



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

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

Volume 69 - Número 3 - Julho / Setembro 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 n.º1A

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 Bártolo

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Pioderma gangrenoso pustulosos e doença inflamatória intestinal – Resolução após proctocolectomia";
"Pustular pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease – Healing after proctocolectomy".

Proveniência: Dr. Pedro Andrade et al, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

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

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

Guidelines for Authors

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

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>.

EDITORIAL

<i>Gabriela Marques Pinto</i>	353
-------------------------------------	-----

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Cicatrização de Feridas

<i>André Laureano, Ana Maria Rodrigues</i>	355
--	-----

ARTIGOS DE REVISÃO

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
--	-----

ARTIGOS ORIGINAIS

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
---	-----

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

Condilomas Ano-genitais Exuberantes: Abordagem Clínica e Terapêutica

<i>Ana Maria Calistru, Paulo Santos, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	431
--	-----

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

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
---	-----

CASOS CLÍNICOS

Escleredema <i>Adultorum</i> 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 Dores, 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

EDITORIAL

<i>Gabriela Marques Pinto</i>	353
-------------------------------------	-----

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Wound Healing

<i>André Laureano, Ana Maria Rodrigues</i>	355
--	-----

REVIEW ARTICLES

Photography in Dermatology. Some Basic Technical Concepts

<i>Hugo Barreiros, Diogo Matos</i>	369
--	-----

Skin Allergy in Children

<i>An Goossens</i>	377
--------------------------	-----

Uncommon Causes of Leg Ulcers and their Management

<i>Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo</i>	383
---	-----

Human Papillomavirus and Vaccination

<i>Inês Leite, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	395
--	-----

ORIGINAL ARTICLES

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis – A 10-Year Study

<i>Ana Brinca, Pedro Andrade, Maria Manuel Xavier, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo</i>	403
--	-----

Malignant Melanoma Associated with Nevus

<i>Joana Gomes, Joana Parente, Lurdes Ferreira, Isabel Viana, Esmeralda Vale</i>	413
--	-----

Non-Melanoma Skin Cancer in a Department of Dermatology – A 5-Year Review

<i>Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Angelina Mariano, José Pedro Reis, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	421
---	-----

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Large Ano-genital Warts: Clinical Features and Management

<i>Ana Maria Calistru, Paulo Santos, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	431
--	-----

SURGICAL DERMATOLOGY

Melolabial Fold Interpolated Flap for Reconstruction of Complex Nasal Defects

<i>Pedro Andrade, David Serra, José Carlos Cardoso, Ricardo Vieira, João Duarte Freitas, Américo Figueiredo</i>	437
---	-----

Contents

Double Opposing Rhomboidal Flap for Reconstruction of Large Surgical Defect of the Labial Commissure

Pedro Andrade, Ana Brinca, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 443

CASE REPORTS

Scleredema Adultorum of Buschke

Ana Brinca, Hugo Oliveira, Margarida Gonçalo, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo 447

Erythroplasia of Queyrat – Treatment with Carbon Dioxide Laser

Rita Guedes, Inês Leite, Paulo Araújo, David Tente, Armando Baptista, Natividade Rocha 455

Pustular Pyoderma Gangrenosum and Inflammatory Bowel Disease – Healing after Proctocolectomy

Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Henrique Alexandrino, Américo Figueiredo 461

Carpal Tunnel Syndrome - Ulcerative and Mutilating Variant

Neide Pereira, Maria Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 467

Confocal Microscopy of Basal Cell Carcinoma – 2 Case Reports

Inês Leite, Nuno Menezes, Ana Moreira, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista 471

Scrotal Giant Polypoid Cell Carcinoma

Joana Parente, Ermelindo Tavares, José Alberto Dores, João Aranha, Maria de São José Marques, Helena Gomes 475

Atypical Secondary Syphilis in a Psoriatic Patient under Cyclosporine

Teresa Pinto-Almeida, Aristóteles Rosmaninho, Madalena Sanches, Rosário Alves, Manuela Selores 479

Prolidase Deficiency – A Rare Cause of Leg Ulcers in Pediatric Age

Maria João Cruz, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Elisa Silva, Catarina Eloy, Filomena Azevedo 485

Congenital Volkmann Ischemic Contracture – A Case Report

Ana Oliveira, Madalena Sanches, Alexandra Almeida, Banquart Leitão, Manuela Selores 491

Propranolol in Infantile Hemangioma Treatment - Experience in 2 Cases

Rodrigo Carvalho, Isabel Freitas, Martinha Henrique, Jorge Cardoso 495

Este número dos “Trabalhos da SPDV” tem algumas alterações, quer no aspecto gráfico, quer no que respeita às *Normas de Publicação*, como já é do conhecimento dos colegas que submeteram artigos para publicação nos últimos meses. Estas alterações prendem-se com o facto de, mais uma vez, estarmos a desenvolver todos os esforços no sentido de indexação desta nossa revista e da sua inclusão nas principais bases de dados médicas. Deste modo, os futuros números da revista têm de continuar a cumprir os critérios da *Comissão Internacional de Editores Médicos* e obedecer a todos os requisitos, em conteúdo e forma, explicitados nas “Normas de Publicação” publicadas no presente número da revista e já divulgadas a todos os colegas através do site da nossa sociedade (www.dermo.pt).

Mantemos, como tem sido habitual, capítulos específicos dedicados aos estudos do Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST) e aos trabalhos sobre Dermatologia Cirúrgica, além de 2 novos capítulos para os artigos de Dermatopatologia e de Dermatoscopia, também com novas normas de publicação, para as quais chamo a atenção dos colegas, a quem agradeço antecipadamente a colaboração nestas secções da revista.

Em relação às Bolsas e Prémios atribuídos e aos resumos dos trabalhos apresentados nos Congressos Nacionais e nas Reuniões Regulares da SPDV passam a ser divulgados apenas no site da SPDV, visto que não podem ser incluídos, excepto pontualmente e em circunstâncias excepcionais, no corpo da revista, de acordo com as Recomendações de Política Editorial a adoptar.

Por último, chamava também a atenção para a nova denominação: “*Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*” / “*Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*” que se prende com a necessidade de uniformização em relação à nomenclatura internacional das congéneres, e para a nova ficha técnica, com inclusão de vários consultores científicos estrangeiros, que constituem, estou certa, uma mais-valia qualitativa para a nossa revista.

Espero que estas alterações, bem como a esperança na futura indexação a curto prazo, representem um estímulo adicional para que continuem a colaborar regular e activamente nesta nossa revista.

Cordiais saudações,
Gabriela Marques Pinto

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 Bártolo

Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

Capa: "Pioderma gangrenoso pustulosos e doença inflamatória intestinal – Resolução após proctocolectomia";
"Pustular pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease – Healing after proctocolectomy".

Proveniência: Dr. Pedro Andrade et al, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

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.

CO-ADJUVANTE
NO TRATAMENTO DO ECZEMA
E NO CUIDADO BÁSICO DA PELE ¹

Locobase® REPAIR contém um elevado teor de lípidos semelhantes aos existentes na pele que contribuem para restabelecer a função barreira: ²

- Colesterol
- Ceramida 3
- Ácidos Gordos livres

Locobase® REPAIR apresenta pH4 para reacidificar a pele atópica.

Locobase® REPAIR, formulado à base de nanopartículas, prolonga a eficácia e aumenta a aceitabilidade cosmética. ²



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 mandatório 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://nlpubs.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

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LIPIKAR BAUME AP

Com água termal de La Roche-Posay

1º Cuidado Relipidante de La Roche-Posay
antidesconfortos cutâneos 24h, de rápida absorção.



SEM PERFUME / SEM PARABENOS

Redução significativa do SCORAD e prurido



*p<0.001

Alta concentração
de ingredientes ativos

- NIACINAMIDA
- MANTEIGA DE CAREI
- GLICERINA
- ÓLEO DE CÂNOLA

Elevada Tolerância

Textura de rápida absorção
para uma melhoria da adesão

Um polímero exclusivo que permite
uma alta concentração de ingredientes ativos
relipidantes numa textura de rápida absorção.

Fórmula O/A
Não oleosa, não colante

Protocolo:

Estudo multicêntrico (5 centros) conduzido no Canadá por Prof. Bissonnette, em 73 doentes (idades 3-12) com dermatite atópica ligeira a moderada (SCORAD ≤ 30). 2 aplicações/dia. Tolerância e eficácia avaliadas (SCORAD) ao dia 42 vs 0.

La Roche-Posay. A Exigência Dermatológica.

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

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

Guidelines for Authors

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

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>.

EDITORIAL

Gabriela Marques Pinto 353

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Cicatrização de Feridas

André Laureano, Ana Maria Rodrigues 355

ARTIGOS DE REVISÃO

Fotografia Aplicada à Dermatologia. Alguns Conceitos Técnicos Básicos

Hugo Barreiros, Diogo Matos 369

Alergia Cutânea em Crianças

An Goossens 377

Causas Infrequentes de Úlceras de Perna e a sua Abordagem

Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo 383

Vírus do Papiloma Humano e Vacinação

Inês Leite, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo 395

ARTIGOS ORIGINAIS

Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica – Casuística de 10 Anos

Ana Brinca, Pedro Andrade, Maria Manuel Xavier, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo 403

Melanoma Maligno Associado a Nevo Melanocítico

Joana Gomes, Joana Parente, Lurdes Ferreira, Isabel Viana, Esmeralda Vale 413

Cancro Cutâneo Não-Melanoma no Serviço de Dermatologia dos HUC – Revisão de 5 Anos

Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Angelina Mariano, José Pedro Reis, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo 421

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

Condilomas Ano-genitais Exuberantes: Abordagem Clínica e Terapêutica

Ana Maria Calistru, Paulo Santos, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo 431

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

Retalho Interpolado do Sulco Melolabial para Encerramento de Defeitos

Complexos do Nariz

Pedro Andrade, David Serra, José Carlos Cardoso, Ricardo Vieira, João Duarte Freitas, Américo Figueiredo 437

Retalho Romboidal Duplo para Encerramento de Defeito Cirúrgico da Comissura Labial <i>Pedro Andrade, Ana Brinca, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	443
---	-----

CASOS CLÍNICOS

Escleredema <i>Adultorum</i> 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 Dores, 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

EDITORIAL

<i>Gabriela Marques Pinto</i>	353
-------------------------------------	-----

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Wound Healing

<i>André Laureano, Ana Maria Rodrigues</i>	355
--	-----

REVIEW ARTICLES

Photography in Dermatology. Some Basic Technical Concepts

<i>Hugo Barreiros, Diogo Matos</i>	369
--	-----

Skin Allergy in Children

<i>An Goossens</i>	377
--------------------------	-----

Uncommon Causes of Leg Ulcers and their Management

<i>Maria João Cruz, Teresa Baudrier, Filomena Azevedo</i>	383
---	-----

Human Papillomavirus and Vaccination

<i>Inês Leite, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	395
--	-----

ORIGINAL ARTICLES

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis – A 10-Year Study

<i>Ana Brinca, Pedro Andrade, Maria Manuel Xavier, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo</i>	403
--	-----

Malignant Melanoma Associated with Nevus

<i>Joana Gomes, Joana Parente, Lurdes Ferreira, Isabel Viana, Esmeralda Vale</i>	413
--	-----

Non-Melanoma Skin Cancer in a Department of Dermatology – A 5-Year Review

<i>Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Ricardo Vieira, Angelina Mariano, José Pedro Reis, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	421
---	-----

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

Large Ano-genital Warts: Clinical Features and Management

<i>Ana Maria Calistru, Paulo Santos, Cármen Lisboa, Filomena Azevedo</i>	431
--	-----

SURGICAL DERMATOLOGY

Melolabial Fold Interpolated Flap for Reconstruction of Complex Nasal Defects

<i>Pedro Andrade, David Serra, José Carlos Cardoso, Ricardo Vieira, João Duarte Freitas, Américo Figueiredo</i>	437
---	-----

Contents

Double Opposing Rhomboidal Flap for Reconstruction of Large Surgical Defect of the Labial Commissure

Pedro Andrade, Ana Brinca, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 443

CASE REPORTS

Scleredema Adultorum of Buschke

Ana Brinca, Hugo Oliveira, Margarida Gonçalo, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo 447

Erythroplasia of Queyrat – Treatment with Carbon Dioxide Laser

Rita Guedes, Inês Leite, Paulo Araújo, David Tente, Armando Baptista, Natividade Rocha 455

Pustular Pyoderma Gangrenosum and Inflammatory Bowel Disease – Healing after Proctocolectomy

Pedro Andrade, Maria Manuel Brites, Henrique Alexandrino, Américo Figueiredo 461

Carpal Tunnel Syndrome - Ulcerative and Mutilating Variant

Neide Pereira, Maria Miguel Canelas, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo 467

Confocal Microscopy of Basal Cell Carcinoma – 2 Case Reports

Inês Leite, Nuno Menezes, Ana Moreira, Eduarda Osório Ferreira, Armando Baptista 471

Scrotal Giant Polypoid Cell Carcinoma

Joana Parente, Ermelindo Tavares, José Alberto Dores, João Aranha, Maria de São José Marques, Helena Gomes 475

Atypical Secondary Syphilis in a Psoriatic Patient under Cyclosporine

Teresa Pinto-Almeida, Aristóteles Rosmaninho, Madalena Sanches, Rosário Alves, Manuela Selores 479

Prolidase Deficiency – A Rare Cause of Leg Ulcers in Pediatric Age

Maria João Cruz, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Elisa Silva, Catarina Eloy, Filomena Azevedo 485

Congenital Volkmann Ischemic Contracture – A Case Report

Ana Oliveira, Madalena Sanches, Alexandra Almeida, Banquart Leitão, Manuela Selores 491

Propranolol in Infantile Hemangioma Treatment - Experience in 2 Cases

Rodrigo Carvalho, Isabel Freitas, Martinha Henrique, Jorge Cardoso 495

Este número dos “Trabalhos da SPDV” tem algumas alterações, quer no aspecto gráfico, quer no que respeita às *Normas de Publicação*, como já é do conhecimento dos colegas que submeteram artigos para publicação nos últimos meses. Estas alterações prendem-se com o facto de, mais uma vez, estarmos a desenvolver todos os esforços no sentido de indexação desta nossa revista e da sua inclusão nas principais bases de dados médicas. Deste modo, os futuros números da revista têm de continuar a cumprir os critérios da *Comissão Internacional de Editores Médicos* e obedecer a todos os requisitos, em conteúdo e forma, explicitados nas “Normas de Publicação” publicadas no presente número da revista e já divulgadas a todos os colegas através do site da nossa sociedade (www.dermo.pt).

Mantemos, como tem sido habitual, capítulos específicos dedicados aos estudos do Grupo para o Estudo e Investigação das Doenças Sexualmente Transmissíveis (GEIDST) e aos trabalhos sobre Dermatologia Cirúrgica, além de 2 novos capítulos para os artigos de Dermatopatologia e de Dermatoscopia, também com novas normas de publicação, para as quais chamo a atenção dos colegas, a quem agradeço antecipadamente a colaboração nestas secções da revista.

Em relação às Bolsas e Prémios atribuídos e aos resumos dos trabalhos apresentados nos Congressos Nacionais e nas Reuniões Regulares da SPDV passam a ser divulgados apenas no site da SPDV, visto que não podem ser incluídos, excepto pontualmente e em circunstâncias excepcionais, no corpo da revista, de acordo com as Recomendações de Política Editorial a adoptar.

Por último, chamava também a atenção para a nova denominação: “*Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*” / “*Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*” que se prende com a necessidade de uniformização em relação à nomenclatura internacional das congéneres, e para a nova ficha técnica, com inclusão de vários consultores científicos estrangeiros, que constituem, estou certa, uma mais-valia qualitativa para a nossa revista.

Espero que estas alterações, bem como a esperança na futura indexação a curto prazo, representem um estímulo adicional para que continuem a colaborar regular e activamente nesta nossa revista.

Cordiais saudações,
Gabriela Marques Pinto

L-Mesitran®



Antibacteriano e estimulante do crescimento celular

L-Mesitran® Hydro e Border



L-Mesitran® Net



- Feridas crónicas com e sem infeção
- Úlceras de pressão
- Úlceras venozas, arteriais e diabéticas
- Feridas oncológicas

L-Mesitran®



L-Mesitran® Soft



- Ferida cirúrgica (pós-operatória)
- Pós-intervenção dermatológica
- Dermatoses ulcerativas (coadjuvante) e abrasões
- Ferida crónica
- Queimaduras (1º e 2º grau)

- Mantém a ferida em ambiente húmido^{1,2,3}
- Propriedades anti-inflamatórias⁴
- Controla a infeção^{3,4,6}

- Promove uma cicatrização mais rápida e redução do tamanho da cicatriz^{1,4}
- Excelente relação custo-eficácia^{5,6}

⊕ À venda em farmácias

Bibliografia: 1. Mojan PC. Potential of honey in the treatment of wounds and burns. American Journal of Clinical Dermatology 2001; 2 (1): 13-9. | 2. Jenkins RE, Burton NF, Cooper RA. Cardiff School of Health Sciences, University of Wales Institute Cardiff. Poster Presentation at the congress of the World Union of Wound Healing Societies, Toronto, Canada 4-8 June 2006. | 3. Lusty PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing. Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing 2002; 29(6):295-300. | 4. Haynes JS, Callaghan R. Properties of honey: its mode of action and clinical outcomes. Wounds UK 2011(7): 50-57. | 5. R. Hanikrishna, A. Shehanisah, N. Hayati. Reducing antibiotics and avoiding amputation in diabetic foot ulcers with honey based products. Diabetic Foot Clinic, Kuala Lumpur General Hospital, Malaysia, Nov 2009. | 6. Smaropoulos E, Romeos S, Demtridou C. Honey-based therapy for paediatric burns and dermal trauma compared to standard hospital protocol Wounds UK 2011; 33-40.

Biolotus
Health Care

Biolotus Biotechnology, Lda. R. Prof. Henrique de Barros, Edif. Sagres, 4ª A - 2685-338 Póvoa Velha - Portugal - Tel: +351 219 412 370 - Fax: +351 219 418 313 - E-mail: info@biolotus-healthcare.com - www.biolotus-healthcare.com

CNP	Apresentação
0160403	L - MESITRAN® 20g
0160401	L - MESITRAN® 50g
0160479	L - MESITRAN® SOFT 15g
0160407	L - MESITRAN® SOFT 50g
0160405	L - MESITRAN® HYDRO 5 unidades
0162502	L - MESITRAN® BORDER 5 unidades
0162511	L - MESITRAN® NET 5 unidades

CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

André Laureano¹, Ana Maria Rodrigues²

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

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia / Graduated Consultant, Dermatology and Venereology
Consulta de Úlcera de Perna, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – A cicatrização de feridas constitui um processo complexo e coordenado, envolvendo a interacção entre células e vários sistemas mensageiros. Este processo pode dividir-se em 3 fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação. O mecanismo exacto das feridas crónicas permanece ainda por esclarecer. Os avanços recentes da biologia molecular permitiram identificar moléculas que evidenciaram novos mecanismos fisiopatológicos das feridas crónicas, assim como possíveis alvos terapêuticos. Este artigo tem como objectivo uma revisão dos mecanismos envolvidos na cicatrização, pilar fundamental para a compreensão e abordagem de doentes com feridas crónicas, prática corrente em Dermatologia.

PALAVRAS-CHAVE – Cicatrização; Factores de Crescimento; Matriz Extra-celular; Integrinas; Feridas Crónicas.

WOUND HEALING

ABSTRACT – Wound healing is a complex and coordinated process which involves the interaction between cells and many signaling systems. This process is basically divided into 3 phases: inflammation, proliferation and tissue remodeling. The exact mechanism of chronic wounds remains unclear. Recent developments in molecular biology allowed the identification of many new molecules that provided new insights in chronic wound pathology and treatment. We discuss the mechanisms involved in wound healing, as well as recent developments in the field, providing a comprehensive overview on wound healing.

KEY-WORDS – Wound Healing; Fibroblast Growth Factors; Extracellular Matrix; Integrins; Chronic Disease.

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

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n.º8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: andre.oliveira@sapo.pt

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

As feridas resultam de uma disrupção da integridade cutânea. A cicatrização de feridas é um processo dinâmico que inclui vários níveis de organização temporal ou sequencial e funcional, envolvendo a interação entre células e sistemas mensageiros (Fig. 1). Compreende três fases sobrepostas: inflamatória, proliferativa e de remodelação¹.

O objectivo final destes fenómenos complexos e coordenados será a formação de um tecido de estrutura e função semelhantes às da pele íntegra, embora a sua regeneração seja infrequente.

A evolução temporal, organizada e sobreposta destas fases constitui o protótipo da cicatrização fisiológica de uma ferida aguda (Fig. 2).

