUTORES (ARTIGOS)*

	Nº Página
Afonso A	103
Alexandrino H	461
Almeida A	491
Alves R	103 , 479
Andrade P	111 , 241, 403, 421 , 437 , 443 , 461 , 599
Antunes J	217
Aranha J	475
Araújo Carvalho R	79
Araújo P	455
Araújo Pinheiro L	255
Azevedo F	11, 25, 117, 203, 247, 383, 395, 431, 485, 523, 585, 621, 627
Azevedo J	211
Banquart Leitão	491
Baptista A	107, 455, 471, 573, 609
Baptista J	255
Barreiros H	369
Barreto F	117
Barros L	111
Baudrier T	25, 117, 203, 247, 383, 485, 627
Bettencourt H	621
Borges da Costa J	211, 217
Brinca A	241 , 273 , 403 , 443, 447 , 613
Brites MM	273, 421, 461
Brito C	69, 129
Calistru AM	431 , 585 , 627
Campos A	555
Canelas MM	273, 467, 641
Canelhas A	621
Cardoso J	79, 103, 495, 617, 637
Cardoso JC	437
Carvalho JM	577
Carvalho R	495
Cerqueira R	247
Chaveiro A	617
Coelho Macias V	617, 637
Costa AC	267
Couceiro A	107
Cravo M	273
Cruz MJ	25 , 117 , 203 , 383 , 485 , 523 , 627
Cunha AP	585
Diamantino F	49 , 97
Dores JA	475
Duarte AF	621
Duarte Freitas J	437
Duarte ML	69, 129
Eloy C	485
Farela Neves J	97
Fernandes C	79

Índice - Volume 69 (2011)

Fernandes JC	129
Fernandes S	617
Ferreira A	49
Ferreira L	413
Ferreira O	117, 247, 621
Fidalgo A	49
Figueiredo A	171, 227, 241, 261, 273, 403, 421, 437, 443, 447, 461, 467, 613, 641
Filipe P	531
Francisco C	555
Freitas I	103, 495
Furtado C	87, 237
Furtado Lima A	555
Gomes H	475
Gomes J	129, 195, 413
Gonçalo M	111, 171, 403, 447
Goossens A	377, 521
Goulão J	87, 237
Guedes R	455, 573, 609, 631
Guerreiro C	555
Guiote Dominguez V	91, 593
Henrique M	495
Laureano A	355
Leite I	107, 227, 395, 455, 471, 573, 609, 631
Lestre S	49
Lisboa C	395, 431, 523, 585
Lopes A	121
Lopes da Silva S	121
Lopes MJ	49, 97
Luz S	121, 267
Magina S	11, 25, 203
Maio P	637
Mariano A	421
Marques MSJ	475
Marques Pinto G	9, 169, 353, 531
Martins C	561, 577
Mascarenhas R	111
Matos D	369
Mendes N	555
Menezes N	33, 471, 609
Monteiro Torres V	121
Morais P	247, 621
Moreira A	107, 471, 573
Mota A	247, 485, 621, 627
Oliveira A	491
Oliveira P	69
Osório F	11
Osório Ferreira E	107, 471, 573, 609, 631
Palmeiro A	247
Parente J	189, 195, 413, 475, 577
Pedro E	121, 267
Pereira Barbosa M	121, 267

Índice - Volume 69 (2011)

Pereira N	467, 613, 641
Pinto-Almeida T	479
Poiares Baptista A	137, 139
Ponte P	49
Ramos P	637
Reis JP	421, 599
Rocha J	69
Rocha N	455
Rodrigues AM	79, 355
Rosmaninho A	479
Sacramento Marques M	217
Sanches M	479, 491
Santiago F	171
Santos I	103, 211
Santos P	431
Santos R	79
Schönenberger de Oliveira H	261, 447
Selores M	479, 491
Serra D	171, 261 , 437
Silva E	485
Silva MJ	189
Silva P	267
Silva S	577
Silvério C	255
Spínola Santos A	121, 267
Tavares E	475, 561 , 577
Tavares P	247
Tavares-Bello R	255
Teixeira J	561
Tellechea O	421, 447, 599
Tente D	455
Travassos AR	211
Trigo F	247
Vale E	195, 413
Varandas R	107
Ventura F	129
Viana I	195, 413
Vieira R	91, 227, 241, 421, 437, 443, 467, 613, 641
Vieira R	555, 637
Xavier MM	403

*Em negrito, 1º autor

Índice - Volume 69 (2011)