A prevalência das feridas crónicas na Europa estima-se em 1%, verificando-se que 85% das mesmas



Fig. 1 - Complexidade da cicatrização: interação entre células e sistemas mensageiros e a influência de factores locais, sistémicos e genómicos.

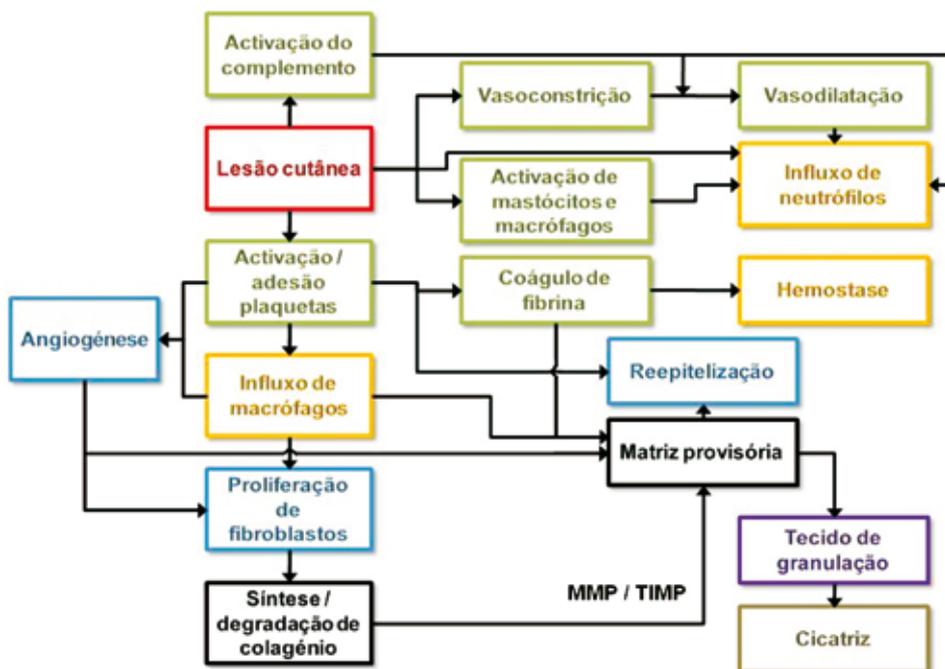


Fig. 2 - Fases da cicatrização.

ocorrem em doentes com mais de 65 anos, implicando importantes limitações funcionais, diminuição da qualidade de vida, dor crónica e complicações associadas, destacando-se as infecções locais. Tudo isto com repercussão psicossocial nos doentes e suas famílias, assim como significativos custos acrescidos nos cuidados de saúde².

I – CICATRIZAÇÃO

1. Fase inflamatória

A primeira fase do processo de cicatrização inclui uma etapa precoce caracterizada por fenómenos vasculares, hemostase e coagulação, e outra por mecanismos predominantemente celulares. A hemostase pode ser considerada como uma fase distinta.

A lesão inicial dos tecidos induz dano vascular com hemorragia local. A resposta inflamatória hiperaguda, traduzida clinicamente pelos sinais cardinais de inflamação, pode durar geralmente 24 a 48 horas, podendo persistir até 2 semanas. Esta lesão expõe o colagénio da matriz extra-celular (MEC) permitindo a activação das plaquetas, a sua adesão, agregação e secreção de vários mediadores facilitadores da coagulação, permitindo a hemostase. As plaquetas são também responsáveis pela secreção de quimiocinas (Tabela 1) e de factores de crescimento (Tabela 2) que permitem a infiltração celular de leucócitos no local da ferida, incluindo neutrófilos e macrófagos³.

Deste modo, distinguem-se duas etapas caracterizadas por mecanismos distintos, vasculares e celulares, cada uma deles com células efectoras predominantes e influência de vários mediadores químicos.

1.1. Mecanismos vasculares

A hemostase inclui a formação de um coágulo de fibrina e a coagulação. Tal como referido, as plaquetas são a primeira célula envolvida no processo de cicatrização. Após exposição à MEC, são activadas pelos componentes desta, presentes na parede vascular, o colagénio fibrilhar e a fibronectina. Após activação, segue-se a adesão, agregação, libertação de mediadores vasoactivos (serotonina, ADP, tromboxano A₂) ou de proteínas de adesão (fibrinogénio, fibronectina, trombospondina e factor de Von Willebrand) e activação de enzimas (factor de Hageman). Estes mediadores perpetuam a activação e secreção plaquetárias, assim como a transformação, por parte da trombina produzida localmente, do fibrinogénio em fibrina⁴.

Tabela 1 - Influência de mediadores químicos na cicatrização

Mediadores químicos				
Moléculas	Quimiotaxia	Acção Vascular		
		Constricção	Dilatação	Permeabilidade
Aminas Vasoactivas				
Histamina			+	+
Serotonina	+			
Proteases plasmáticas				
Bradicinina			+	+
Sistema complemento	+		+	+
Sistema de coagulação				
Factor de Hageman (XII)				+
Factor XIIIa				+
Heparina				
FAP	+		+	+
Mediadores plaquetários	+	+		
Derivados do ácido araquidónico				
PGs	+		+	
LTs	+	+		+
Citocinas / Factores de crescimento				
ILs, TNF	+			
PDGF, TGF	+			
Radicais livres				
Espécies reactivas de O		+		+
NO			+	

FAP – factor activador de plaquetas; PGs – prostaglandinas; LTs – leucotrienos; NO – óxido de azoto; ILs – interleucinas; TNF – factor de necrose tumoral; PDGF – factor de crescimento derivado das plaquetas; TGF – factor de crescimento de transformação

Um segundo componente da hemostase é a cascata da coagulação, pelas vias intrínseca e extrínseca. A primeira inicia-se pela activação do factor XII e, a última, pela libertação do factor tecidual pelos tecidos lesados.

As plaquetas também contribuem para os mecanismos celulares da fase inflamatória e para as etapas da fase proliferativa, porque o coágulo de fibrina

Educação Médica Contínua

Tabela 2 - Importância dos factores de crescimento na cicatrização

Factor de Crescimento	Origem	Função
EGF	Plaquetas Macrófagos Queratinócitos	Proliferação e migração de queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais
FGF	Macrófagos Células endoteliais Fibroblastos	Angiogénese Proliferação dos fibroblastos Contração da ferida
KGF	Fibroblastos	Proliferação e migração dos queratinócitos
PDGF	Plaquetas Macrófagos Células endoteliais Fibroblastos	Activação de macrófagos, neutrófilos e fibroblastos Proliferação de fibroblastos, células endoteliais e músculo liso vascular
TGF- α	Células epidérmicas Macrófagos Plaquetas	Angiogénese Proliferação de fibroblastos e queratinócitos
TGF- β	Plaquetas Macrófagos Fibroblastos Queratinócitos Neutrófilos	Metabolismo do colagénio Aumento da força de tensão da ferida Angiogénese Quimiotaxia dos macrófagos Proliferação dos fibroblastos
TNF- α	Neutrófilos Macrófagos	Estímulo de outros factores de crescimento Activação de neutrófilos e macrófagos Proliferação de fibroblastos
VEGF	Células epidérmicas Macrófagos Neutrófilos	Proliferação e migração de células endoteliais Aumento da permeabilidade vascular

EGF – factor de crescimento epidérmico; FGF – factor de crescimento dos fibroblastos; KGF – factor de crescimento dos queratinócitos; PDGF – factor de crescimento derivado das plaquetas; TGF- α – factor de crescimento de transformação- α ; TGF- β – factor de crescimento de transformação- β ; TNF- α – factor de necrose tumoral- α ; VEGF – factor de crescimento do endotélio vascular

constitui uma matriz provisória para a migração de várias células (leucócitos, queratinócitos, células endoteliais, fibroblastos) e é reservatório de factores de crescimento. As células plaquetárias também secretam vários factores de crescimento (factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de crescimento de transformação- α (TGF- α), factor de crescimento de transformação- β (TGF- β) e factor de crescimento epidérmico (EGF) igualmente importantes na progressão normal da cicatrização⁵.

1.2. Mecanismos celulares

Esta etapa é dominada pelo influxo local de leucócitos, numa fase precoce com predomínio de neutrófilos e monócitos e, posteriormente, com declínio no número de neutrófilos e predomínio de macrófagos⁶. Para além do contributo celular, estes mecanismos são igualmente dependentes de mediadores químicos (Tabela 1).

Os neutrófilos e os monócitos são recrutados ao local da ferida por quimiocinas libertadas durante a fase de hemostase e por mastócitos.

Os neutrófilos desempenham funções de lise e de fagocitose de bactérias e proteínas presentes no leito da ferida⁷. A infiltração por neutrófilos pode durar normalmente alguns dias, podendo prolongar-se nas situações de contaminação da ferida. Estas células são também responsáveis pela libertação de proteases (colagenase e elastase) que permitem a sua passagem pela membrana dos vasos. Os receptores de integrina presentes na superfície destas células vão permitir a sua comunicação com a MEC^{8,9}.

Os monócitos são inicialmente recrutados pelas mesmas quimiocinas que os neutrófilos. No entanto, o seu recrutamento é prolongado pela acção de quimiocinas específicas dos monócitos, incluindo a quimiocina dos monócitos-1 e a proteína inflamatória dos macrófagos-1¹⁰. Os produtos de degradação da MEC, como o colagénio, a fibronectina e a trombina, são também específicos para os monócitos.

Os macrófagos são considerados como a célula reguladora mais importante da fase inflamatória. Permite a lise e a fagocitose, contribuindo para a progressão da cicatrização para a fase proliferativa, através da indução da angiogénese e da formação de tecido de granulação¹¹. São também responsáveis pela libertação de vários factores de crescimento (PDGF, TGF- α , TGF- β , factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) e factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF). É importante distinguir que o TGF- β 1 e o TGF- β 3 têm funções distintas, o primeiro estimulando a cicatrização e o segundo inibindo-a (Tabela 2)¹². Os macrófagos desempenham funções importantes na migração celular e síntese da MEC, sendo células importantes na transição entre a inflamação e a fase proliferativa.

Tal como na etapa anterior, destaca-se a importância dos mediadores químicos na progressão e regulação dos vários fenómenos envolvidos. Estes mediadores podem ser agrupados em aminas vasoactivas (histamina e serotonina), proteases plasmáticas (cininas e sistema complemento), proteínas da coagulação, derivados do ácido araquidónico (prostaglandinas e leucotrienos), radicais livres, citocinas e factores de crescimento (Tabela 1).

2. Fase proliferativa

Nesta fase verifica-se um franco predomínio de mecanismos celulares que permitem a produção de uma nova barreira permeável (reepitelização), neovasos (angiogénese) e reestruturação da integridade da derme (fibroplasia) (Fig. 3)⁴.

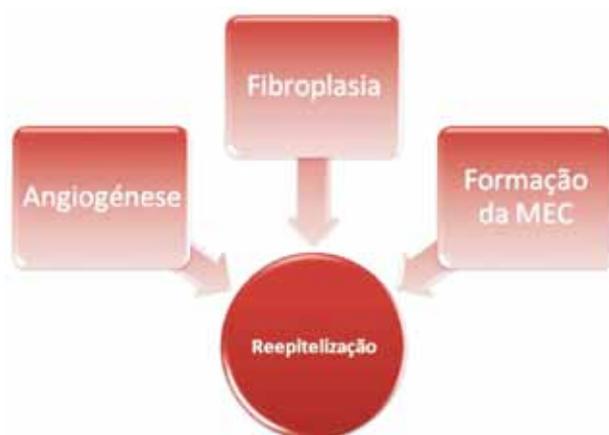


Fig. 3 - Fase proliferativa da cicatrização.

2.1. Reepitelização

Este processo permite reconstituir a integridade da permeabilidade da epiderme após a lesão inicial e resulta de vários mecanismos: migração e diferenciação dos queratinócitos, diferenciação do neo-epitélio e reestruturação da membrana basal.

2.1.1. Migração dos queratinócitos

Ocorre nas primeiras 24 horas após a lesão cutânea inicial. Para a sua compreensão é necessário distinguir entre feridas de espessura total e parcial. As primeiras envolvem a epiderme, toda a espessura da derme e estruturas profundas, enquanto que as segundas envolvem apenas a epiderme e as camadas superficiais da derme. Ou seja, os anexos são poupados podendo constituir uma fonte de queratinócitos, para além do reservatório presente nos bordos da ferida, o que não se verifica nas feridas de espessura total, onde o processo de contracção assume uma importância superior. Deste modo, a migração de queratinócitos inicia-se a partir dos bordos da ferida (feridas de espessura total e parcial) e apêndices cutâneos (feridas de espessura parcial)¹³.

A migração é precedida de algumas alterações estruturais nos queratinócitos, incluindo alongamento, perda dos contactos célula-célula e célula-matriz,

retracção dos tonofilamentos intracelulares e formação de filamentos de actina¹⁴. Durante a migração dos queratinócitos, o seu potencial proliferativo encontra-se inibido. Encontram-se identificados vários factores que contribuem para a migração:

- Receptores das integrinas presentes na superfície dos queratinócitos: permitem a comunicação com a fibronectina da MEC^{8,9};
- Metaloproteinasas (MMPs): produzidas pelos queratinócitos em migração, nomeadamente a MMP-9, que degrada a ligação ao colagénio tipo IV e laminina da membrana basal, e a MMP-1 que permite a interrupção da ligação às fibrilhas de colagénio¹⁵;
- MEC provisória formada por fibrina, fibronectina e colagénio tipo V¹⁶.

2.1.2. Proliferação dos queratinócitos

A proliferação inicia-se geralmente 1 a 2 dias após a lesão inicial e permite o suprimento de células para a migração e formação do novo epitélio. Após a migração, segue-se então a reestruturação da membrana basal, a ligação das células ao substrato subjacente e a diferenciação do neo-epitélio.

O índice proliferativo é superior no centro da ferida, correspondendo à ponta da coluna de migração de queratinócitos que se estende a partir das margens da ferida (de acordo com o mecanismo de *train method* proposto para a migração dos queratinócitos). Pelo contrário, a diferenciação é superior nas margens, o que pode justificar a presença de uma única coluna de queratinócitos no centro e a presença de várias camadas de queratinócitos estratificados na periferia. A proliferação ocorre apenas em todos os queratinócitos quando se verifica uma camada completa destas células a envolver a ferida¹⁷.

A reestruturação da membrana ocorre cerca de 7 a 9 dias após o início da reepitelização, devolvendo a adesão aos queratinócitos da base e estabilização da derme.

Os factores de crescimento EGF, TGF- α e factor de crescimento dos queratinócitos (KGF) desempenham funções importantes na migração e proliferação dos queratinócitos (Tabela 2).

2.2. Angiogénese

A reconstrução da derme inicia-se 3 a 4 dias após a lesão inicial e caracteriza-se pela formação de tecido de granulação.

A angiogénese representa o crescimento de novos vasos a partir da proliferação de vasos pré-existent adjacentes ao bordo da ferida e inclui: activação e

Educação Médica Contínua

proliferação das células endoteliais, formação da estrutura tubular do vaso e reconstrução da sua membrana basal, com posterior regressão e involução destes vasos na remodelação¹⁸.

Os neovasos permitem a síntese do tecido de granulação através do adequado aporte local de oxigénio, nutrientes e recrutamento de células inflamatórias.

Os factores de crescimento são fundamentais para o desenvolvimento deste processo, nomeadamente o VEGF, produzido por macrófagos respeitando um gradiente de angiogénese estabelecido pela baixa pressão parcial de oxigénio nos tecidos lesados e por um pH ácido¹⁹. É igualmente produzido por macrófagos, queratinócitos e neutrófilos (Tabela 2).

O VEGF é um importante mitogénio para a migração de células endoteliais e contribui para o aumento da expressão de receptores das integrinas. Exerce a sua acção em dois receptores específicos: tipo 1 e tipo 2. Por outro lado, estimula a produção de Bcl2, que pela sua actividade anti-apoptósica permite a manutenção da integridade das células endoteliais²⁰.

Destaca-se ainda a importância dos componentes da MEC, pelo suporte que fornecem para a migração das células endoteliais, nomeadamente as lamininas 8 e 10²¹.

2.3. Fibroplasia

Esta fase inclui a síntese de colagénio e de outras proteínas da MEC, envolvendo a migração e proliferação dos fibroblastos para o coágulo de fibrina formado precocemente no processo de cicatrização.

A migração de fibroblastos é uma resposta precoce à lesão, enquanto que a sua proliferação ocorre cerca de 4 dias depois, através da MEC provisória²². Após a migração, ocorrem alterações estruturais nos fibroblastos que facilitam, por um lado, a síntese de proteínas e, por outro, na sua variante fenotípica de miofibroblasto, a sua participação na contracção da ferida²³.

A fibroplasia também depende da acção de vários factores de crescimento. O PDGF e o TGF- β promovem a proliferação dos fibroblastos e o aumento da expressão dos receptores das integrinas. O EGF e o FGF promovem não só a proliferação, como também a migração dos fibroblastos (Tabela 2)²⁴. As enzimas derivadas dos fibroblastos (colagenase, gelatinase, activador do plasminogénio) também permitem a migração²⁵.

A proliferação dos fibroblastos é estimulada pela baixa pressão parcial de oxigénio e pH ácido nos tecidos lesados (factores que são atenuados pela progressão da angiogénese) e pelas proteínas da MEC, destacando-se a fibronectina que fornece uma base aderente para a migração.

3. Remodelação

Esta fase consiste na deposição de novos elementos da MEC e na sua alteração com o tempo. Ocorre ao longo de todo o processo de cicatrização à medida que o coágulo de fibrina é substituído por tecido de granulação.

Na fase inicial ocorre deposição de fibronectina, colagénio, ácido hialurónico e proteoglicanos. Nesta fase, o tecido de granulação é rico em colagénio tipo III e vasos, sendo progressivamente substituído por uma cicatriz com predomínio de colagénio tipo I²⁶. As fibras de colagénio tipo I são dominantes no adulto, cerca de 89% do total. As fibras de colagénio tipo III começam a ser produzidas cerca de 48 a 72 horas após a lesão, com secreção máxima após 5 a 7 dias e um máximo acumulado após 2 a 3 semanas. Ao longo do ano seguinte, ocorre então a substituição progressiva do colagénio tipo III por colagénio tipo I, estável e semelhante ao pré-lesional. Paralelamente, a força de tensão aumenta, após 1 mês correspondendo a cerca de 40% do verificado na pele íntegra e ao fim de 1 ano com um valor máximo de 70%²⁷. A degradação do colagénio tipo III ocorre simultaneamente à síntese do novo colagénio tipo I (Fig.4). Este equilíbrio resulta da actividade combinada de MMPs e de inibidores tecidulares das metaloproteinases (TIMPs)²⁸.

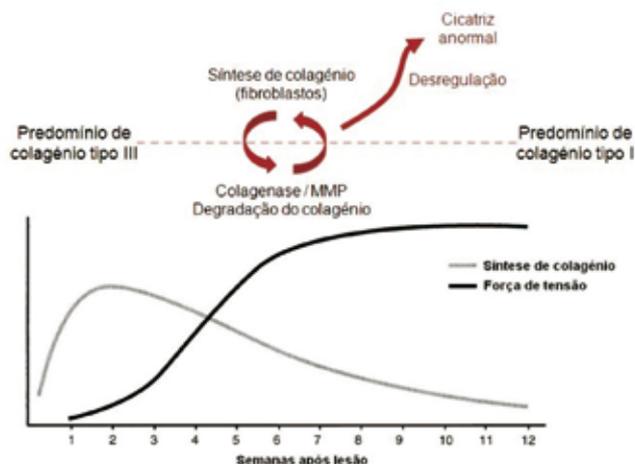


Fig. 4 - Remodelação.

A contracção da ferida inicia-se logo após a lesão e atinge o seu máximo após 2 semanas. Este mecanismo adquire maior importância, como referido anteriormente, nas feridas de espessura total, onde é responsável

Educação Médica Contínua

pela redução de cerca de 40% da dimensão da ferida. O principal mediador deste processo é o miofibroblasto, resultante de alteração fenotípica do fibroblasto durante a síntese de tecido de granulação. A contração ocorre ao longo da direcção das linhas de tensão cutânea e depende de vários mediadores (serotonina, bradicinina, epinefrina, angiotensina) e da comunicação entre as células e a MEC (fibronectina).

Os miofibroblastos produzem fibronectina, colagénio, ácidos aminoglicanos e trombospondina⁴. A fibronectina é responsável pela ligação dos fibroblastos à MEC²⁹.

4. Receptores das integrinas

Os receptores das integrinas estão envolvidos em todas as fases da cicatrização. As integrinas constituem uma família de proteínas heterodiméricas transmembranares, cada uma com uma cadeia α e uma cadeia β . Funcionam como mediadores das interacções entre células e entre células e proteínas da MEC, o que permite a transdução de sinais entre elas. Muitas vias de sinalização activadas por integrinas são igualmente activadas pelos factores de crescimento envolvidos no processo de cicatrização, o que sugere uma acção sinérgica^{8,9}.

II – FERIDAS CRÓNICAS

As feridas crónicas distinguem-se por não seguirem o processo dinâmico e fisiológico da cicatrização (Fig. 5), resultando numa descoordenação multi-sequencial que perturba a recuperação da integridade anatómica e funcional no intervalo de tempo normal (6 semanas) (Fig. 6)³⁰.

O diagnóstico diferencial das feridas crónicas é amplo, destacando-se como principais causas, a insuficiência venosas crónica dos membros inferiores, as alterações vasculares e neuropáticas periféricas associadas à Diabetes mellitus e as úlceras relacionadas com mecanismos de pressão⁶.

A fisiopatologia das feridas crónicas ainda não se encontra totalmente esclarecida, podendo incluir vários factores, como uma menor actividade mitogénica, o envelhecimento precoce dos fibroblastos, uma maior actividade das MMPs, condicionando maior degradação da MEC, e mecanismos inflamatórios persistentes (Fig. 7)³¹⁻³⁵.

1. Fase inflamatória

A inflamação persistente pode explicar-se pela presença de tecido necrótico, corpos estranhos, contaminação

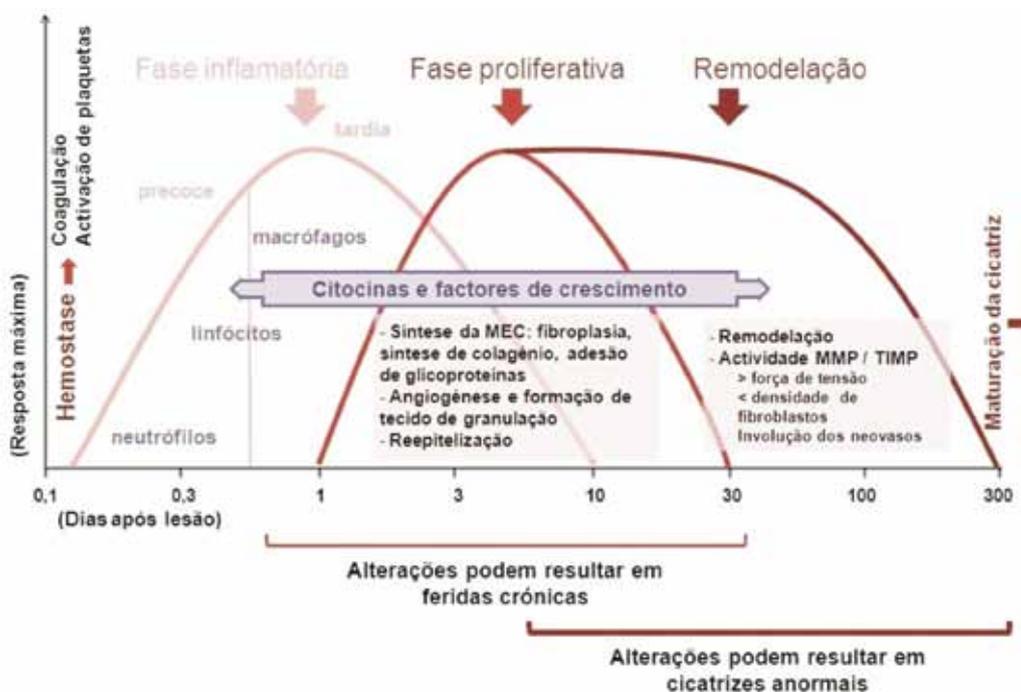


Fig. 5 - Evolução coordenada e sequencial da cicatrização.

Educação Médica Contínua

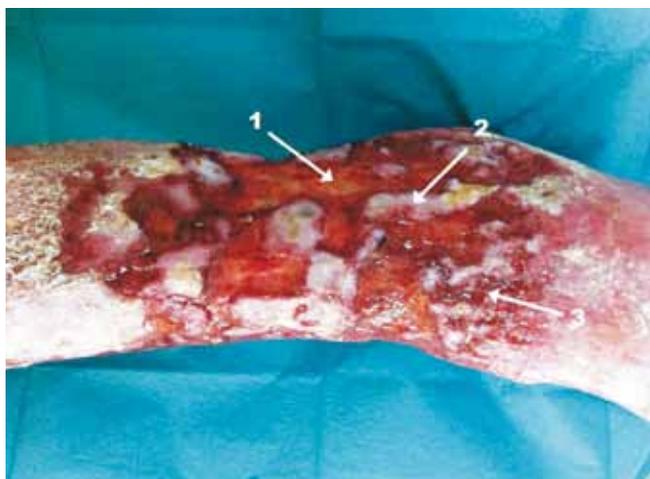


Fig. 6 - Úlcera de perna crónica: persistência e coincidência de várias fases da cicatrização; 1 – persistência de inflamação (fibrina); 2 – fase proliferativa (tecido de granulação); 3 – área de reepitelização.

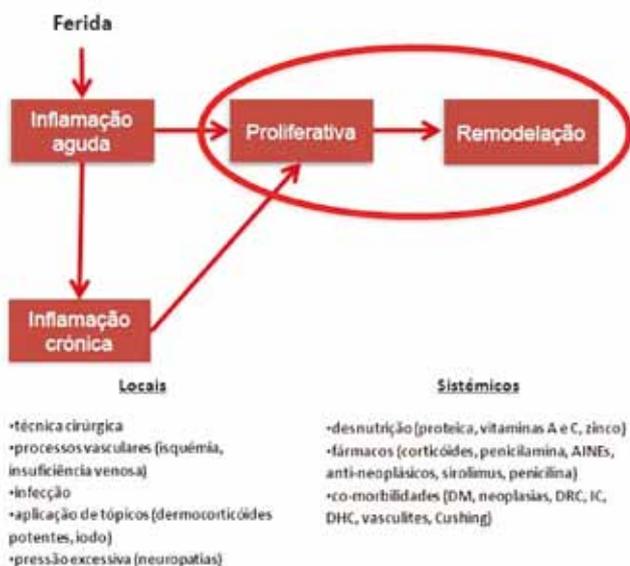


Fig. 7 - Feridas crónicas: persistência da fase proliferativa e alteração da remodelação – influência de factores locais e sistémicos; DM – Diabetes mellitus; DRC – doença renal crónica; IC – insuficiência cardíaca; DMC – doença hepática crónica.

bacteriana, com perturbação do equilíbrio entre factores pro-inflamatórios e anti-inflamatórios. A regulação de genes que codificam factores de crescimento, citocinas ou quimiocinas é fundamental na manutenção desse equi-

líbrio, destacando-se nesse sentido o factor relacionado com NF-E2, cujo gene é alvo do KGF³⁶.

O bloqueio de genes que codificam factores anti-inflamatórios, como a proteína inibidora-1 da secreção dos leucócitos, prolonga a fase inflamatória³⁷. Pelo contrário, o bloqueio da conexina-43, responsável pela migração e proliferação celulares, diminui a reacção inflamatória e, por consequência, o tempo de cicatrização³⁸.

A identificação de peptídeos anti-microbianos também contribuiu para a compreensão dos mecanismos das feridas crónicas, nomeadamente a catelicidina LL-37, responsável pela regulação da inibição da síntese de citocinas e de radicais livres de oxigénio, exercendo também actividade anti-microbiana, limitando deste modo o processo inflamatório, a que se acresce a activação do EGF, que facilita a migração e proliferação dos queratinócitos³⁹.

O stress oxidativo também contribui para o atraso na cicatrização, pela produção local de espécies reactivas de oxigénio. A peroxirredoxina-6, recentemente identificada, permite a protecção das células endoteliais e dos queratinócitos da acção lesiva dessas espécies reactivas. Deste modo, um défice de peroxirredoxina-6 pode contribuir para a perpetuação dos mecanismos inflamatórios⁴⁰.

2. Fase proliferativa

O processo de angiogénese depende da síntese de VEGF pelos macrófagos, cuja alteração funcional é controlada por duas proteínas recentemente identificadas: a cinase associada ao receptor da IL-1 tipo 4 e o factor 6 associado ao receptor do factor de necrose tumoral. Para além do VEGF, foram igualmente identificados outros factores indutores da angiogénese, destacando-se o indutor angiogénico rico em cisteína-61 (Cyr61)⁴¹ e o neuropeptídeo Y⁴². Vários estudos mostraram que o défice desses factores diminui a formação de neovasos, contribuindo para a hipóxia local e atraso na cicatrização. A hipóxia induz a actividade da molécula alvo mamífero da rapamicina (mTOR) cuja função também inclui a estimulação da angiogénese⁴³.

A proliferação dos fibroblastos e a síntese de colagénio dependem da expressão do receptor- α da IL-27 e da actividade da arginase, ambos dependentes da IL-4 e da sua acção na promoção da interacção entre macrófagos e fibroblastos.

Durante a fibroplasia foram também identificados níveis elevados de matrilina-2⁴⁴, uma proteína

Educação Médica Contínua

componente das redes de filamentos extra-celulares, que poderá contribuir para a proliferação dos fibroblastos. Depende também da razão entre activinas e folistatina e da via de sinalização da esfingosina⁴⁵.

A reepitelização depende do EGF, da activação da mTOR pelo factor de crescimento dos hepatócitos (HGF), com a sua activação nos receptores c-met dos queratinócitos, e pela produção de queratina-17⁴⁶. A LL-37, como referido anteriormente, apresenta actividade anti-bacteriana, logo, admitindo-se a colonização bacteriana como possível mecanismo associado às feridas crónicas, a sua deficiência pode contribuir para um atraso na cicatrização, podendo esta molécula constituir um futuro alvo no tratamento de úlceras crónicas, através da sua suplementação.

A leptina estabelece ligação com a MEC através de galectinas presentes nos seus podossomas, permitindo a migração e proliferação dos queratinócitos. Nesse sentido, a galectina-7 assume particular importância, conforme verificado pela evolução favorável da cicatrização em feridas crónicas tratadas com galectina-7 tópica. Deste modo, a deficiência de leptina, associada à obesidade e Diabetes *mellitus*, pode contribuir para um atraso na cicatrização⁴⁷. Nos doentes diabéticos, o atraso da fase proliferativa pode também ser explicado pela acumulação de produtos finais da glicação avançada e pelas alterações microvasculares.

Na fase proliferativa, foi igualmente identificada uma deficiência de c-Met, receptor do HGF, especificamente nos bordos da ferida, o que justifica a diferença na expressão de HGF entre as feridas crónicas e agudas, aumentada nas primeiras, permitindo estabelecer a importância do c-Met no processo de reepitelização⁴⁸.

3. Remodelação

Esta fase é regulada por proteases, cuja conformação e actividade coordenada dependem de factores locais, como o pH e a colonização bacteriana do local da ferida. As MMPs são reguladas positivamente pela mTOR e inibidas pelos TIMPs e pela α 1-quitotripsina. Destaca-se a importância das MMPs na degradação dos componentes da matriz provisória e dos TIMPs no equilíbrio entre degradação e síntese. Uma redução na razão entre a actividade das MMPs e das TIMPs é importante na etiologia da úlcera do pé diabético. Do mesmo modo, a relação entre as várias MMPs é significativa, destacando-se a relação entre a MMP tipo 1 e a tipo 8, com níveis mais elevados da última a comprometer o processo de cicatrização. A utilização de derivados

sintéticos de MMPs e TIMPs pode vir a adquirir importância no tratamento de feridas.

O sindecano-4 nos fibroblastos, um co-receptor recentemente identificado, facilita a interacção entre a MEC, os receptores de integrina β 1 e os receptores dos factores de crescimento. É sintetizado logo após a lesão cutânea e a sua deficiência associa-se a um atraso da cicatrização⁴⁹.

4. Biologia molecular e novos alvos terapêuticos

Todas as moléculas referidas poderão constituir novos alvos na abordagem terapêutica das feridas crónicas (Tabela 3). É possível destacar a utilização de peptídeos anti-microbianos, polímeros biodegradáveis de FGF, uso de queratinócitos alogénicos, aumento local da calreticulina (importante em todas as fases da cicatrização)⁵⁰ e inibição da mTOR. Esta última foi possível localmente pela aplicação tópica de sirolimus, importante na prevenção de cicatrizes hipertróficas e quelóides. Pelo contrário, a inibição sistémica da mTOR pela terapêutica com imunossuppressores em doentes transplantados pode contribuir para um atraso na cicatrização.

Tabela 3 - Novos mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia das feridas crónicas

Fase inflamatória
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ proteína inibidora-1 da secreção dos leucócitos - ↑ conexina-43 - ↓ catelicidina LL-37 - ↓ peroxirredodina-6
Fase proliferativa
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ cinase associada ao receptor de IL-1 tipo 4 - ↓ indutor angiogénico rico em cisteína-61 - ↓ neuropeptídeo γ - ↓ mTOR - ↓ leptina - ↓ receptor c-met
Remodelação
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ sindecano-4

CONCLUSÃO

O processo de cicatrização é complexo, envolvendo a interacção entre células e vários sistemas mensageiros inter e intra-celulares, destacando-se as citocinas e os factores de crescimento.

Educação Médica Contínua

Os avanços da biologia molecular e celular permitiram identificar uma variedade de células, moléculas e cascatas de sinalização envolvidas no processo de cicatrização e que poderão constituir futuros alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg.* 2005; 31:674-86.
2. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatology.* 2007;25: 19-25.
3. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg.* 2005;32(2):195-208.
4. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999;341:738-46.
5. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin.* 1993;11:629-40.
6. Nwomeh BC, Yager DR. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Surg.* 1998;25:341-56.
7. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leucocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest.* 1972;51:2009-23.
8. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science.* 1999;285:1028-32.
9. Mercurio AM. Lessons from the alpha 2 integrin knockout mouse. *Am J Pathology.* 2002;161:3-6.
10. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Stimulus specific induction of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene expression. *Adv Exp Med Biol.* 1991;305:65-71.
11. Lewis JS, Lee JA, Underwood JC, Harris AL, Lewis CE. *J Leukoc Biol.* 1999;66(6):889-900.
12. Falanga V. Growth factors and wound healing. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:711-4.
13. Krawczyk WS. A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J Cell Biology.* 1971;25:9-18.
14. Paladini RD, Takahashi K, Bravo NS, Coulombe PA. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol.* 1996;132:381-97.
15. Toy LW. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J Wound Care.* 2005;14(1):20-2.
16. Grove GL. Age-related differences in healing of superficial skin wounds in adults. *Arch Dermatol Res.* 1982;272:381-5.
17. Laplante AF, Germain L, Auger FA, Moulin V. Mechanisms of wound reepithelialization: hints from a tissue-engineered reconstructed skin to long-standing questions. *FASEB J.* 2001;15:2377-89.
18. Marx M, Perlmutter RA, Madri JA. Modulation of platelet-derived growth factor receptor expression in microvascular endothelial cells during in vitro angiogenesis. *J Clin Invest.* 1994;93:131-9.
19. Remensnyder JP, Majno G. Oxygen gradients in healing wounds. *Am J Pathol.* 1968;52:301-23.
20. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Reshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992;359:843-5.
21. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech.* 2003;60:107-14.
22. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest.* 1980;43:47-51.
23. Clark RA. Basics of cutaneous wound repair. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:693-706.
24. Ross R, Bowen-Pope DF, Raines EW. Platelet derived growth factor: its potential roles in wound healing, atherosclerosis, neoplasia and growth and development. *Ciba Found Symp.* 1985;116:98-112.
25. Vaalamo M, Mattila L, Johansson N. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3(MMP-13) and collagenase-1(MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol.* 1997;109:96-101.
26. Welch MP, Odland GF, Clark RA. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression in wound contraction. *J Cell Biol.* 1990;110:133-45.
27. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol.* 1995;146-66.
28. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Cir Res.* 2003;92:827-39.
29. Mudera V, Eastwood M, McFarland C, Brown RA. Evidence for sequential utilization of fibronectin, vitronectin, and collagen during fibroblast-mediated collagen contraction. *Wound Repair Regen.* 2002;10:397-408.
30. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR. Definitions and guidelines for assessment and evaluation of

Educação Médica Contínua

- healing. *Arch Dermatol.* 1994;130:489-93.
31. Diegelmann RF. Excessive neutrophils characterize chronic pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 2003;11:490-5.
 32. Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care.* 2005;28:461-71.
 33. Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *J Surg Res.* 1999;81:189-95.
 34. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia.* 2002;45:1011-6.
 35. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol.* 1995;104:236-40.
 36. Beyer T, Auf Dem Keller U, Braun S, Shafer M, Werner S. Roles and mechanisms of action of the Nrfs transcription factor in skin morphogenesis, wound repair and skin cancer. *Cell Death Differ.* 2007; 14:1250-4.
 37. Thuraisingam T, Sam H, Moisan J, Zhang Y, Ding A, Radzioch D. Delayed cutaneous wound healing in mice lacking solute carrier 11 a 1 (formerly Nramp1): correlation with decreased expression of secretory leucocyte protease inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2006;126:890-901.
 38. Qiu C, Coutinho P, Frank S, Franke S, Law L. Targeting connexin43 expression accelerates the rate of wound repair. *Curr Biol.* 2003;13:1697-703.
 39. Carretero M, Escámez M, Garcia M, Duarte B, Holguin A, Retamosa L, et al. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin-37. *J Invest Dermatol.* 2008;128:223-36.
 40. Schafer M, Werner S. Oxidative Stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res.* 2008;58:165-71.
 41. Chen C. The angiogenic factor Cyr61 activates a genetic program for wound healing in human skin fibroblasts. *J Biol Chem.* 2001;276:47329-37.
 42. Ekstrand A, Cao R, Bjorndahl M, Nystrom S. Deletion of neuropeptide Y (NPY) 2 receptor in mice results in blockage of NPY-induced angiogenesis and delayed wound healing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:6033-8.
 43. Wullschlegel S, Loewith R, Hall M. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell.* 2006;124:471-84.
 44. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Pzaki T, Nakagawara A. Np63/BMP-7 dependent expression of matrilin-2 is involved in keratinocyte migration in response to wounding. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369:994-1000.
 45. Wankell M, Kaesler S, Zhang YQ, Florence C. The activin binding proteins follistatin and follistatin-related protein are differentially regulated in vitro and during cutaneous wound repair. *J Endocrinol.* 2001;171:385-95.
 46. Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, Stradal T, Munz B, Werner S, et al. C-Met is essential for wound healing in the skin. *J Cell Biol.* 2007;177:151-62.
 47. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Holb N. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest.* 2000;106:501-9.
 48. Conway K, Ruge F, Price P, Harding J, Jiang W. Hepatocyte growth factor regulation: an integral part of why wounds become chronic. *Wound Repair Regen.* 2007;177:151-62.
 49. Echtermeyer F, Streit M, Wilcox-Adelman S. Delayed wound repair and angiogenesis in mice lacking syndecan-4. *J Clin Invest.* 2001;107:R9-14.
 50. Nanney L, Woodrell C, Greives M, Cardwell N, Pollins A, Bancroft T, et al. Calreticulin enhances porcine wound repair by diverse biological effects. *Am J Pathol.* 2008;173:610-30.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- 1. Considerando os possíveis mecanismos fisiopatológicos das feridas crónicas, assinale a afirmação verdadeira:
 - a) aumento da actividade mitogénica
 - b) senescência tardia dos fibroblastos
 - c) o aumento da relação entre MMPs e TIMPs é sempre responsável por um atraso da cicatrização
 - d) redução da relação entre MMP1 e TIMP nas úlceras do pé diabético
 - e) aumento da actividade da MMP-8

- 2. Todos os seguintes factores de crescimento são produzidos pelas plaquetas, excepto:
 - a) EGF
 - b) PDGF
 - c) TGF- β
 - d) TGF- α
 - e) VEGF

- 3. A força de tensão de uma cicatriz cerca de 1 ano após a lesão cutânea inicial, em relação à pele íntegra, em condições fisiológicas, é de cerca de:
 - a) 40%
 - b) 100%
 - c) 70%
 - d) 20%
 - e) 50%

- 4. Assinale a associação correcta:
 - a) neutrófilos – fase inflamatória da cicatrização
 - b) plaquetas – fase inflamatória da cicatrização
 - c) miofibroblastos – fibroplasia e remodelação
 - d) a + b
 - e) todas as anteriores

- 5. Considerando a fase inflamatória da cicatrização, indique a afirmação verdadeira:
 - a) os monócitos predominam precocemente na evolução dos mecanismos celulares
 - b) os neutrófilos exercem exclusivamente funções de lise e fagocitose
 - c) as plaquetas desempenham funções exclusivas à fase inflamatória
 - d) o macrófago é a célula reguladora mais importante da fase inflamatória
 - e) exclui a migração dos queratinócitos enquanto processo distinto, não sobreposto

- 6. A fase proliferativa da cicatrização inclui todos os processos seguintes, excepto:
 - a) migração de queratinócitos a partir dos bordos da ferida nas feridas de espessura parcial
 - b) síntese de VEGF de acordo com um gradiente de pressão parcial de oxigénio, diminuindo com a hipoxia local
 - c) alterações fenotípicas dos fibroblastos
 - d) o PDGF promove a proliferação dos fibroblastos, excluindo-se a migração dessas células das suas funções
 - e) os receptores das integrinas são importantes enquanto mediadores de ligações à MEC

Educação Médica Contínua

- 7. As feridas crônicas implicam a ausência de recuperação da integridade anatômica e funcional da pele no intervalo de tempo normal de:
 - a) 2 semanas
 - b) 6 semanas
 - c) 12 semanas
 - d) 1 ano
 - e) nenhuma das anteriores

- 8. Qual dos seguintes não contribui para um atraso no processo de cicatrização:
 - a) deficiência de peptídeos anti-microbianos, como a catelicidina LL-37
 - b) bloqueio da conexina-43
 - c) deficiência de leptina
 - d) aumento da expressão de receptores c-Met nos bordos da ferida
 - e) deficiência de sindecano-4

Respostas - 1. d), 2. e), 3. c), 4. d), 5. d), 6. b), 7. b), 8. d)

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatology*. 2007;25: 19-25.
2. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-46.
3. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:185-206.
4. Vileikyte L. Stress and wound healing. *Clin Dermatology*. 2007;25:49-55.
5. O'Toole EA, Mellerio JE. Wound healing. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. Chapter 14.