ÍNDICE GERAL

NÚMERO 1, 2011

Nº Página

Editorial	
<i>Gabriela Marques Pinto</i>	9
Imunopatogénese da Psoríase	
<i>Filipa Osório, Sofia Magina, Filomena Azevedo</i>	11
Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica – Parte I: Tratamento Tópico	
<i>Maria João Cruz, Sofia Magina, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo</i>	25
Dermatoscopia de lesões pigmentadas	
<i>Nuno Menezes</i>	33
Utilização Off-label de Terapêutica Biológica em Dermatologia – Experiência Clínica de 5 Anos	
<i>Filipa Diamantino, Sara Lestre, Pedro Ponte, Ana Ferreira, Ana Fidalgo, Maria João Lopes</i>	49
Dermatofitias no Distrito de Braga – Estudo Retrospectivo dos Últimos 11 Anos (1999 – 2009)	
<i>Joana Rocha, Maria Luz Duarte, Pedro Oliveira, Celeste Brito</i>	69
<i>Chlamydia Trachomatis</i> numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis – Estudo Retrospectivo de 4 Anos (2006 – 2009)	
<i>Rodrigo Araújo Carvalho, Cândida Fernandes, Raquel Santos, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	79
Reconstrução Cirúrgica do Lábio Superior após Exérese Tumoral	
<i>João Goulão, Constança Furtado</i>	87
Reconstrução Cirúrgica do Lábio Inferior – Apresentação de 2 Casos	
<i>Victoria Guiote, Ricardo Vieira</i>	91
Eritrodermia: Primeira Manifestação de Défice Imunitário Congénito	
<i>Filipa Diamantino, João Farela Neves, Maria João Lopes</i>	97
Necrose Gorda do Recém-nascido	
<i>Rubina Alves, Isabel Freitas, Isabel Santos, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	103
Pseudoxantoma Elástico	
<i>Inês Leite, Ana Moreira, Rosário Varandas, António Couceiro, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	107
Hipersensibilidade Imediata a Insulina Humana, Análogos de Insulina e a Antibióticos Beta-lactâmicos – Um Caso Clínico	
<i>Pedro Andrade, Luísa Barros, Rosa Mascarenhas, Margarida Gonçalves</i>	111
Penfigóide Bolhoso Secundário à Furosemida	
<i>Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Olga Ferreira, Filomena Barreto, Filomena Azevedo</i>	117
Imunoglobulina G Endovenosa na Dermatite Atópica – Um Caso Clínico	
<i>Sofia Luz, Susana Lopes da Silva, Vera Monteiro Torres, Amélia Spínola Santos, Anabela Lopes, Elisa Pedro, Manuel Pereira Barbosa</i>	121
Tinha do Couro Cabeludo por <i>Trichophyton Violaceum</i> em Adulto com Lúpus Discóide	
<i>Filipa Ventura, Joana Gomes, Maria da Luz Duarte, José Carlos Fernandes, Celeste Brito</i>	129
Bolsas e Prémios atribuídos	133
Subespecialidade de Dermatopatologia – Ordem dos Médicos	
<i>Comissão de Avaliação da Criação da Subespecialidade de Dermatopatologia</i>	135
Exposição Fotográfica do Prof. Aureliano da Fonseca	
<i>A. Poiares Baptista</i>	137
Medalhas de Dermatologistas	
<i>A. Poiares Baptista</i>	139
11º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia	
Lisboa, 19 a 21 de Novembro de 2010 (Programa e Resumos das Comunicações)	147