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.¹

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***



(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)

Protopic 2x semana

para o controlo do eczema a longo prazo

¹ Com aplicação intermitente e revisão do estado do doente aos 12 meses. ² os doentes deverão ter tido uma resposta inicial a uma exacerbação aguda com Protopic 2x dia (máx. 6 semanas de tratamento)

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 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 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).

Posologia e modo de administração *Tratamento da recidiva:* 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. O tratamento deverá iniciar-se por uma aplicação duas vezes ao dia, até às três semanas de tratamento. Depois deste período, a frequência da aplicação deverá ser reduzida para uma vez por

dia, até ao desaparecimento da lesão. **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. Protopic pomada deve ser aplicado uma vez por dia, duas vezes por semana (p. ex., segunda e quinta-feira) nas áreas normalmente afectadas pela dermatite atópica, de modo a prevenir a progressão para recidivas. Entre aplicações deve haver um intervalo de 2 a 3 dias sem tratamento com Protopic. As crianças 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. Eritema foi uma reacção adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência, sensação de calor, dor, parestesia e exantema 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. **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 **Infecções e infestações:** *Frequentes:* Infecções víricas do tipo herpético (dermatites por herpes simplex [eczema herpético], herpes simplex [lesões herpéticas], erupção variceliforme de Kaposi) **Afectações dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* Foliculites, prurido **Doenças do sistema nervoso:** *Frequentes:* Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor) **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica) **Medicamento sujeito a receita médica restrita. Para mais informações deverá contactar o titular de autorização de introdução no mercado. Data da revisão do texto: 21.02.2011.**

FOTOGRAFIA APLICADA À DERMATOLOGIA. ALGUNS CONCEITOS TÉCNICOS BÁSICOS

Hugo Barreiros¹, Diogo Matos¹

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident, Dermatology and Venereology
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – A fotografia digital tem uma importância fundamental em Dermatologia. Embora a tarefa de fotografar esteja simplificada pelos modos automáticos que todas as máquinas fotográficas modernas incluem torna-se, por vezes, necessário um conhecimento mais aprofundado sobre o assunto. Por que razão esta fotografia ficou com ruído/grão? Por que razão está esta imagem desfocada? Como poderei fotografar em ambientes pouco luminosos? Estas são algumas das questões que se pretendem esclarecer. Ao longo do texto são fornecidos conceitos técnicos básicos/intermédios que poderão melhorar a sua fotografia e prover conhecimentos que lhe serão úteis para interpretar os erros fotográficos.

As utilidades da fotografia em Dermatologia estão amplamente descritas e conhecidas. Cabe ao dermatologista moderno a actualização de conhecimentos de forma a otimizar os seus resultados.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatologia; Fotografia.

PHOTOGRAPHY IN DERMATOLOGY. SOME BASIC TECHNICAL CONCEPTS

ABSTRACT – Currently, digital photography is a crucial resource for Dermatology. Although auto exposure modes are included in all point-and-shoot cameras, photography technical knowledge is very useful. Why is this photo grainy? Why is this photo blurred? How can I shoot in low light conditions? These are just some questions that you should be able to answer after reading this article. We give some basic/intermediate technical knowledge that should help you to get better photos and be able to understand eventual photographic errors.

The usefulness of photography in Dermatology is well-known and it has been extensively discussed. Photography knowledge is fundamental for the modern dermatologist allowing optimal results.

KEY-WORDS – Dermatology; Photography.

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

Correspondência:

Dr. Hugo Barreiros

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta

Av. Torrado da Silva

2801-951, Almada, Portugal

Tel: 00351 212940294

Fax: 00351 212957004

E-mail: hbarreiros@gmail.com

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

Desde há pelo menos 100 anos que os médicos recorrem à fotografia para documentar as diversas manifestações cutâneas das doenças¹. A fotografia é uma parte integrante da Dermatologia, tanto da clínica como dos ramos investigacionais². Os primeiros atlas dermatológicos ilustrados com fotografias remontam a 1865 e 1867, quando foram publicados respectivamente o "Alexander John Balmanno Squire's Atlas of the Diseases of the Skin"³ e o "Howard Franklin Damon's Photographs of the Diseases of the Skin"⁴. Desde estes primeiros registos muitos anos passaram, observando-se nas últimas décadas a célere chegada da era digital^{5,6}. Tendo a nossa especialidade uma relação de simbiose com a "imagem", a aceitação destes novos conceitos foi rápida e natural^{7,8}. Rapidamente os atlas dermatológicos em papel foram substituídos por atlas em CD-ROM com o conceito de uma pesquisa de imagens mais rápida e eficiente. Recentemente, com a universalização da internet, os atlas estão agora online tornando a sua partilha e divulgação simples⁹.

Os benefícios da fotografia para a Dermatologia são inquestionáveis, entre outros: a manutenção de registos precisos, por exemplo na comparação de resultados em tratamentos de alopecia¹⁰; a criação de ilustrações para apresentações e publicações; a educação e informação dos doentes¹¹, tendo como exemplo a fotomanipulação em cirurgia cosmética^{12,13}; a documentação medico-legal; a possibilidade da prática de telemedicina¹⁴⁻¹⁶. Esta última tem sido alvo de alguma crítica, uma vez que muitas vezes se verifica que o diagnóstico "ao vivo" é diferente do diagnóstico feito a partir de imagens fotográficas¹⁷. Porém é inquestionável o valor que a telemedicina pode ter, nomeadamente em regiões afastadas dos grandes centros onde o acesso a um dermatologista é praticamente nula. O tratamento de feridas crónicas é um bom exemplo. O envio regular de imagens ao especialista permite o acompanhamento da evolução da ferida e evita que o doente tenha que se deslocar à sua instituição eliminando assim o problema da mobilidade que acompanha transversalmente estes doentes¹⁸.

Torna-se fundamental ao dermatologista moderno o domínio da fotografia. O advento da fotografia digital alterou muitos aspectos da prática mas também acarreta potenciais problemas. É fundamental não esquecer o consentimento do sujeito fotografado¹⁹.

A palavra "fotografia" significa "desenhar (ou escrever) com a luz". Na realidade sempre que se fotografa está a permitir-se que a luz do sujeito/tema desenhe a

sua própria imagem no sensor (ou filme) da câmara fotográfica²⁰.

As regras básicas da fotografia dermatológica (fotografar sempre o doente antes de uma biopsia cutânea excisional ou incisional; doente despido sem adornos; fundo de tom único; fotografias seriadas com o doente na mesma posição; o não uso do flash ou do zoom digital²¹) estão largamente divulgadas e não são objecto deste artigo. O objectivo é fornecer alguns conceitos técnicos de fotografia que permitirão a passagem da fotografia em modo automático para o modo semiautomático ou mesmo manual, de forma a permitir um maior controlo neste anunciado "desenho de luz". Sempre que possível são fornecidos exemplos práticos e suas possíveis aplicações a nível da fotografia dermatológica.

A libertação do modo automático

A grande maioria das câmaras fotográficas compactas (também vulgarmente denominadas como "point-and-shoot") não permite um controlo manual no ajuste da exposição da fotografia. A regra é apontar para a imagem a capturar e disparar ("point-and-shoot"). Ao visualizar a imagem obtida no LCD da câmara e caso o resultado não seja o desejado, repete-se o processo. A máquina decidirá autonomamente (e repetidamente) os parâmetros para obter uma exposição, pela própria calculada como adequada. Muitas vezes, na realidade, os parâmetros automaticamente obtidos não são de todo os ideais. Este método não permite qualquer controlo humano sobre a exposição final da fotografia.

Actualmente existem no mercado vários modelos de máquinas compactas que permitem um controlo semi-automático sobre estes parâmetros. Porém, para um controlo total e livre sobre a exposição de uma fotografia, o ideal é o uso de uma máquina SLR ("single lens reflex"). Outras vantagens deste tipo de máquinas fotográficas^{22,23} são:

- Possibilidade da troca de lentes;
- Velocidade de captura muito rápida (tempo entre o acto de carregar no botão de disparo e o registo da imagem);
- Alta velocidade entre disparos (velocidade de captura entre fotos);
- Foco manual (este também existente em algumas compactas);
- Maior resolução de imagem (permite fotografias mais nítidas, sendo possível a impressão em grandes formatos sem perda de qualidade);
- Maior controlo sobre a profundidade de campo (explicado em seguida).

Triângulo da exposição

Cada um dos três elementos que compõem o triângulo da exposição estão relacionados com a luz e como esta entra e interage com a câmara (Fig. 1). Estes elementos são:

1. ISO – uma medida da sensibilidade do sensor da câmara à luz;
2. Abertura – o tamanho da abertura da lente;
3. Velocidade do obturador – a quantidade de tempo que o obturador permanece aberto durante o registo de uma fotografia.

A exposição resulta da íntima interacção destes três elementos. É importante a noção que a alteração de um deles terá impacto nos outros dois²⁴.



Fig. 1 - Esquema "triângulo da exposição".



Fig. 2 - Metáfora do triângulo da exposição – janela com portadas.

Metáforas do triângulo da exposição

A) A janela (metáfora clássica)

Este exemplo toma a câmara como uma janela de um quarto com portadas que abrem e fecham (Fig. 2)²⁵. A abertura corresponde ao tamanho da janela. Quanto maior a janela, maior a quantidade de luz que entra e mais iluminado ficará o quarto.

A velocidade do obturador é o tempo durante o qual as portadas permanecem abertas. Quanto mais tempo, mais luz passará para dentro do quarto.

Imaginando uma pessoa dentro do quarto, o uso de óculos de sol (ISO baixo) resultaria numa sensibilidade diferente à luz relativamente ao não uso (ISO alto).

Existem diversas formas de aumentar a quantidade de luz no quarto (ou alterar a sua percepção). É possível aumentar o tempo em que as portadas estão abertas

(diminuir a velocidade do obturador), aumentar o tamanho da janela (aumentar a abertura) ou simplesmente não utilizar os óculos de sol (aumentar o valor ISO).

B) Banho-de-sol (metáfora adaptada à Dermatologia)

Neste exemplo, o fototipo do indivíduo corresponderá à sensibilidade ISO e o tempo de exposição ao Sol dirá respeito à velocidade do obturador. Tal como a exposição excessiva à radiação UV resultará em queimadura, a exposição excessiva de luz na máquina fotográfica resultará numa fotografia sobre-exposta (muito clara) (Fig. 3).

A abertura será o fotoprotector que bloqueia a radiação. Quanto maior o factor de protecção solar

Artigo de Revisão



Fig. 3 - Metáfora do triângulo da exposição – banho de sol.

menor a quantidade de radiação a atravessar a pele (menor a abertura), o que teoricamente permitirá a um indivíduo de um fototipo baixo uma maior exposição solar sem queimadura (ou seja, ao diminuir a abertura será possível aumentar o tempo de obturador e/ou diminuir a sensibilidade ISO).

A aplicação prática

O conhecimento e sobretudo o domínio do triângulo da exposição requerem alguma prática. É essencial reconhecer que a alteração de um dos elementos irá indubitavelmente alterar a exposição da fotografia (resultando em fotografias bem expostas, sobre-expostas – muito claras ou sub-expostas – escuras)²⁶. A sua alteração terá também impacto numa série de outros elementos, como a profundidade de campo, o ruído da fotografia, e outras (explicado à frente).

A era digital veio permitir a fácil experimentação e rápida aprendizagem, uma vez que é possível visualizar imediatamente o impacto da alteração destes elementos após a captura da imagem. Os modos semi-automáticos presentes em algumas câmaras permitem que as alterações efectuadas pelo utilizador sejam aplicadas a um (ou dois) destes elementos, sendo os restantes calculados pela própria máquina.

Abertura do diafragma

O domínio da capacidade de controlar a abertura da máquina fotográfica fornece um poder criativo e funcional infinito. A aprendizagem deste parâmetro proporciona uma nova dimensão às fotografias capturadas.

O que é a abertura?

Simplificando, este valor corresponde à abertura do diafragma quando a fotografia é capturada. No momento de registo da fotografia (imediatamente após o acto de carregar no botão de disparo) dá-se a abertura de um “orifício” que permite a entrada de luz e a captura da imagem pelo sensor da máquina. A abertura seleccionada influencia directamente o tamanho desse “orifício”. Quanto maior, mais luz irá impressionar o sensor; quanto menor o “orifício”, menos luz chegará ao sensor²⁷.

A abertura é medida em “*f*-stops”, muitas vezes denominados apenas como “número *f*” (por exemplo *f*/2.8, *f*/4, *f*/5.6, *f*/8, *f*/22, etc.). Uma noção muito importante é que a passagem de um “*f*-stop” para o seguinte, duplica ou diminui por metade o tamanho da abertura da lente (assim como a quantidade de luz que penetra na máquina) (Fig. 4).



Fig. 4 - A abertura controla a quantidade de luz que entra na câmara.

É também importante a noção que uma alteração de um “stop” na velocidade do obturador (explicado à frente) duplica ou reduz por metade a quantidade de luz que impressiona o sensor. Assim o aumento de um destes parâmetros e proporcionalmente a diminuição do outro (ou vice-versa) irá permitir a entrada na máquina da mesma quantidade de luz.

Algo que por vezes se torna confuso para quem não está habituado a lidar (manualmente) com estes parâmetros é o facto de grandes aberturas do diafragma (entrada de muita luz) corresponderem a “*f*-stops” pequenos; e pequenas aberturas (entrada de menos luz) corresponderem a “*f*-stops” grandes. Portanto, *f*/2.8 é de facto uma abertura muito maior do que um *f*/22.

Profundidade de campo e abertura

A abertura do diafragma da máquina fotográfica, portanto o “*f*-stop” escolhido, está intimamente relacionado com a profundidade de campo.

Artigo de Revisão

A profundidade de campo (em inglês “depth of field”, vulgarmente denominado como DOF) corresponde à quantidade da fotografia que estará em foco. Uma profundidade de campo (DOF) larga significará que uma grande porção da foto, tanto perto como longe da máquina, estará em foco. De um DOF pequeno resultará que apenas parte da imagem estará focada²⁵.

Como referido anteriormente, a profundidade de campo está intimamente relacionada com a abertura diafragmática, sendo que uma grande abertura (portanto um “f-stop” mais pequeno) irá produzir uma curta profundidade de campo; por sua vez, uma pequena abertura (números de “f-stop” grandes) irão originar um largo campo de profundidade (Fig. 5)²⁷.

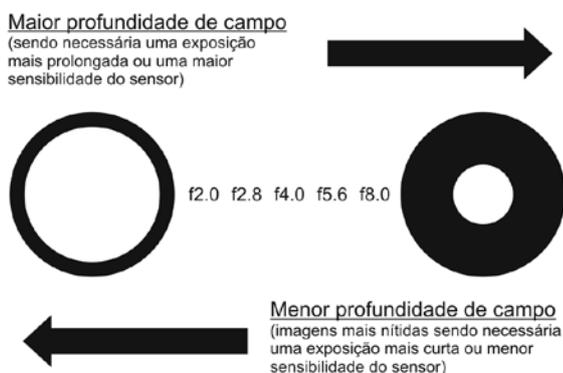


Fig. 5 - Relação entre abertura e profundidade de campo.

Uma vez mais, apesar de inicialmente esta relação parecer confusa, com o tempo ficará mais clara.

A melhor forma de interiorizar estes conceitos é através da prática. Procure um lugar onde estejam dispostos objectos perto e longe de si, tirando fotografias em série desde as aberturas maiores para as aberturas mais pequenas. Rapidamente perceberá o impacto que este parâmetro tem, assim como a sua potencial aplicação.

Possíveis aplicações da abertura diafragmática na fotografia dermatológica

Qual o interesse do controlo manual deste parâmetro perante um doente dermatológico? Imagine um doente com uma psoríase extensa, cujo objectivo da primeira fotografia é capturar o corpo inteiro. Neste caso, existe todo o interesse na obtenção de um campo de profundidade largo de forma a todo o corpo estar em foco na imagem final (Fig. 6).



Fig. 6 - Pequena abertura (f8.0).

Por sua vez, uma fotografia de pormenor de uma placa localizada no antebraço beneficiará de um campo de profundidade curto, onde apenas estará em foco a placa de psoríase. Deste modo, tanto o fundo como o restante corpo do doente (dependendo do ângulo em que se está a fotografar) aparecerá desfocado, o que permite direccionar o olhar do observador para a lesão em questão (Fig. 7).

Como pode perceber, o domínio manual deste parâmetro permite um maior controlo criativo sobre a fotografia, ao contrário do que se obtém em modo automático no qual a câmara selecciona os parâmetros que lhe parecem mais adequados (muitas vezes relacionados com a quantidade de luz disponível no momento).

Velocidade de obturação

Para a fotografia dermatológica, este parâmetro é menos valioso, embora existam uma série de conceitos básicos cujo conhecimento é muito útil.

Artigo de Revisão



Fig. 7 - Grande abertura (f3.5).

O que é a velocidade de obturação?

Novamente, de uma forma simplista a melhor definição para velocidade de obturador é: a quantidade de tempo que o obturador permanece aberto durante o disparo de uma fotografia²⁵. Por outras palavras é a quantidade de tempo que o sensor da máquina fotográfica “vê” a imagem a capturar.

Alguns conceitos importantes

- A velocidade do obturador é medida em segundos – ou na maioria dos casos em frações de segundos (ex. 1/1000 é muito mais rápido do que 1/30).
- Na maioria das ocasiões utilizam-se velocidades de 1/60 de segundo ou mais rápidas – isto prende-se com o facto de velocidades mais lentas terem uma grande probabilidade de originarem imagens tremidas (fotografia sem tripé). Isto acontece porque qualquer movimento capturado enquanto a entrada de luz se dá na máquina produzirá uma imagem tremida.
- O tripé será necessário em fotografia com velocidades inferiores a 1/60 (este valor está intimamente relacionado com a distância focal da lente) – existem actualmente câmaras (e lentes) com sistemas de estabilização integrados que permitem velocidades mais baixas com pouco risco de imagem tremida.
- A selecção de uma velocidade de obturador seguinte permitirá dobrar ou reduzir para metade este parâmetro – tal como explicado anteriormente para a abertura diafragmática. Este é um conceito fundamental, uma vez que o aumento

de um “stop” na velocidade do obturador e a redução de um “f-stop” na abertura permitirão obter uma mesma exposição.

Possíveis aplicações da velocidade de obturação na fotografia dermatológica

A grande vantagem criativa na selecção manual da velocidade de obturação prende-se com a capacidade de congelamento de uma imagem em movimento, ou por outro lado a produção de uma imagem sugestiva de movimento através da produção de uma imagem desfocada²⁸. Esta aplicação tem pouco valor para o tipo de fotografia dermatológica, uma vez que os doentes quando fotografados estão sempre (idealmente) parados. Os conceitos explicados em cima poderão ser úteis de forma a obter imagens não tremidas. Ao mesmo tempo englobam-se nos fundamentos do triângulo da exposição. É importante recordar que é um erro pensar num dos três parâmetros do triângulo de forma isolada. À medida que se altera a velocidade de obturação, será necessário alterar um ou ambos os elementos restantes de forma a compensar a exposição obtida. Na prática, um aumento da velocidade em um “stop” (por exemplo de 1/125 para 1/250) irá permitir a entrada de metade da luz na câmara. Em compensação será, provavelmente, necessário um aumento da abertura em um “f-stop” (por exemplo de f16 para f11). Em alternativa, poderá ser obtido o mesmo resultado com um valor de ISO mais alto (por exemplo passar de um ISO 100 para um ISO 400).

ISO

Finalmente, para uma perfeita compreensão e utilização do triângulo da exposição é essencial o conhecimento sobre o modo ISO.

O que é a sensibilidade ISO?

Em fotografia tradicional (filme) o ISO (ou ASA) era um indicador da sensibilidade do filme à luz. Era medido em números que estavam indicados nos rolos (100, 200, 400, 800, etc.). Quanto mais baixo o número ISO menor a sensibilidade do filme e mais fino o grão produzido na fotografia final.

Em fotografia digital o modo ISO mede a sensibilidade do sensor da máquina fotográfica. Valores de ISO mais altos (maior sensibilidade do sensor à luz) são usualmente utilizados em condições de pouca luz para obter velocidades de obturador mais rápidas (de forma a não obter uma imagem final tremida) – a contrapartida do aumento no modo ISO é a produção de uma imagem com mais ruído (grão)²⁹.

Artigo de Revisão

Alguns conceitos importantes

- ISO 100 é usualmente aceite como o “padrão” e em regra produzirá uma imagem nítida (com muito pouco ruído).
- A selecção do modo ISO tem impacto directo na abertura e velocidade de obturação necessárias para uma imagem bem exposta. Por exemplo, uma alteração de um ISO 100 para ISO 400 permitirá velocidades de obturador significativamente mais rápidas e/ou aberturas mais pequenas.
- É importante lembrar que quanto maior o valor ISO mais ruído/grão evidenciará a imagem final.

Possíveis aplicações do modo ISO na fotografia dermatológica

O modo ISO é mais um parâmetro cuja compreensão e domínio permitem um maior controlo do resultado final. Em termos práticos, a sua utilidade está relacionada com as fotografias obtidas em condições de iluminação precárias. Em gabinetes ou em salas de observação cuja iluminação não seja muito intensa, através da subida do modo ISO é possível obter uma imagem correctamente exposta. Atenção que para modos ISO muito elevados a quantidade de grão produzido não é compatível com um resultado final ideal.

O meu Serviço não possui uma máquina fotográfica SLR – como poderei aplicar estes conhecimentos a uma câmara compacta?

Actualmente, mesmo as câmaras compactas (“point-and-shoot”) mais básicas permitem uma variedade de escolha de modos de disparo que permite ao fotógrafo “informar a máquina” em que tipo de cena se encontra e o que espera da sua resposta.

Tendo em conta que estes modos automáticos usam diferentes parâmetros pré-estabelecidos de abertura de diafragma e velocidade de obturador, a sua compreensão permite “enganar” a máquina na procura do resultado pretendido.

- Uma profundidade de campo curta (primeiro plano focado e fundo desfocado) pode ser obtida através da selecção do modo “Retrato”. A câmara irá automaticamente seleccionar uma grande abertura de diafragma.
- Uma profundidade de campo longa (todos os planos em foco) pode ser obtida através do modo “Paisagem”, onde a câmara selecciona automaticamente pequenas aberturas.
- Tempos de obturador mais rápidos podem ser obtidos através do modo “Desporto”, assumindo a máquina que pretende congelar o movimento.

- Velocidades de obturador mais lentas são mais difíceis de obter, uma vez que a maioria das câmaras não tem um modo automático que o permita. Um truque é seleccionar o modo “Nocturno”, e embora o flash seja activado, este pode ser contornado tapando-o com uma mão ou outro objecto.

Embora a liberdade total na selecção dos parâmetros de exposição só possa ser obtida nos modos semi-automáticos ou manual, estes são pequenos truques que darão um pouco mais de controlo sobre a exposição em modos automáticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Neuse WH, Neumann NJ, Lehmann P, Jansen T, Plewig G. The history of photography in dermatology. Arch Dermatol. 1996;132:1492-8.
2. London K. Photography in Dermatology: A Dermatologist's Perspective. J J Vis Commun Med. 2010;33(4):188-90.
3. Squire AJ. Atlas of the diseases of the skin. London: J Churchill; 1865.
4. Damon HF. Photographs of the diseases of the skin. Boston: Campbell; 1867.
5. Bergeron BP. The digital camera: what the 'Polaroid of the 90s' does best. Postgrad Med. 1998;103:31-4.
6. Hogan K. Digital cameras invade imaging. Imaging Magazine. 1997;6:55-75.
7. Price MA, Goldstein GD. The use of a digital imaging system in a dermatologic surgery practice. Dermatol Surg. 1997;23:31-2.
8. Stoecker WV, Moss RH. Digital imaging in dermatology. Comput Med Imaging Graph. 1992;16:145-50.
9. Cutrone M, Grimalt R. Dermatological image search engines on the Internet: do they work? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(2):175-7.
10. Gibbons RD, Fiedler-Weiss VC, West DP, Lapin G. Quantification of scalp hair: computer-aided methodology. J Invest Dermatol. 1986;86(1):78-82.
11. Kaliyadan F. Digital photography for patient counseling in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(11):1356-8.
12. Koch RJ, Chavez A, Dagum P, Newman JP. Advantages and disadvantages of computer imaging in cosmetic surgery. Dermatol Surg. 1998;24:195-8.
13. Taubes G. Technology for turning seeing into believing. Science. 1994;263:318.

Artigo de Revisão

14. Kvedar JC, Edwards RA, Menn ER, Mofid M, Gonzalez E, Dover J, et al. The substitution of digital images for dermatologic physical examination. *Arch Dermatol* 1997;133:161-70.
15. Burdick AE, Berman B. Teledermatology. *Adv Dermatol*. 1997;12:19-45.
16. Whited JD, Mills BY, Hall RP, Drugge RJ, Grichnik JM, Simel DL. A pilot trial of digital imaging in skin cancer. *J Telemed Telecare*. 1998;4:108-12.
17. Oakley AM, Reeves F, Bennett J, Holmes SH, Wickham H. Diagnostic value of written referral and/or images for skin lesions. *J Telemed Telecare*. 2006;12:151-8.
18. Chanussot-Deprez C, Contreras-Ruiz J. Telemedicine in wound care. *Int Wound J*. 2008;5:651-4.
19. Scheinfeld N. Photographic images, digital imaging, dermatology, and the law. *Arch Dermatol*. 2004;140:477-8 .
20. Peterson B. *Learning to see Creatively*. New York: Amphoto Books; 2003.
21. Kutzner H, Kempf W, Scharer L, Requena L. Optimizing dermatopathologic diagnosis with digital photography. *Hautarzt*. 2007;58(9):760-8.
22. Aaland M. *Before you Shoot*. In: *Shooting Digital - Pro tips for taking great pictures*. 2nd ed. Indianapolis: Wiley Publishing; 2007. 1-19.
23. Busch D. *Digital SLR Photography Now and in the Future*. In: *Mastering Digital Photography*. Boston: Thomson Course Technology PTR; 2005. 1-47.
24. Simon D. *Photography Bible*. Indianapolis: Wiley Publishing; 2004.
25. Peterson B. *Understanding Exposure*. New York: Amphoto Books; 2004.
26. Child J, Galer M. *Exposure and Light Meters*. In: *Photographic Lighting - Essential Skills*. Oxford: Elsevier; 2008. 33-60.
27. Langford M, Andrews P. *Creative Use of Camera Controls*. In: *Langford's Starting Photography*. 5th ed. Oxford : Elsevier; 2007. 63-103.
28. Dickman J, Kinghorn J. *Perfect Digital Photography*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
29. Belt AF. *The Elements of Photography*. Oxford: Elsevier; 2008.

ALERGIA CUTÂNEA EM CRIANÇAS

An Goossens¹

¹Professor of Dermatology, Director of the Contact Allergy Unit of the Department of Dermatology, University Hospital K.U. Leuven, Belgium

RESUMO – No diagnóstico de dermatite de contacto alérgica é fundamental, tal como nos adultos, a história e localização das lesões, mas alguns produtos e/ou hábitos característicos das crianças e adolescentes podem ser responsáveis por quadros clínicos pouco usuais. Os alérgenos mais importantes na criança são os metais, como o cromo (calçado) e o níquel (por vezes associado ao cobalto ou paládio; este último também responsável por reacções granulomatosas de contacto), sobretudo nas jovens, dada a popularidade dos adornos baratos. Recentemente, surgiram entre os jovens outras fontes de sensibilização, como os telemóveis. Outros potenciais alérgenos são os ingredientes de produtos tópicos, sobretudo antissépticos; o mercúrio e derivados ainda são utilizados nalguns países, mas as reacções alérgicas, mesmo em crianças pequenas, não são em geral clinicamente relevantes. Cosméticos, em particular de limpeza cutânea, podem originar sensibilização a componentes das fragrâncias ou conservantes. Derivados da borracha, muitas vezes responsáveis por dermatite ao calçado ou às fraldas, resinas e plantas também podem ser fonte de sensibilização. Adicionalmente, alguns alérgenos ocupacionais (p. ex, cabeleireiras, construção civil e metalúrgicos) também ocorrem em adolescentes. A alteração da legislação, referente à presença de alérgenos em produtos comuns, pode levar à redução da incidência de alergia de contacto em crianças (p. ex, ao níquel nos adornos e telemóveis e às tintas capilares em menores de 16 anos). O uso de p-fenilenodiamina nas tatuagens temporárias de henna continua a ser um problema. As provas epicutâneas em crianças são seguras; a maioria dos autores consideram as reacções irritativas pouco frequentes (excepto em atópicos, em particular a metais) e podem utilizar-se as mesmas concentrações que no adulto. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de reacções falso+ ou falso- e, na suspeita de potencial irritativo, devem também testar-se concentrações inferiores. Dada a reduzida área cutânea para testes, a menor exposição ambiental a alguns alérgenos e a hipermobilidade das crianças pequenas, alguns autores recomendam utilizar séries standard reduzidas, embora outros alertem para o risco de se ignorarem muitas reacções. De qualquer modo, é importante ter em conta a história e o quadro clínico e testar, sempre que necessário, outros possíveis alérgenos e produtos pessoais.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite; Alergia de Contacto; Criança; Alérgenos; Hipersensibilidade.

SKIN ALLERGY IN CHILDREN

ABSTRACT – As with adults, the history and localization of the dermatitis are crucial for the diagnosis of allergic contact dermatitis, certain contactants and/or habits that are characteristic for the child/adolescent may be responsible for unusual clinical presentations. The most important allergens in children are metals, such as chromium (in shoes) and nickel (sometimes associated with cobalt or palladium, the latter also giving rise to contact granulomas), particularly in girls, due to the popularity of cheap jewellery. More recently, other sources, like cell phones, emerged among young adults. Other allergens identified are ingredients of topical pharmaceutical products, particularly antiseptic agents; mercury and its derivatives are still used in some countries, but allergic reactions, even in young children, are most often not clinically relevant. Cosmetics, particularly skin care products and wipes, may give rise to sensitization to fragrance components or preservative agents. Rubber derivatives, often responsible for shoe or diaper dermatitis, resins, and plants may also be among the sensitization sources involved. Moreover, certain occupational allergens (e.g., those associated with hairdressing, construction, and metalworking) are found in adolescents. Changing regulations concerning the presence of allergens in common products, the incidence of contact allergy in children might decrease in the future (e.g. nickel in jewellery and mobile phones and hair dyes in children below the age of 16 years). The use of p-phenylenediamine in temporary henna tattoos still remains a problem. Patch testing in children is safe; most authors consider that irritant

Artigo de Revisão

reactions are not frequently observed (except in atopics, particularly with metals) and the same patch test concentrations as in adults can be used. However, the possibility of false-positive and false-negative reactions has to be considered and, if there is doubt about irritancy, lower patch test concentrations should also be tested. Due to reduced test surface area, diminished environmental exposure to certain allergens and particularly hypermobility of young children, testing with an abbreviated standard series is recommended by some, although others warn that many reactions may thus be missed. Anyway, it is important to take into account the history and clinical picture and to always add possible other allergens and personal products used.

KEY-WORDS – Dermatitis; Allergic Contact; Child; Allergens; Hypersensitivity.

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

Correspondência:

Prof. An Goossens
Contact Allergy Unit
Department of Dermatology
University Hospital K.U. Leuven
Kapucijnenvoer 33
B-3000 Leuven, Belgium
Tel.: 0032 16337860
Fax: 0032 16337012
Email: an.goossens@uzleuven.be

Allergic contact dermatitis in children has always been considered rare; their eczematous conditions have mostly been attributed to endogenous factors such as atopic or seborrheic dermatitis, sometimes in association with irritancy induced by soap, clothing, etc. One of the reasons for this would be their reduced exposure to environmental allergens (professional, cosmetic, pharmaceutical), while some authors also refer to a lower reactivity and sensitization capacity of children's skin¹. However, as allergic contact dermatitis was not often suspected in children, little patch testing was performed². Fortunately, since the 1980's, this diagnosis has been more frequently considered³, although, as is also the case for photoallergic contact dermatitis, still under-diagnosed.

The most important allergens observed in children are metals, ingredients of topical pharmaceutical products and cosmetics, temporary tattoos, and to a minor extent rubber additives and resins, and plants⁴.

Among the metals, nickel is still the most common allergen. Ear piercing along with atopy have been regarded as major risk factors for the development of

nickel sensitization, especially in girls, albeit that nickel and other metals often cause irritant patch test reactions on atopic skin. The restrictions on the concentration of nickel allowed in consumer products for prolonged skin contact (jewelry and textile accessories), advised by the authorities in Europe in the beginning of the '90's, has caused a decline in the prevalence of nickel allergy in some countries⁵, such as Denmark and Germany, however, not in other countries such as the UK and the southern countries, in particular⁶. Numerous objects still contain nickel⁵, for which the dimethylglyoxime test remains a valuable tool to check for its release: jewelry, metal buttons, zippers and snaps, jeans and belt buckles, orthodontic appliances, metal toys, and so on. Cell phones, a more recent source of nickel sensitization, are now covered by the EU directive as well. Even toy make-up was found to contain nickel, among other metals⁷.

Palladium, which cross-reacts to nickel, is mainly present in orthodontic appliances and (pierced) jewelry and may cause granulomatous reactions⁸.

Cobalt allergies often react together with nickel; not

only metallic objects, but also certain plastic materials may release cobalt salts and induce contact sensitivity. It is also a concomitant allergen to potassium dichromate, for which leather (in shoes) is the most important sensitization source.

For aluminum, vaccines and hyposensitization therapy are reported as being the most important sensitization sources, with reactions often presenting as long-lasting, pruritic, subcutaneous nodules⁹. In many cases, contact allergy is revealed by positive reactions to Finn Chambers used in patch testing or to deodorants, or other products containing aluminum salts. Flare-ups of previous injection sites may be explained by the persistence of this metal in the skin. Probably the aluminum sensitivity is lost with time as this sensitivity is extremely rare in adults.

Many topical pharmaceutical ingredients have been described as allergens in children and should certainly not be overlooked: they include antibiotics (mainly neomycin), antiseptics, and nonsteroidal anti-inflammatory agents, often used to treat atopic dermatitis, benzoyl peroxide used for acne, and even corticosteroid preparations, the latter not infrequently in atopic children¹⁰. Contact allergy to the new class of topical immunomodulatory drugs esp. for tacrolimus has been reported too. Besides active principles also emulsifiers and vehicle component, and particularly preservatives are potential culprits. Thimerosal has attracted much attention in the literature since it is frequently observed as an allergen (most often not relevant to the skin's condition) in young children: it is used as an antiseptic, disinfectant, and preservative agent for contact lens solutions, eyedrops, and vaccines. A positive reaction to thimerosal should be taken into account with hyposensitization solutions, eyedrops, eye cosmetics, or contact-lens solutions, but does not seem to contraindicate future vaccinations, provided that they are administered intramuscularly¹¹. Furthermore, as this molecule contains two allergenic parts – mercury and thiosalicylic acid – one must consider cross-reactions with other mercurials and with the photoproduct of piroxicam, which is chemically related to the thiosalicylic acid part. Efforts are now being made to omit thimerosal from commonly used vaccines¹².

The market for cosmetic products specially formulated for children is expanding. Consequently, one can expect cosmetics to become more important causes of contact allergy. Almost every ingredient may be responsible, but fragrance components and preservative agents, such as methyl- or methylchloroisothiazolinone, in particular, and formaldehyde-releasers in skin-care

products and cleansing wipes are the main allergens. Although guidelines for the maximum concentration of preservatives and fragrances in cosmetics have been provided¹², it has been demonstrated that cosmetic toys may contain much higher concentrations of fragrance¹³. No extra safety requirements for those products intended for children are required¹⁴.

Cocamidopropyl betaine, an amphoteric surfactant, has been reported in the USA to be an important allergen in “no more tears” shampoo's and baby washes¹⁵; allergic reactions are due to impurities present in it.

Contact and sometimes photocontact allergy to sunscreen agents, and particularly octocrylene, a UV-B sunscreen and a stabilizer, are increasingly being reported in children¹⁶.

Children may also become allergic to plants, such as *Primula* and *Compositae*, the latter often crossreacting to fragrances (Figs. 1 and 2). Moreover, as the use of herbal preparations is dramatically increasing, contact allergy to “natural” ingredients in them such as tea tree oil, especially when photoaged (oxidation products!), calendula *officinalis*, etc. is more frequently observed. Hydrolysed proteins or grain extracts are often used in moisturizers for maintenance therapy in atopic dermatitis; although contact-allergic reactions to these products may occur, also contact urticaria and/or protein contact dermatitis have been reported, which has given rise to discussions as to their use in this population^{17,18}.

Temporary henna tattoos gained popularity in Western adolescents, especially during holidays. Whereas contact allergy to henna itself seems to be rare, additives are added to make the process going faster and to



Fig. 1 - Clinical presentation of *Compositae* plant dermatitis in a 13-year old boy.

Artigo de Revisão



Fig. 2 - *Compositae* and shoe dermatitis (rubber additives) in the same patient.

obtain a more dark pigment, particularly para-phenylenediamine (PPD), and a strongly allergenic permanent hair-dye, the concentration of which may be very high, even although the use of diaminobenzene-derivatives is forbidden for dyeing skin¹². The eczematous reactions may be long-lasting and present as EEM-like or lichenoid reactions, or produce depigmentation^{19,20} or hyperpigmentation, and even as hypertrophic scars²¹. Such allergies may have consequences for the future of these children as certain professions become risky, for instance hair dressing, and clothing dyed with azo- or disperse dyes, which are cross-reacting chemicals, may become responsible for textile dermatitis. The clinical picture of clothing dermatitis may closely resemble ato-

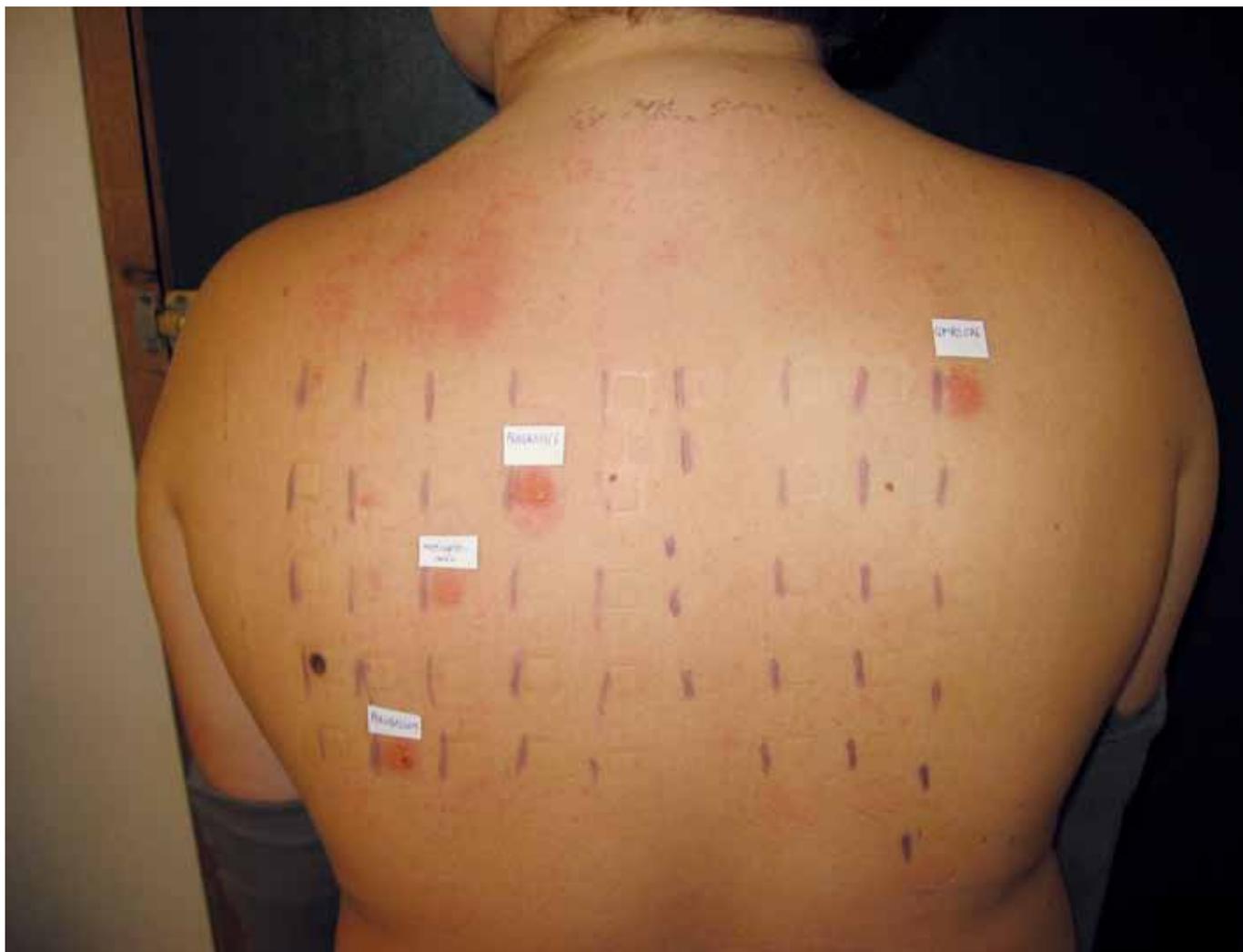


Fig. 3 - Positive patch tests to the causal allergens: *Compositae* mix (sesquiterpene lactone mix in the baseline series negative!), fragrance mix I, *myroxylon pereiirae* (balsam of Peru), as well as mercapto-mix.

pic dermatitis and is difficult to diagnose especially in those children with a history of AD.