Editorial	
<i>Gabriela Marques Pinto</i>	169
Fotossensibilidade Exógena – Aspectos Clínicos e Principais Agentes	
<i>David Serra, Felicidade Santiago, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo</i>	171
Medidas de Prevenção em Doentes com Mastocitose – Protocolo	
<i>Joana Devesa Parente, Maria João Silva</i>	189
Utilidade do HMB-45 e do Ki-67 em Melanoma Maligno associado a Nevo	
<i>Joana Gomes, Joana Parente, Isabel Viana, Esmeralda Vale</i>	195
Tratamento da Psoríase em Idade Pediátrica – Parte II: Fototerapia e Tratamento Sistémico	
<i>Maria João Cruz, Sofia Magina, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo</i>	203
Prevalência de Infecção Genital por <i>Chlamydia Trachomatis</i> na Consulta de Venereologia – Estudo Descritivo relativo ao Primeiro Semestre de 2010	
<i>Ana Rita Travassos, João Borges da Costa, Jacinta Azevedo; Irene Santo</i>	211
Artrite Reactiva (syn: Síndrome de Reiter)	
<i>Joana Antunes, João Borges da Costa, Manuel Sacramento Marques</i>	217
Reconstrução Palpebral em Cirurgia Dermatológica	
<i>Inês Leite, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	227
Reconstrução Cirúrgica dos 2/3 Médios do Nariz	
<i>João Goulão, Constança Furtado</i>	237
Retalho de Karapandzic e Retalho de Bernard-Burrow-Webster na Reconstrução do Lábio Inferior	
<i>Ana Brinca, P. Andrade, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	241
Protoporfiria Eritropoiética – Caracterização de uma Família Portadora de uma Nova Mutação no Gene <i>FECH</i>	
<i>Paulo Morais, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Olga Ferreira, Filipe Trigo, Rita Cerqueira, Aida Palmeiro, Purificação Tavares, Filomena Azevedo</i>	247
Síndrome Unha-Rótula	
<i>Rui Tavares-Bello, Juliana Baptista, Cristina Silvério, Luís Araújo Pinheiro</i>	255
Herpes Zoster no 1º Ano de Vida	
<i>David Serra, Hugo Schönerberger de Oliveira, Américo Figueiredo</i>	261
O Papel do Omalizumab na Dermatite Atópica Grave	
<i>Sofia Luz, Pedro Silva, Ana Célia Costa, Amélia Spínola Santos, Elisa Pedro, Manuel Pereira Barbosa</i>	267
Pênfigo Vulgar com evolução para Pênfigo Vegetante	
<i>Ana Brinca, Maria Miguel Canelas, Mariana Cravo, Maria Manuel Brites, Américo Figueiredo</i>	273
Bolsas e Prémios atribuídos (2011)	281
Actas das Assembleias-gerais da SPDV (Acta nº 274)	287
Relatório de Actividades de 2010	290
Relatório de Contas de 2010	300
Parecer do Conselho Fiscal	302
Programa de Acção para 2011	302
Orçamento para 2011	304
11º Congresso Nacional de Dermatologia e Venereologia	
Lisboa, 19 a 21 de Novembro de 2010 (Programa e Resumos de Casos Clínicos e de <i>Posters</i> seleccionados para apresentação oral)	305

Índice - Volume 69 (2011)

NÚMERO 3, 2011

Nº Página

Editorial	
<i>Gabriela Marques Pinto</i>	353
Cicatrização de Feridas	
<i>André Laureano, Ana Maria Rodrigues</i>	355
Fotografia Aplicada à Dermatologia. Alguns Conceitos Técnicos Básicos	
<i>Hugo Barreiros, Diogo Matos</i>	369
Alergia Cutânea em Crianças	
<i>An Goossens</i>	377
Causas Infrequentes de Úlceras de Perna e a sua Abordagem	
<i>Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo</i>	383
Vírus do Papiloma Humano e Vacinação	
<i>Inês Leite, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	395
Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica – Casuística de 10 Anos	
<i>Ana Brinca, Pedro Andrade, Maria Manuel Xavier, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo</i>	403
Melanoma Maligno Associado a Nevo Melanocítico	
<i>Joana Gomes, Joana Parente, Lurdes Ferreira, Isabel Viana, Esmeralda Vale</i>	413
Cancro Cutâneo Não-Melanoma no Serviço de Dermatologia dos HUC – Revisão de 5 Anos	
<i>Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Angelina Mariano, José Pedro Reis, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	421
Condilomas Ano-genitais Exuberantes: Abordagem Clínica e Terapêutica	
<i>Ana Maria Calistru, Paulo Santos, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	431
Retalho Interpolado do Sulco Melolabial para Encerramento de Defeitos Complexos do Nariz	
<i>Pedro Andrade, David Serra, José Carlos Cardoso, Ricardo Vieira, João Duarte Freitas, Américo Figueiredo</i>	437
Retalho Romboidal Duplo para Encerramento de Defeito Cirúrgico da Comissura Labial	
<i>Pedro Andrade, Ana Brinca, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	443
Escleredema Adultorum de Buschke	
<i>Ana Brinca, Hugo Oliveira, Margarida Gonçalo, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	447
Eritroplasia de Queyrat – Tratamento com Laser CO2	
<i>Rita Guedes, Inês Leite, Paulo Araújo, David Tente, Armando Baptista, Natividade Rocha</i>	455
Pioderma Gangrenoso Pustuloso e Doença Inflamatória Intestinal – Resolução após Proctocolectomia	
<i>Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Henrique Alexandrino, Américo Figueiredo</i>	461
Síndrome do Túnel Cárpico – Variante Úlcero-Mutilante	
<i>Neide Pereira, Maria Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	467
Microscopia ConfoCAL do Carcinoma Basocelular – A propósito de 2 Casos Clínicos	
<i>Inês Leite, Nuno Menezes, Ana Moreira, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista</i>	471
Carcinoma Basocelular Polipóide Gigante do Escroto	
<i>Joana Parente, Ermelindo Tavares, José Alberto Soares, João Aranha, Maria de São José Marques, Helena Gomes</i>	475
Apresentação Atípica de Sífilis Secundária em Doente com Psoríase sob Ciclosporina	
<i>Teresa Pinto-Almeida, Aristóteles Rosmaninho, Madalena Sanches, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	479
Deficiência de Prolidase – Uma Causa Rara de Úlceras de Perna em Idade Pediátrica	
<i>Maria João Cruz, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Elisa Silva, Catarina Eloy, Filomena Azevedo</i>	485
Contractura Isquémica Congénita de Volkmann – A Propósito de 1 Caso Clínico	
<i>Ana Oliveira, Madalena Sanches, Alexandra Almeida, Banquart Leitão, Manuela Selores</i>	491
Propranolol no Tratamento do Hemangioma Infantil – A Propósito de 2 Casos	
<i>Rodrigo Carvalho, Isabel Freitas, Martinha Henrique, Jorge Cardoso</i>	495