Among rubber additives, thiurams, mercapto chemicals, and more seldom carbamates are causal allergens, often in shoe dermatitis. Thiourea derivatives in neoprene are found in sport's equipment¹⁵, such as in e.g. goggles, trainers, footwear and diving suits. A particular type of diaper dermatitis reminiscent of a cowboy's belt and gun holsters (hence "Lucky Luke") was reported by Roul et al.²², provoked by the rubber parts used for the new anti-leaking system in these diapers.

With regard to resins, PTBPF resin is the most frequently used phenol-formaldehyde (PF) resin and is mainly used in neoprene-type adhesives and all-purpose glues. They may be responsible for contact dermatitis from, for example, knee-guards, adhesive tape, limb prosthesis, glues for electrodes to monitor sudden death in infants, and swimming goggles. The natural resin colophonium, obtained from pine trees, is a typical allergen in adhesive tape and in shoe tackifiers, which cross-react to fragrances. Indeed, also natural products such as plants, particularly those belonging to the *Compositae* family are potential causes of dermatitis in children, esp. atopics²³.

CONCLUSION

Contact allergy in children is more frequent than previously suspected. The most important allergens observed in children are metals, ingredients of topical pharmaceutical products and cosmetics (preservative agents, sunscreens!), temporary tattoos, and to a minor extend rubber additives and resins, and plants. If there is a suspicion by history and clinical picture, or there is unexplained eczema at particular body sites, patch testing should be performed at all ages. Patch testing in children is safe, but false-positive reactions are possible. Indeed, positive reactions must be interpreted carefully, particularly in atopics since their skin is readily irritated; this is especially the case for metals. An abbreviated baseline series, supplemented with allergens suggested by the history, should be used.

REFERENCES

1. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinkas G. Patch testing in children (I). *Contact Dermatitis*. 1984;11(4):201-6.
2. Mortz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis*. 1999;41(3):121-30.
3. Weston WL, Weston JA. Allergic contact dermatitis in children. *Am J Dis Child*. 1984 Oct;138(10):932-6.
4. Morren MA, Goossens A. Contact Allergy in children. In: Duus JJ, Frosch PJ, Lepoittevin JP, editors. *Textbook of Contact Dermatitis*, 4th ed, Berlin:Springer; 2006. Chapter 48, 937-62.
5. Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Identification of metallic items that caused nickel dermatitis in Danish patients. *Contact Dermatitis*. 2010;63(3):151-6.
6. García-Gavín J, Armatio-Hita JC, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Sánchez-Pérez J, Silvestre JF, et al. Nickel allergy in Spain needs active intervention. *Contact Dermatitis*. 2011;64(5):289-91.
7. Corazza M, Baldo T, Pagnoni A, Miscioscia R, Virgili A. Measurement of nickel, cobalt and chromium in toy make-up by atomic absorption spectroscopy. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(2):130-3.
8. Goossens A, De Swerd A, De Coninck K, Snauwaert JE, Dedeurwaerder M, De Bonte M. Allergic contact granuloma due to palladium following ear piercing. *Contact Dermatitis*. 2006;55(6):338-41.
9. Netterlid E, Hinsén M, Björk J, Ekqvist S, Güner N, Henricson KA, et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis*. 2009;60(1):41-9.
10. Morren MA, Doooms-Goossens A. Corticosteroid allergy in children: a potential complication of atopic eczema. *Eur J Dermatol*. 1994;4:106-9.
11. Aberer W. Vaccination despite thiomersal sensitivity. *Contact Dermatitis*. 1991;24(1):6-10.
12. Kütting B, Brehler R, Traupe H. Allergic contact dermatitis in children – strategies of prevention and risk management. *Eur J Dermatol*. 2004;14:80-5.
13. Rastogi SC, Johansen JD, Menné T, Frosch P, Bruze M, Andersen KE, et al. Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis*. 1999;41(2):84-8.
14. White IR. Allergic Contact Dermatitis. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 2000. 287-94.
15. Jacob SE, Brod B, Crawford GH. Clinically relevant patch test reactions in children- A United States based study. *Pediatr Dermatol*. 2008 ;25(5):520-7.
16. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, Jeanmougin M, Comte C, Bernier C, et al. Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):753-7.

Artigo de Revisão

17. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy* 2007;62(11):1251-6.18.
18. Goujon-Henry C, Hennino A, Nicolas JF. Do we have to recommend not using oat-containing emollients in children with atopic dermatitis? *Allergy*. 2008;63(6):781-2.
19. Jappe U, Hausen BM, Petzoldt D. Erythema-multiforme-like eruption and depigmentation following allergic contact dermatitis from a paint-on henna tattoo, due to para-phenylenediamine contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 2001;45(4): 249-50.
20. Schultz E, Mahler V. Prolonged lichenoid reaction and cross-sensitivity to para-substituted amino-compounds due to temporary henna tattoo. *Int J Dermatol*. 2002 ;41(5):301-3.
21. Jacob S, Zapolanski T, Chayavichitsilp P, Connelly EA, Eichenfield LF. p-Phenylenediamine in Black Henna Tattoos. A practice in need of policy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(8): 790-2.
22. Roul S, Ducombs G, Léauté-Labrèze, Taïeb A. A "Lucky Luke" contact dermatitis due to rubber components of diapers. *Contact Dermatitis*. 1998;38(6):363-4.
23. Paulsen E, Otkjaer A, Andersen KE. Sesquiterpene lactone dermatitis in the young: is atopy a risk factor? *Contact Dermatitis*. 2008;59(1):1-6.

CAUSAS INFREQUENTES DE ÚLCERAS DE PERNA E A SUA ABORDAGEM

Maria João Cruz¹, Teresa Baudrier², Filomena Azevedo³

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

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology

³Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de São João, E.P.E., Porto, Portugal

RESUMO – As feridas crónicas dos membros inferiores são um grave problema de saúde pública que afecta cerca de 1% da população adulta e 3-5% da população com idade superior a 65 anos. Nos últimos anos estes números têm vindo a aumentar na população ocidental devido ao aumento da esperança média de vida e dos factores de risco ateroscleróticos como os hábitos tabágicos, a obesidade e a diabetes *mellitus*. Esta é uma condição extremamente debilitante que reduz de forma muito significativa a qualidade de vida, causando desconforto social e acarretando custos consideráveis não apenas para o doente mas também para a sociedade.

O tratamento das úlceras crónicas dos membros inferiores representa sempre um desafio. Nos últimos anos o tratamento desta condição diferenciou-se devido à frequente ineficácia dos métodos utilizados, à consciencialização do impacto psicológico e social e ao reconhecimento dos riscos de malignização destas feridas, passando a considerar-se o diagnóstico etiológico como um factor essencial que permite um tratamento dirigido e mais eficaz. Apesar de cerca de 90% das úlceras serem de origem vascular, a lista de causas responsáveis pelos restantes 10% é extremamente longa. Neste artigo os autores focam os diagnósticos diferenciais das úlceras crónicas dos membros inferiores e a importância de um tratamento dirigido no prognóstico desta condição.

PALAVRAS-CHAVE – Úlcera da Perna; Feridas Crónicas; Etiologia; Diagnóstico, Diferencial.

UNCOMMON CAUSES OF LEG ULCERS AND THEIR MANAGEMENT

ABSTRACT – Chronic wounds of the lower limbs are a major public healthcare problem affecting 1% of the adult population and 3-5% of people older than 65 years. In the last years this numbers are rising in the western population as a result of increased life expectancy and increased risk factors for atherosclerotic occlusion such as smoking, obesity and diabetes *mellitus*. This is very debilitating condition, which reduces significantly the quality of life, causing social discomfort and generating considerable costs not only to the patient but also to the society.

Treating chronic leg ulcers is always a challenge. Over the last years, the treatment of this condition has progressed due to the frequent ineffectiveness of the methods used, awareness of the psychological and social impact and the recognition of the risks of malignancy of these wounds, starting to be considered the etiology as an essential factor for directed and more effective wound care. Although 90% of ulcers are of vascular origin, the list of other possible causes responsible for the other 10% is extremely long. In this survey the authors focus on the differential diagnosis of chronic leg ulcers and the impact of a directed treatment in the prognosis of this condition.

KEY-WORDS – Leg Ulcer; Wounds and Injuries; Etiology; Diagnosis, Differential.

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

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia,
Hospital São João, E.P.E.

Alameda Prof. Hernani Monteiro

4200-390 Porto, Portugal

Tel.: 00351 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

INTRODUÇÃO

Define-se por úlcera crónica a descontinuidade da barreira cutânea com atingimento da derme, com duração superior a 6 semanas ou recorrências frequentes^{1,2}.

As feridas crónicas dos membros inferiores são um grave problema de saúde pública que afecta cerca de 1% da população adulta e 3-5% da população com idade superior a 65 anos²⁻⁴. Nos últimos anos estes números têm vindo a aumentar na população ocidental como consequência do aumento da esperança média de vida, mudança de estilos de vida, com aumento dos factores de risco ateroscleróticos (como hábitos tabágicos, diabetes *mellitus* [DM] e obesidade) e possivelmente devido à generalização da utilização de anticoncepcionais orais e terapêutica hormonal de substituição atendendo ao conhecido efeito destes fármacos sobre a parede venosa^{5,9}. Esta é uma condição extremamente debilitante que reduz de forma muito significativa a qualidade de vida, causando desconforto social e acarretando custos consideráveis não apenas para o doente mas também para a sociedade. Acresce-se ainda a constatação de que o tempo de duração destas feridas é inversamente proporcional à probabilidade de cura. Considerando todos estes factores, estima-se que na Europa os gastos com o tratamento destas feridas correspondam a cerca de 2% do orçamento dos cuidados de saúde primários¹⁰. Estes factos tornaram imperiosa a pesquisa da etiologia das úlceras de perna de modo a complementar os tratamentos locais com a instituição de terapêutica sistémica adequada e abordagem de co-morbilidades associadas responsáveis pela falência terapêutica^{11,12}.

As principais causas de úlcera crónica dos membros inferiores são a insuficiência venosa, responsável por 45 a 60% dos casos, seguida da doença arterial periférica secundária à arteriosclerose (10 a 20%) e da neuropatia diabética (15 a 20%). A combinação destes factores etiopatogénicos é comum, principalmente em doentes com idade avançada. No entanto, não deve-

mos ignorar a extensa lista de outras causas que apesar de individualmente raras, são no seu conjunto, responsáveis por cerca de 10% dos casos. Traumatismos físicos e químicos, infecções, outras neuropatias, vasculites, doenças hematológicas, doenças metabólicas, alterações da coagulação, tumores ulcerados, dermatoses ulceradas e fármacos, são algumas das causas menos frequentes desta condição (Tabela 1)¹²⁻¹⁴.

Na abordagem desta patologia é indispensável um conhecimento detalhado do quadro clínico, da patogénese e dos princípios básicos do tratamento, sistémico e local, das principais causas. No entanto, a presença de uma úlcera de perna suspeita, isto é, rapidamente progressiva, com características e localização atípicas, dor intensa desproporcional à ferida, mais de 6 meses de evolução ou que não respondeu aos cuidados adequados merece uma investigação mais alargada (Tabela 2) e a consideração de outros diagnósticos diferenciais mais raros, citados na Tabela 1¹¹⁻¹³. O tratamento de qualquer úlcera baseia-se na identificação, monitorização e tratamento da patologia de base. Medidas gerais incluindo desbridamento (se necessário), controlo da infecção e da dor, assim como cuidados locais de desinfeção e penso devem ser sempre contemplados na abordagem destas feridas¹¹⁻¹⁴.

Neste artigo os autores discutem o diagnóstico, a patogénese e tratamento de algumas das causas menos comuns de úlceras de perna.

DISTÚRBIOS MICROCIRCULATORIOS

Úlcera Hipertensiva de Martorell

A úlcera hipertensiva de Martorell é uma condição rara de ulceração dos membros inferiores que ocorre exclusivamente em doentes com hipertensão arterial de duração prolongada e habitualmente mal controlada (Fig. 1). Adicionalmente, fármacos anti-hipertensores como os beta-bloqueantes podem causar

Tabela 1 - Causas de úlceras de perna

<p>Insuficiência venosa Insuficiência valvular profunda, superficial ou das comunicantes Aplasia/hipoplasia congénita valvular Fragilidade das paredes venosas (distúrbios do colagénio) Anatomose arteriovenosa, angiodisplasia Compressão/obstrução venosa (tumores, linfadenopatias, trombose veias pélvicas) Ruptura de varizes, tromboflebite ulcerada</p>
<p>Oclusão arterial Doença arterial periférica (arteriosclerose) Trombose arterial/tromboembolismo (fibrina, plaquetas) Embolismo gordo (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) Tromboangiíte obliterante (Doença de Buerger) Anastomose arteriovenosa (congénita/traumática) Displasia fibromuscular Traumatismo, ruptura, infecção, procedimentos vasculares</p>
<p>Distúrbios microcirculatórios Fenómeno de Raynaud, esclerodermia Hipertensão arterial (úlceras hipertensivas de Martorell) Aumento da viscosidade sanguínea (aumento do fibrinogénio, paraneoplasia, paraproteinemia) Reações transfusionais</p>
<p>Lesão física ou química Pressão (decúbito prolongado) Traumatismo, queimaduras (calor/frio) Agentes corrosivos, escleroterapia Artificial (automutilação/factícia)</p>
<p>Neuropatias Diabetes mellitus, lepra, neuropatia alcoólica, tabes dorsalis, espinha bífida, paraplegia, esclerose múltipla, poliomielite</p>
<p>Doenças Infecciosas Bactérias – Erisipela bolhosa, ectima, fascíte necrótica (<i>Streptococcus haemolyticus</i>), gangrena gasosa (<i>Clostridium</i>), ectima gangrenoso (<i>Pseudomonas</i>), embolismo séptico (<i>Meningococcus</i> e outros), antrax (<i>Bacillus anthracis</i>), lues maligna (sífilis terciária, goma sífilítica – <i>Treponema pallidum</i>), tularémia (<i>Francisella tularensis</i>), angiomatose bacilar (<i>Bartonella spp</i>) micobacterioses (<i>M. leprae</i>, <i>M. tuberculosis</i>, <i>M. ulcerans</i>) Fungos – Pé de Madura (micetoma), chromomicose, blastomicose, esporotricose (<i>Sporothrix schenckii</i>), coccidiomicose (<i>Coccidioides immitis</i>), histoplasmose (<i>Histoplasma capsulatum</i>) Vírus – Herpes zoster, herpes simplex, citomegalovírus Parasitas – Leishmaniose, doença das Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>)</p>
<p>Vasculites Pequenos vasos: vasculite leucocitoclástica, poliangeíte microscópica, granulomatose de Wegener, doença de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia essencial, eritema indurado de Bazin, livedo reticular, síndrome de Sneddon Médios vasos: poliarterite nodosa, doença de Kawasaki</p>
<p>Doenças hematológicas Drepanocitose, talassemia, esferocitose hereditária, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, trombocitemia essencial, púrpura trombocitopénica trombótica, policitemia vera, disproteinemias monoclonais (mieloma múltiplo, doença de Waldenström), disproteinemias policlonais (criofibrinogenemia, aglutininas frias)</p>
<p>Distúrbios da coagulação Factor V de Leiden, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas (síndrome antifosfolípido), alterações da fibrinólise, deficiência de factor XIII, de anti-trombina III, das proteínas C e S, coagulação intravascular disseminada, púrpura fulminante</p>
<p>Doenças metabólicas Diabetes mellitus, necrobiose lipídica, porfíria cutânea tarda, gota, calcifilaxia, calcinose cutis, hiperoxalúria, deficiência de prolidase</p>
<p>Neoplasias Neoplasias cutâneas primárias (basalioma, carcinoma espinocelular, melanoma) Doença cutânea metastática (neoplasias viscerais ou hematológicas) Transformação maligna de úlceras de longa duração (úlceras de Marjolin)</p>
<p>Úlceras secundárias a fármacos Injeção intralésional de corticoides, hidroxiureia, varfarina, cumarínicos, heparina, BCG, ergotamina, metotrexato, factor estimulante de colónias de granulócitos</p>
<p>Dermatoses ulcerativas Pioderma gangrenoso, dermatoses bolhosas (penfigo, penfigóide, epidermólise bolhosa), paniculites, periarterite nodosa, eritema indurado de Bazin, eritema elevatum diutinum, doença de Degos, sarcoidose, doença de Beçhet, lúpus eritematoso sistémico e discóide, dermatite de contacto, esclerodermia, mixedema, eritromelalgia, perniose, hemangioma, artrite reumatóide (síndrome de Felty), síndrome de Klinefelter</p>

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Avaliação laboratorial na investigação de úlceras de perna atípicas

Avaliação laboratorial	
Avaliação hematológica	Avaliação bioquímica
Hemograma com contagem de plaquetas Velocidade de sedimentação Proteína-C-reactiva Antitrombina III Proteína C Proteína S Factor V de Leiden Protrombina G20210A Esfregaço de sangue periférico Homocisteína Electroforese da hemoglobina Crioglobulinas/crioaglutininas Glicose-6-fosfato desidrogenase Complemento D-Dímeros PT e aPTT	Ureia Creatinina Enzimas hepáticas Marcadores de hepatites Perfil lipídico Electrólitos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg) Glicose Hemoglobina A1c Amilase / Lipase Cinética do ferro PTH Proteinograma Albumina/prealbumina Ck Aldolase Sedimento urinário
Avaliação imunológica	Biópsia da lesão (diagnóstico diferencial)
TASO ANA Factor reumatóide Doseamento das imunoglobulinas Electroforese proteica Imunoelectroforese Ac. antifosfolipídico ANCA Ac. anticardiolipina Anticoagulante lúpico Anti-ENA Imunocomplexos circulantes	Venosas Isquémicas ateroscleróticas Isquémicas não ateroscleróticas (vasculites e vasculopatias) Dermatoses inflamatórias Neoplasias Dermatoses bolhosas autoimunes Neuropáticas Induzidas por fármacos Pressão Traumáticas Infecção Doenças metabólicas Outras...
Eco-Doppler do membros inferiores	



Fig. 1 - Úlcera hipertensiva de Martorell.

agravamento desta condição uma vez que induzem vasoconstrição periférica. Estas lesões são secundárias a isquemia dos tecidos causada por aumento da resistência vascular^{15,16}. Clinicamente são mais frequentes em mulheres e caracterizam-se pelo aparecimento

de úlceras inicialmente discretas mas extremamente dolorosas localizadas na região latero-dorsal dos membros inferiores. Por definição, os pulsos arteriais distais estão presentes e o exame histológico revela arteriolosclerose subcutânea (com hiperplasia concêntrica da intima e do músculo liso das artérias, de médio e pequeno calibre, o que leva ao estreitamento do lúmen)¹⁷.

O tratamento deve incluir o controlo adequado da tensão arterial, da dor e da infecção, assim como o desbridamento cirúrgico e cuidados locais^{16,17}.

INFECÇÕES

Dentro das causas raras, as infecções são, no seu conjunto, uma das causas mais frequentes de ulceração dos membros inferiores. Existe uma enorme variedade de agentes bacterianos, fúngicos, virais e parasitários implicados (Fig. 2) (Tabela 1).

Artigo de Revisão



Fig. 2 - Úlceras de etiologia infecciosa (*Mycobacterium ulcerans*).

O diagnóstico assenta na identificação do agente quer por exame microbiológico cultural quer por técnicas de *Polimerase-Chain-Reaction* (PCR) o qual deve orientar o tratamento antimicrobiano.

Por outro lado, agentes infecciosos, principalmente bactérias, são causa frequente de atraso na cicatrização ou mesmo agravamento das feridas devido à colonização ou quando desencadeiam infecção.

No que respeita à colonização, surgiu recentemente o conceito de biofilme, isto é, bactérias em estado séssil envolvidas por uma substância polimérica extracelular que permite as condições óptimas para a sua sobrevivência¹⁸⁻²⁰. Os biofilmes providenciam estabilidade estrutural e protegem as microcolónias bacterianas da reacção imune do hospedeiro e do efeito antimicrobiano dos fármacos. Esta tolerância aos antibióticos provavelmente contribuiu para o desenvolvimento de resistências^{19,20}. Concomitantemente, a presença continuada das bactérias activa permanentemente a resposta inflamatória, sendo características a infiltração por neutrófilos e a leucocitoclasia na periferia dos biofilmes. A libertação de citocinas pró-inflamatórias, proteases (metaloproteases da matriz, elastases) e a activação do complemento, perpetuam a inflamação²⁰. Esta, embora incapaz de destruir o biofilme, é agressiva para os tecidos do hospedeiro, dos quais a comunidade bacteriana extrai o suporte nutricional necessário à sobrevivência. Finalmente, as consequências locais da interacção prolongada hospedeiro/biofilme acima descritas, justificam a semelhança das características encontradas nas úlceras dos membros inferiores, independentemente da sua etiologia (venosa, arterial, diabéticas ou de pressão)²¹.

Em relação à infecção das úlceras, nestas ocasiões designadas por erisipela/celulite, caracteriza-se pela presença de sinais inflamatórios peri-úlceras, que se podem estender a todo o membro, acompanhados de aumento dos parâmetros laboratoriais de infecção (leucocitose, neutrofilia e aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária e/ou proteína-C-reativa),

muitas vezes associados a febre e a um agravamento das queixas algicas. Só em caso de infecção o uso de antibioterapia é indicado, devendo ser tão direccionado quanto possível uma vez que a antibioterapia empírica não criteriosa leva a um aumento das resistências²².

VASCULITES

O termo vasculite engloba um conjunto heterogéneo de síndromas com individualidade nosológica, em que a inflamação segmentar e a necrose dos vasos sanguíneos representam o denominador comum, independentemente da causa e dos órgãos atingidos^{23,24}.

Os danos vasculares são causados na maioria dos casos por mecanismos imunológicos, frequentemente de tipo III, segundo a classificação de Gell and Coombs²⁵. Este tipo de reacção pressupõe a formação prévia e circulação sanguínea de imunocomplexos que subsequentemente aderem e se depositam nas paredes dos vasos, activam a cascata do complemento e exercem quimio-atração sobre os polimorfonucleares neutrófilos. Estes libertam enzimas lisossómicas e espécies reactivas de oxigénio que induzem dano vascular. A redução local da actividade fibrinolítica e a produção de microtrombos vasculares contribui para o processo de necrose local. Em contraste à deposição de imunocomplexos circulantes, a deposição de autoanticorpos específicos (ANCA) que funcionam como activadores de neutrófilos, parece estar directamente associada a determinadas formas de vasculite^{23,24,26}.

A variedade de quadros clínicos e de mecanismos envolvidos, por vezes ainda mal conhecidos, dificultam o estabelecimento de um critério de classificação simples e uniformizador. Assim, existem hoje em dia várias subdivisões baseadas quer no tamanho dos vasos atingidos (grandes, médios e pequenos vasos), quer no tipo de infiltrado inflamatório (polimorfonuclear, mononuclear, granulomatoso) ou na apresentação clínica^{23,24}.

As vasculites cutâneas podem manifestar-se de forma muito variável consoante o calibre do vaso envolvido. A púrpura palpável, máculas, pápulas urticárfomes, pústulas, vesículas e petéquias são as lesões características do envolvimento dos pequenos vasos. Nódulos subcutâneos, livedo reticular, necrose e ulceração implicam habitualmente o envolvimento de vasos de pequeno e médio calibre. As lesões favorecem habitualmente áreas pendentes como os membros inferiores, reflectindo a influência da pressão hidrostática e da estase. Às lesões cutâneas podem associar-se sintomas sistémicos como febre, astenia, perda de peso,

Artigo de Revisão

artralgias e mialgias independentemente da existência de outra condição associada^{24,26-28}.

As vasculites podem ser *idiopáticas* (45-55%) ou *secundárias* a uma enorme variedade de outras condições, nomeadamente doenças inflamatórias sistémicas (15-20%), infecções (15-20%), fármacos (10-15%) e neoplasias (<5%)^{24,29}.

Teoricamente todas as *vasculites idiopáticas*, podem manifestar-se com úlceras de perna, no entanto as que mais frequentemente se associam a esta condição são a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener, a púrpura de Henoch-Schönlein (Fig. 3), a síndrome de Churg-Strauss e a poliangeíte microscópica^{23,24,26}.



Fig. 3 - Vasculite primária (púrpura de Henoch-Schönlein).

Várias *doenças inflamatórias autoimunes* podem manifestar-se com úlceras crónicas dos membros inferiores secundárias a vasculite, nomeadamente a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, a doença de Beçhet e a síndrome de Sjögren, embora em nenhuma destas seja uma manifestação clássica^{23,24}.

Também as *infecções* e os *fármacos* podem precipitar episódios de vasculite que resultam em úlceras de perna. Entre os agentes infecciosos mais frequentemente implicados estão bactérias (*Streptococcus beta-hemolíticos* grupo A de Lancefield, *Staphylococcus aureus*, micobactérias), vírus das hepatites B e C. Os fármacos mais comuns são as penicilinas, a hidralazina e as sulfonamidas (Fig. 4)^{23,24,26}.

A *vasculite paraneoplásica* encontra-se associada a condições como o linfoma de Hodgkin, a micose fungóide, a mielofibrose, a leucemia mielóide aguda e crónica, os carcinomas broncogénico, prostático, renal e do cólon. O envolvimento cutâneo pode, embora muito raramente, traduzir-se por úlceras de perna³⁰.

A avaliação laboratorial de um doente com suspeita de vasculite cutânea deve incluir: hemograma completo com contagem de plaquetas, função hepática, função renal, doseamento das proteínas séricas, electroforese proteica, imunoelectroforese, marcadores de hepatite,



Fig. 4 - Vasculite secundária a fármacos (penicilina).

crioglobulinas, complemento, ANA, ANCA, factor reumatóide, imunocomplexos circulantes, sedimento urinário e biópsia cutânea para exame histológico e imunofluorescência^{23,26,29}.

A abordagem terapêutica é muito variável, espelhando a enorme heterogeneidade deste grupo de patologias. No entanto, assenta em 3 princípios básicos: supressão do antigénio/resposta inflamatória e de factores precipitantes (infecções ou fármacos), tratamento da patologia de base (quando existente) e o tratamento local das lesões cutâneas²⁷⁻²⁹.

Em muitos casos, as úlceras associadas a vasculite cutânea são autolimitadas, bastando apenas os tratamentos sintomático e tópico. Em situações em que a terapêutica sistémica se impõe, o tratamento imunossupressor é o de eleição. A prednisolona é o fármaco habitualmente utilizado, no entanto, e dependendo da patologia, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, o metotrexato, a imunoglobulina endovenosa, a ciclofosfamida, a dapsona poderão também ser utilizados com sucesso.

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

A *drepanocitose* ou *anemia das células falciformes* é a causa mais frequente de úlceras dos membros inferiores de causa hematológica (Fig. 5)^{31,32}. Juntamente com a deficiência de prolidase são a causa de mais de 50% de úlceras crónicas dos membros inferiores nos doentes em idade pediátrica³³. A patogénese ainda não se encontra completamente esclarecida, contudo, factores como obstrução vascular mecânica pelas células falciformes com comprometimento do fluxo vascular, infecção bacteriana, *deficit* no controlo autonómico

Artigo de Revisão



Fig. 5 - Drepanocitose.

com conseqüente vasoconstrição, as trombozes *in situ*, a anemia associada a *deficit* no transporte de oxigénio, o aumento das moléculas de adesão e a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico que leva à disfunção das células endoteliais, são factores que parecem contribuir para o desencadear de isquemia e conseqüente ulceração^{31,34}.

Outras formas de anemia, nomeadamente talassemia, esferocitose hereditária, deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase podem mais raramente ser causa de ulceração dos membros inferiores^{34,35}.

O tratamento das feridas associadas a doenças hematológicas implica a monitorização e tratamento adequado da patologia de base e, tal como as feridas associadas a outras etiologias, medidas gerais de tratamento local das úlceras³⁵.

COAGULOPATIAS

Existem vários distúrbios da coagulação que podem ser responsáveis pelo aparecimento de úlceras membros inferiores pela formação de trombos vasculares que levam à isquemia e conseqüente necrose³⁶.

Nos últimos anos, tem sido identificado um número crescente de coagulopatias hereditárias ou adquiridas que predispõem à ulceração, nomeadamente síndrome antifosfolípídico, deficiência da antitrombina III, proteína C ou S, presença de factores de coagulação como factor V de Leiden e factor II mutante. A suspeição clínica e o estudo laboratorial dirigido são fundamentais para o diagnóstico. Não é a identificação de anomalias

laboratoriais, mas as manifestações clínicas da condição que devem determinar a necessidade do tratamento anticoagulante³⁵⁻³⁸.

DOENÇAS METABÓLICAS

Necrobiose lipoidica

A *necrobiose lipoidica* é classicamente considerada uma dermatose rara, associada à DM (3:1000 diabéticos), contudo, em 25 a 33% dos casos surge independentemente desta doença. Esta dermatose antecede na maioria dos casos o aparecimento da DM tipo II, embora também se possa associar à de tipo I. A patogénese é ainda desconhecida, sendo uma doença mais comum em mulheres que em homens numa proporção de 3:1^{39,40}.

Caracteriza-se por manchas e/ou placas localizadas preferencialmente nas superfícies extensoras dos membros inferiores, eritemato-acastanhadas com tonalidade amarelada cuja superfície atrófica torna aparente a vasculatura subjacente e que por vezes assumem um aspecto esclerodermiforme. São lesões persistentes de dimensões variáveis e contorno bem definido. A ulceração espontânea ou após traumatismo representa a complicação mais frequente, presente em cerca de 13 a 35% dos casos, sendo a cicatrização lenta e difícil⁴⁰⁻⁴².

O aspecto clínico é evocativo do diagnóstico, sendo o exame histopatológico igualmente característico, demonstrando desintegração e hialinização do colagénio, depósitos de lípidos extracelulares, infiltrado linfo-histiocitário e, por vezes, reacção de tipo granulomatosa com células epitelióides e células gigantes³⁹.

A terapêutica é habitualmente ineficaz. A aplicação de corticoides tópicos pode originar benefício transitório embora o seu uso prolongado possa acentuar o componente atrófico das lesões facilitando a ulceração. Na presença de ulceração o tratamento local deve incluir os princípios básicos usados no tratamento de qualquer úlcera diabética. A excisão cirúrgica das lesões com a aplicação de enxerto de pele quando necessário pode ser usada com sucesso, contudo sem grande benefício estético. Quando associada à DM, o controlo rigoroso desta não influencia o curso da dermatose^{31,41-43}.

Calcifilaxia

A calcifilaxia é uma condição rara caracterizada por calcificação vascular e conseqüente necrose cutânea isquémica que origina dor severa (Fig. 6). Desconhecem-se ainda a etiologia e os mecanismos

Artigo de Revisão



Fig. 6 - Calcifilaxia.

fisiopatológicos responsáveis por esta patologia, no entanto, sabe-se que afecta principalmente doentes com insuficiência renal crónica (1-4% dos doentes em diálise). Outros factores de risco conhecidos são o hiperparatiroidismo, a DM, a doença oncológica, a doença hepática, as conectivites, as alterações da coagulação, a hipoalbuminemia, o sexo feminino, a obesidade, a corticoterapia, a hipocoagulação com varfarina, o aumento do produto fósfo-cálcico e os traumatismos locais⁴⁴⁻⁴⁶.

Num doente com feridas extremamente dolorosas dos membros inferiores a presença de manchas violáceas, reticuladas, que evoluem com aparecimento de úlceras, os achados laboratoriais de aumento do produto fosfo-cálcico ou da hormona paratiroideia e achados radiológicos de calcificação dos vasos e tecidos moles, sugerem fortemente este diagnóstico. No entanto, a confirmação assenta sobretudo no exame histológico que permite a identificação de depósitos de cálcio na parede das artérias de pequeno calibre e arteríolas⁴⁷.

O prognóstico é habitualmente muito reservado, sendo a taxa de mortalidade de cerca de 60-80%, secundária principalmente à infecção da ferida, à sépsis e à falência multiorgânica^{44,45}.

A escassez do número de casos associado ao desconhecimento etiopatogénico desta condição faz com que não existam *guidelines* terapêuticas. Actualmente o tratamento assenta numa abordagem multidisciplinar que deve incluir as medidas gerais de tratamento de feridas, com atenção particular para o controlo adequado da dor e da infecção e a eliminação ou minimização dos factores de risco (sempre que possível). Relatos esporádicos recentes apontam o tiosulfato de sódio e os biofosfonados endovenosos (pamidronato) como agentes terapêuticos eficazes^{48,49}.

NEOPLASIAS

Existem diversos tipos de tumores dérmicos, epidérmicos ou metástases cutâneas de neoplasias viscerais ou hematológicas que se podem manifestar como lesões ulceradas dos membros inferiores^{37,41}.

Os tumores que mais frequentemente ulceram são os *carcinoma basocelular* e o *espinocelular* (Fig. 7) e, mais raramente, o *melanoma* e o *hemangioma*. Podem ocorrer em qualquer local, mas a maioria destes tumores localiza-se preferencialmente em locais fotoexpostos. Tumores como o *carcinoma espinocelular* e, mais raramente, o *fibrossarcoma* podem surgir no contexto de úlcera de perna pré-existente de longa duração, provavelmente como consequência do estímulo sustentado da proliferação celular na úlcera e tecido circundante (úlceras de Marjolin)^{42,50-52}.



Fig. 7 - Carcinoma espinocelular.

A pele é ainda local preferencial de *metastização* de algumas neoplasias viscerais (pulmão, estômago, mama) e hematológicas (leucemias) (Fig. 8), podendo representar a manifestação inicial da doença^{35,38}.



Fig. 8 - Leucemia cutis.

Artigo de Revisão

O diagnóstico de qualquer um destes tumores baseia-se no diagnóstico clínico que deve ser sempre confirmado com o exame histológico. O tratamento dos tumores primários é, sempre que possível, cirúrgico. No entanto, o prognóstico depende do tipo e extensão da neoplasia e da possibilidade da excisão completa. A abordagem de tumores metastáticos depende essencialmente do tratamento da neoplasia primária^{35,37,42}.

ÚLCERAS ASSOCIADAS A FÁRMACOS

Diversos fármacos administrados quer por via sistémica, quer por via tópica ou intradérmica podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de úlceras de perna. A ocorrência destas feridas associa-se a factores dependentes não só do fármaco (toxicidade, dose) mas também a factores inerentes ao doente (predisposição genética, patologias associadas)^{35,37}.

A injeção intralesional de corticoides (Fig. 9) usada no tratamento de diversas dermatoses, a hidroxiureia utilizada no tratamento de doenças mieloproliferativas e a varfarina na hipocoagulação ilustram os fármacos implicados de forma mais consistente^{35,41,42}.

O tratamento é sempre que possível a evicção do fármaco responsável e as medidas gerais de tratamento das feridas já anteriormente enumeradas.



Fig. 9 - Úlceras secundárias à injeção intralesional de corticóides.

DERMATOSES ULCERANTES

São inúmeras as dermatoses ulcerantes que causam úlceras crónicas nos membros inferiores (Tabela 1). Dentre elas destacam-se as mais frequentes: o pioderma gangrenoso, as dermatoses bolhosas (epidermólise bolhosa) (Fig. 10) e as paniculites.



Fig. 10 - Epidermólise bolhosa distrófica.

Pioderma gangrenoso

O pioderma gangrenoso (PG) é uma dermatose neutrofilica pouco frequente, caracterizada inicialmente por pápulas, papulo-pústulas ou vesículas, que evoluem habitualmente para necrose com formação de úlceras de bordos eritemato-violáceos, descolados, de superfície cribiforme, as quais são habitualmente dolorosas (Fig. 11). Em 25-50% dos casos o PG é idiopático. Os restantes casos têm sido descritos em associação com outras doenças sistémicas, nomeadamente doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide e neoplasias hematológicas^{53,54}.



Fig. 11 - Pioderma gangrenoso.

Não existem exames laboratoriais ou histológicos característicos de PG, sendo o seu diagnóstico sobretudo clínico e de exclusão. A avaliação dos doentes deve incluir história clínica, exame objectivo completo e biopsia cutânea para estudo histológico e microbiológico. Os achados histopatológicos de PG, apesar de inespecíficos, são úteis como indicadores de diagnóstico e para excluir outras causas de úlceras. A presença de infiltrado neutrofilico na derme é muito frequente,

Artigo de Revisão

condicionando a inclusão do PG no grupo das denominadas dermatoses neutrofílicas. A vasculite e ulceração são achados frequentes⁵⁵.

Nesta dermatose, o controlo da inflamação através do recurso à corticoterapia sistémica, intralesional e se necessário a outros imunossuppressores, o controlo da dor e o tratamento da doença de base quando existente, são os principais objectivos terapêuticos. Na literatura é sugerido que o tipo e a gravidade da doença associada são factores que influenciam o prognóstico do PG. Na maioria dos casos, a terapêutica eficaz da doença associada leva a uma melhoria ou remissão completa do PG. Por outro lado, se a doença de base é refractária à terapêutica, o prognóstico do PG é mais reservado. A evolução do PG é muito variável, com recidivas e remissões alternantes em muitos casos. Os doentes com neoplasias hematológicas associadas, geralmente têm um prognóstico desfavorável⁵³⁻⁵⁵.

Nos casos de PG ligeiro, o tratamento tópico ou intralesional com corticóides ou a aplicação de inibidores da calcineurina, associados a desinfeção local e pensos apropriados poderá ser suficiente. No entanto, a maioria dos doentes com PG necessita de tratamento sistémico. Os corticóides orais continuam a ser a primeira linha terapêutica em casos moderados a graves. Doses elevadas de prednisolona (1-2mg/Kg dia) ou bólus de metilprednisolona (1g/dia durante 3-5 dias) estão associados a remissões mais rápidas. Os agentes imunossuppressores (dapsona, ciclosporina, azatioprina) são utilizados no tratamento de PG refractário aos corticóides ou grave, diminuindo a dependência dos corticóides, os seus efeitos secundários e o risco de recidiva durante o desmame^{54,55}.