<i>In Memoriam – Dr.ª Olívia Bordalo</i>	
<i>Ann Goossens</i>	521
Diagnóstico Serológico da Sífilis – Novas Orientações	
<i>Maria João Cruz, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	523
Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com Biológicos	
<i>Gabriela Marques Pinto, Paulo Filipe</i>	531
Doença de Hansen e Gravidez	
<i>Ana Furtado Lima, Carla Francisco, Neuza Mendes, Cristina Guerreiro, Raquel Vieira, Ana Campos</i>	555
Dermatoses Vulvares Inflamatórias	
<i>Ermelindo Tavares, César Martins, José Teixeira</i>	561
Telereferenciação com Imagem – Experiência de 1 Ano	
<i>Inês Leite, Ana Moreira, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista</i>	573
Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente em Doentes com Psoríase Submetidos a Terapêutica com Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa – Estudo Retrospectivo de 4 Anos no Hospital de Santarém	
<i>Ermelindo Tavares, Sónia Silva, Joana Parente, José Miguel Carvalho, César Martins</i>	577
Toxidermias – Estudo dos Casos Internados num Hospital Central (2000-2010)	
<i>Ana Maria Calistru, Carmen Lisboa, Ana Paula Cunha, Filomena Azevedo</i>	585
Estruturas Dermatoscópicas em Oitenta Carcinomas Basocelulares Pigmentados	
<i>Victoria Guiote Dominguez</i>	593
Tumores Sudoríparos – Revisão de 10 Anos	
<i>Pedro Andrade, José Pedro Reis, Oscar Tellechea</i>	599
Retalho de Avanço Modificado para Reconstrução de Defeito Nasogeniano	
<i>Inês Leite, Nuno Menezes, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista</i>	609
Unha em Pinça – Correção Cirúrgica pela Técnica de Zook Modificada	
<i>Ana Brinca, Neide Pereira, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	613
Cicatrização por Segunda Intenção – A Propósito de um Caso Clínico	
<i>Sónia Fernandes, Vasco Coelho Macias, Alexandra Chaveiro, Jorge Cardoso</i>	617
Dermatose IgA Linear da Infância – Apresentação em Cacho de Uva Escrotal	
<i>Olga Ferreira, Alberto Mota, Paulo Morais, Ana Filipa Duarte, Herberto Bettencourt, Áurea Canelhas, Filomena Azevedo</i>	621
A Importância da Griseofulvina no Tratamento da Tinha do Couro Cabeludo em Idade Pediátrica – A Propósito de Um Caso Clínico	
<i>Maria João Cruz, Ana Calistru, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo, Alberto Mota</i>	627
Micofenolato de Mofetil no Eczema Atópico Infantil	
<i>Rita Guedes, Inês Leite, Armando Baptista, Eduarda Osório Ferreira</i>	631
Tumor Ovárico de Células de Leydig – Um Caso Raro de Hiperandrogenismo	
<i>Paula Maio, Vasco Macias, Paulo Ramos, Raquel Vieira, Jorge Cardoso</i>	637
Melanoma Primário do Palato – Um Caso Clínico	
<i>Neide Pereira, M. M. Canelas, R. Vieira, A. Figueiredo</i>	641
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	647
Índice – Volume 69 (2011)	
Índice de Assuntos	657
Índice de Autores	661
Índice Geral	664