REFERÊNCIAS

1. Fowler E. Chronic wounds: an overview. In: Krasner D, Editor. Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals. King of Prussia: Health Management Publications, Inc; 1990. 12-8.
2. Ryan TJ. The epidemiology of leg ulcers. In: Westerhof W, editor. Leg ulcers: diagnosis and treatment. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1993:19-27.
3. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care*. 2003;16:305-16.
4. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: Results of a validated population questionnaire. *Br J Surg*. 1996;83:255-8.
5. Bello YM, Phillips TJ. Management of venous ulcers. *J Cutan Med Surg*. 1998;3:6-12.
6. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:401-21.
7. Leng GC, Davis M, Baker D. Bypass surgery for lower leg ischemia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
8. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes*. 1997;46:58-61.
9. Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv Wound Care*. 1999;12:139-41.
10. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:185-206.
11. Chaby G. Management of leg ulcers. *Rev Prat*. 2010;20:60:970-8.
12. Ghauri AS, Nyamekye IK. Leg ulceration: the importance of treating the underlying pathophysiology. *Phlebology*. 2010;25:42-51.
13. Gottrup F, Karlsmark T. Current management of wound healing. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144:217-28.
14. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:35S-41S.
15. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Läuchli S, Mayer D, Amann Vesti B, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol*. 2010;14:961-8.
16. Vuerstaek JD, Reeder SW, Henquet CJ, Neumann HA. Arteriosclerotic ulcer of Martorell. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:867-74.
17. Graves JW, Morris JC, Sheps SG. Martorell's hypertensive leg ulcer: case report and concise review of the literature. *J Hum Hypertens*. 2001;15:279-83.
18. Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:28S-35S.
19. Ebrey R, Hamilton MS, Cairns G. Biofilms and hospital acquired infections. In: Ghannoum M, O'Toole GA, editors. *Microbial biofilms*. Washington, DC: AMS Press; 2004. 294-313.

Artigo de Revisão

20. Wolcott R, Rhoads D, Dowd S. Biofilms and chronic wound inflammation. *J Wound Care* 2008;17:8, 333-41.
21. Cowan T. Biofilms and their management: from concept to clinical reality. *J Wound Care*. 2011;20: 220-30.
22. Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:157-63.
23. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol*. 2006;24:414-29.
24. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:71-92.
25. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003;24:376-9.
26. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1744-50.
27. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7
28. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318-23.
29. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol*. 2010;37:113-24.
30. Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, Vašků V, Hercogová J, Lotti T. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther*. 2010;23:597-605
31. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2010 11;376:2018-31
32. Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, Clare A. Leg ulceration in sickle cell disease: medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:943-56
33. Berry JG, Bloom S, Foley S, Palfrey JS. Health inequity in children and youth with chronic health conditions. *Pediatrics*. 2010;126:S111-9.
34. Mousa SA, Qari MH. Diagnosis and management of sickle cell disorders. *Methods Mol Biol*. 2010;663:291-307.
35. Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol*. 2003;148:388-401.
36. Houballah R, LaMuraglia GM. Clotting problems: diagnosis and management of underlying coagulopathies. *Semin Vasc Surg*. 2010;23:221-7.
37. Panuncialman J, Falanga V. Unusual causes of cutaneous ulceration. *Surg Clin North Am*. 2010;90: 1161-80.
38. Heid E, Stemmer R, Grosshans E. Leg ulcers of unusual etiology. *Phlebologie*. 1991;44:801-8
39. Peyrí J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:87-9.
40. Ferring T, Miller F 3rd. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*. 2002;20:483-92.
41. Gottrup F, Karlsmark T. Leg ulcers: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005;23:601-11.
42. Tillman D. Uncommon causes of leg ulceration and lesions not to be missed. *Br J Community Nurs*. 2004;Suppl:S23-8.
43. Seaman S. Considerations for the global assessment and treatment of patients with recalcitrant wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2000;46:10S-29S.
44. Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin*. 2008;26:557-68
45. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Seelye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:458-71.
46. Bhambri A, Del Rosso JQ. Calciphylaxis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2008;1:38-41.
47. Dean SM. Atypical ischemic lower extremity ulcerations: a differential diagnosis. *Vasc Med*. 2008;13: 47-54
48. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol*. 2011;24:142-8.
49. Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Sodium thiosulfate, bisphosphonates, and cinacalcet for calciphylaxis. *CANNT J*. 2009;19:25-7; quiz 28-9.
50. Snyder RJ. Skin cancers and wounds in the geriatric population: a review. *Ostomy Wound Manage*. 2009;55:64-76.
51. Chraïbi H, Dereure O, Téot L, Guillot B. The diagnosis and treatment of carcinomas occurring at the sites of chronic pressure ulcers. *J Wound Care*. 2004;13:447-8.
52. Battaglia M, Treadwell T. Marjolin's ulcer. *Ala Nurse*. 2009;35:4.
53. Saigal R, Singh Y, Mittal M, Kansal A, Maharia HR. Pyoderma gangrenosum. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:378-83.

Artigo de Revisão

54. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:646-54.
55. Duarte AF, Nogueira A, Lisboa C, Azevedo F. Pyoderma gangrenosum-clinical, laboratory and therapeutic approaches. Review of 28 cases. *Dermatol Online J.* 2009;15:15:3.

VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO E VACINAÇÃO

Inês Leite¹, Cármen Lisboa², Filomena Azevedo³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de V.N. de Gaia/Espinho

²Professora Doutora, Especialista em Dermatologia e Venereologia/Professor, Consultant of Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de S. João, Porto; Serviço de Microbiologia, Faculdade de Medicina do Porto

³Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de S. João, Porto

RESUMO – A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é considerada um problema de Saúde Pública. O papel deste vírus na etiopatogenia de vários carcinomas e dos condilomas acuminados genitais está bem estabelecido. Existem comercializadas duas vacinas profiláticas de elevada eficácia na redução das patologias associadas à infecção pelo HPV. Neste artigo são abordadas as características clínicas e epidemiológicas da infecção pelo HPV e o papel actual das vacinas na prevenção das patologias causadas por este vírus.

PALAVRAS-CHAVE – Vacinas contra o Vírus do Papiloma; Condiloma Acuminado; Neoplasias; Infecções por Vírus do Papiloma.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND VACCINATION

ABSTRACT – Human papillomavirus (HPV) infection is considered to be a public health problem. HPV's role on the pathogenesis of cancer and genital warts is well established. There are two highly efficacious prophylactic HPV vaccines that have the potential to substantially reduce HPV-related diseases. This review focuses on clinical and epidemiologic characteristics of HPV infection and the vaccines' role on the prevention of the diseases caused by this virus.

KEY-WORDS – Papillomavirus Vaccines; Condylomata Acuminata; Papillomavirus Infections; Papillomaviridae; Neoplasms.

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.: 00351 227865100
Fax: 00351227830209
E-mail: leitehome@sapo.pt

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível mais comum. Cerca de 1-2 % dos adultos sexualmente activos adquirem condilomas acuminados anogenitais anualmente¹. O risco de infecção é máximo imediatamente após o início da actividade sexual diminuindo com a idade.²⁻⁶ Em algumas populações, as mulheres em idade de menopausa também apresentam um risco aumentado^{3,7}.

Existem, actualmente, duas vacinas profiláticas: uma bivalente, Cervarix®, direccionada para os subtipos de HPV 16 e 18 e outra quadrivalente, Gardasil®, direccionada para subtipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Vários países implementaram a Gardasil® nos planos de vacinação. As autoras realizaram uma revisão acerca das características clínicas e epidemiológicas das patologias causadas pela infecção HPV e do estado actual da vacinação.

EPIDEMIOLOGIA

Foram identificados, do ponto de vista molecular, mais de 200 subtipos de HPV e cerca de 40 apresentam capacidade de infectar o tracto genital⁸. Os subtipos de HPV de alto risco, responsáveis por cerca de 90% dos cancros cervicais, são por ordem decrescente de frequência: HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35⁹. Os subtipos, para além dos 16 e 18, são responsáveis por apenas 5% dos casos de neoplasias cervicais⁹.

A análise da distribuição geográfica dos subtipos de HPV é essencial para estimar o impacto das vacinas.

Segundo informação da Direcção Geral de Saúde de Maio de 2008, os dados epidemiológicos portugueses são relativos apenas aos casos de displasia e cancro invasivo⁸. Assume-se que os subtipos de HPV tenham uma distribuição semelhante ao resto da Europa. Os subtipos 16 e 18 são os mais prevalentes; os subtipos 31 e 45 foram encontrados em 6% das mulheres portuguesas com cancro do colo do útero⁸. Num estudo realizado no Centro Hospitalar de Setúbal¹⁰, o DNA do HPV foi detectado em 34,4% de 378 amostras provenientes das Consultas de Dermatologia e Ginecologia. Os HPV de alto risco foram os mais comuns em mulheres seguidas na Consulta de Ginecologia e, dentro deste grupo, o HPV 16 foi o mais prevalente, seguido de HPV 31, 51, 53, 52 e 33. Das amostras provenientes da Consulta de

Dermatologia, os HPV de baixo risco foram os mais prevalentes, nomeadamente os HPV- 6 (52,1%), -11 (23,9%), -54 e -70¹⁰.

O HPV-16 é o mais prevalente em todo o Mundo^{8,11}, sendo mais na Europa do que em África¹¹. Esta diferença parece ser devida ao facto deste subtipo do vírus apresentar uma menor dependência de factores imunológicos do doente como por exemplo a presença de seropositividade para o vírus da imunodeficiência humana (VIH)¹¹.

INFECÇÃO HPV E CANCRO

Estudos realizados em mulheres demonstraram que a infecção pelo HPV pode ter resolução espontânea em poucos meses e cerca de 90% resolve após 2 anos. A persistência da infecção após 12 meses está associada a um risco aumentado de neoplasia¹².

A infecção pelo HPV é uma causa bem estabelecida de cancro do colo do útero, sendo este o tipo de cancro mais comum no sexo feminino nos países em desenvolvimento (Fig. 1)⁹. No entanto, a maioria das neoplasias da vagina e ânus têm provavelmente a mesma causa, assim como uma percentagem de neoplasias da vulva, pénis e orofaringe. Os subtipos de HPV 16 e 18 estão implicados em cerca de 70% dos cancros do colo do útero, da vagina e do ânus e em, aproximadamente, 30-40% dos cancros da vulva, do pénis e da orofaringe¹³. O HPV-18 é mais frequentemente encontrado no adenocarcinoma do que no carcinoma epidermóide cervicais^{14,15}.

Os estudos epidemiológicos indicam que os cancros da vagina e do ânus se assemelham ao cancro do colo do útero na sua relação com o HPV. É detectado ADN do HPV em cerca de 64-91% dos cancros vaginais e em 88-94% dos cancros anais¹³.

Os factores de risco para desenvolver cancro do colo do útero após infecção são: imunossupressão¹⁶, multiparidade, idade precoce do 1º parto, tabaco, uso prolongado de contraceptivos orais e co-infecção com *Chlamydia trachomatis* ou vírus Herpes simplex¹⁷.

Os doentes seropositivos para o VIH e os doentes submetidos a transplante de órgãos têm um risco aumentado de neoplasias anogenitais associadas ao HPV¹⁸, facto que apoia a importância dos factores imunológicos na carcinogénese associada à infecção HPV. A infecção simultânea com múltiplos subtipos de HPV é mais comum nas mulheres com infecção pelo VIH do que na população geral¹⁹.

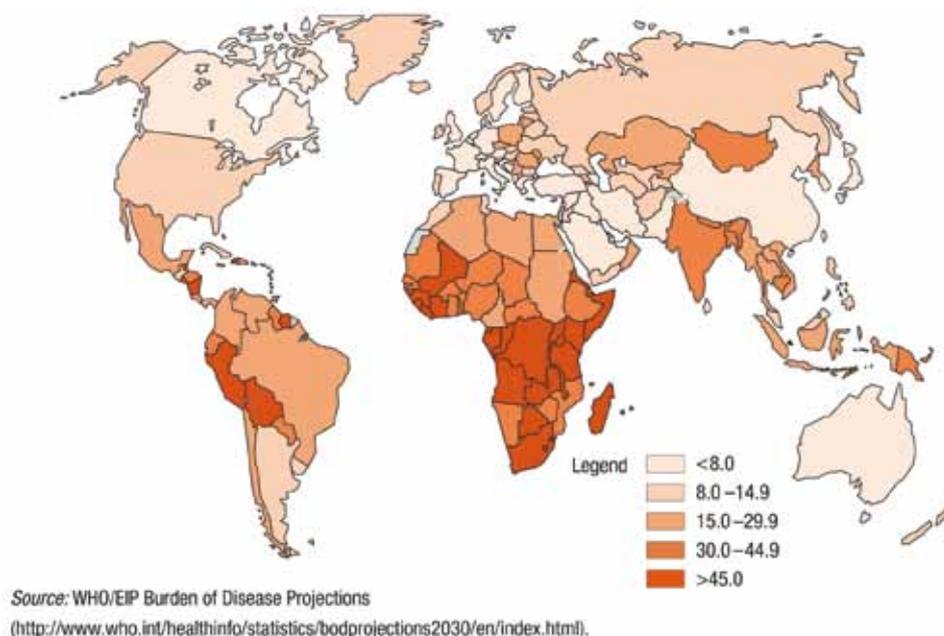


Fig. 1 - Incidência do cancro do colo do útero/100000 mulheres no Mundo (2005). Fonte: WHO.

INFECÇÃO HPV E PATOLOGIA ANO-GENITAL

Os condilomas acuminados ano-genitais são causados pelos subtipos de HPV 6 e 11, sendo esta a patologia sexualmente transmissível mais prevalente. São subtipos de baixo risco oncogénico e estão raramente associados a lesões malignas tais como carcinomas anais, vulvares e penianos, causando cerca de 2.5-5% destas patologias. Os condilomas acuminados genitais são altamente contagiosos por contacto sexual, estimando-se um período de incubação entre 3 semanas e 8 meses, manifestando-se na maioria dos doentes após 2-3 meses²⁰.

Os custos da doença causada pelos subtipos de HPV 6 e 11 são elevados. É de esperar que os benefícios da vacina na profilaxia dos condilomas acuminados devam ser mais rapidamente visíveis comparando com o declínio na prevalência das neoplasias do colo do útero²⁰.

VACINAS

Vacinas profiláticas

A infecção genital pelo HPV não desencadeia uma resposta imunológica potente²¹. Apenas 50-60% das mulheres adquirem anticorpos séricos para o HPV após

infecção²². A duração e o grau de protecção conferidos após infecção são desconhecidos e parece ser possível a ocorrência de reinfecção com o mesmo subtipo⁹. Os níveis de anticorpos após vacinação são muito superiores aos que se encontram após a infecção em todos os grupos etários⁹. No grupo etário dos 15 aos 26 anos os níveis de anticorpos são 10 a 104 vezes superiores após vacinação quando comparados com os valores após a infecção natural²²⁻²⁵.

As vacinas são administradas por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide, em 3 doses, de 0,5ml cada, segundo um esquema de 0, 1 e 6 meses (Cervarix[®]) e 0, 2 e 6 meses (Gardasil[®]). Actualmente não está estabelecida a necessidade de reforços para nenhuma delas⁸.

Apenas a vacina quadrivalente Gardasil[®] confere imunidade para os subtipos responsáveis pelos condilomas acuminados genitais (6 e 11) além dos subtipos 16 e 18. A vacina bivalente Cervarix[®] confere imunidade para os HPV 16 e 18. Estudos mais recentes revelam protecção também para os subtipos 31 (Gardasil[®]) e 31, 33, 45 e 52 (Cervarix[®])²⁶.

Estas vacinas são compostas por partículas semelhantes aos vírus (*virus-like particles* – VLPs) constituídas pela proteína L1 recombinante da capsíde do HPV. A vacina tetravalente tem como adjuvante o sulfato de hidroxifosfato de alumínio e é composta por Saccha-

Artigo de Revisão

*romyces cerevisiae*²⁷ O imunostimulador AS04A é o adjuvante da vacina bivalente e esta apresenta na sua composição *Trichoplusia ni*²⁷.

A alta eficácia clínica verificada em mulheres sem evidência de infecção pelos serotipos do HPV para os quais as vacinas são direccionadas e a baixa eficácia observada naquelas previamente expostas a esse estímulo infeccioso confirmam a importância da vacinação antes do início da actividade sexual⁹. No entanto, as vacinas são bem toleradas por mulheres com infecção pelo HPV e acredita-se que mesmo nestas a vacinação terá benefícios⁹.

As mulheres com história pessoal passada ou actual de condilomas acuminados devem receber igualmente a vacina pois esta poderá protegê-las contra os outros subtipos de HPV²⁷. A estas mulheres deve ser transmitida a ideia de que a vacina não é terapêutica.

A vacina Gardasil® foi a primeira a ser licenciada e aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em Março de 2006 para uso no sexo feminino dos 9 aos 26 anos nos Estados Unidos e Canadá e está aprovada em mais 108 países²⁶. Em Outubro de 2009 foi também aprovada para prevenção de condilomas acuminados no sexo masculino²⁷. Em Portugal está comercializada desde Dezembro de 2006 e em Março de 2008 foi incluída no plano nacional de vacinação, para o sexo feminino⁸.

A vacina Cervarix® foi licenciada em Abril de 2007²⁶ mas só foi aprovada pela FDA em Outubro de 2009 para o sexo feminino dos 10 aos 25 anos de idade²⁷. Está aprovada em 97 países incluindo os 27 membros da União Europeia, México, Austrália, Singapura e Filipinas. Esta vacina foi escolhida pelo programa de imunização do *British Department of Health* para vacinação de adolescentes com 12 e 13 anos de idade²⁶ e foi aprovada em Julho de 2009 pela Organização Mundial de Saúde para uso em países em desenvolvimento²⁸. Em Portugal está comercializada desde Outubro de 2007⁸.

No ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e multinacional FUTURE I (*The Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*) a eficácia da vacina quadrivalente foi avaliada em 5455 mulheres entre os 16 e os 24 anos ao longo de 3 anos. Registou-se 100% de eficácia (IC=95%) na prevenção de lesões intraepiteliais ou condilomas acuminados vaginais, vulvares, perineais e perianais assim como na prevenção de neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN1-3) ou adenocarcinomas *in situ* associados aos serotipos de HPV para os quais a vacina confere protecção. A seroconversão para os serotipos em causa

ocorreu 1 mês após a terceira dose de vacinação em 99,5% dos doentes²⁹.

Os estudos da vacina quadrivalente com *follow-up* de 5 anos revelaram uma eficácia de 95,6% (IC=95%) na prevenção de infecção persistente e de 100% (IC=95%) na prevenção de doença (displasia cervical ou condilomas acuminados genitais)¹.

Relativamente à vacina bivalente, a eficácia contra CIN 2-3 num estudo com 18644 mulheres seguidas durante 34,9 meses foi de 92,9%²⁷.

Se a duração da protecção conferida pelas vacinas for inferior a 15 anos, a incidência de patologias relacionadas com o HPV irá ser transferida para a população com mais de 25 anos de idade, sem alteração na incidência global de neoplasias. O conhecimento acerca da protecção conferida pelas vacinas 15 anos após a sua administração será crucial para que se possa concluir se a vacinação acima dos 25 anos é uma escolha pessoal ou um dever no contexto de Saúde Pública³⁰. Tem sido sugerido, mas não está provado, que a vacina bivalente possa despoletar uma maior imunidade das células de memória pelo presença do imunostimulador AS04 acima referido²⁶.

As duas vacinas comercializadas apresentam um alto perfil de segurança. Estas vacinas não possuem nenhum produto biológico vivo, não apresentando potencial infeccioso. Podem ocorrer reacções adversas no local da injeção, nomeadamente dor, eritema e edema. Estudos referem que a presença do imunostimulador AS04 na vacina bivalente poderá conduzir a um maior número de reacções adversas, nomeadamente no local da administração¹. A incidência de reacções adversas graves não foi significativamente maior nas mulheres vacinadas relativamente ao grupo controlo. As mortes registadas são consistentes com o mesmo tipo de ocorrência esperada em adolescentes e adultos saudáveis⁹.

As contra-indicações para a vacinação são: gravidez³¹, doença febril aguda grave e hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes⁸.

Estão a decorrer ensaios clínicos com uma vacina octavalente que confere protecção para mais quatro tipos oncogénicos de HPV, além do HPV 6, 11, 16 e 18, também para 31, 45, 52, 58³².

A segurança e a eficácia destas vacinas nos doentes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ainda não estão estabelecidas. A potencial redução da incidência de carcinomas anais nestes doentes apenas seria atingida se estas vacinas fossem administradas antes do início da actividade sexual. São necessários mais estudos para explorar o seu uso nesta po-

Artigo de Revisão

pulação de doentes³³. Como foi referido anteriormente, a maioria dos doentes seropositivos para o VIH está infectado por vários subtipos de HPV e, perante o facto destas vacinas não apresentarem potencial terapêutico, será difícil estabelecer um claro benefício da vacinação.

Vacinas terapêuticas

As vacinas profiláticas não demonstraram capacidade na erradicação de uma infecção pré-existente. No entanto, podem estimular a imunidade para outros subtipos específicos dessa vacina¹.

As vacinas terapêuticas têm, por definição, o potencial de cura ou indução de remissão de lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas. É uma área sob investigação embora os estudos clínicos não sejam fáceis de realizar pelo facto de não ser eticamente correcto protelar o tratamento de lesões pré-neoplásicas quando existem actualmente tratamentos reconhecidamente eficazes¹.

VACINAÇÃO NO MUNDO

Até ao final do ano de 2009 um total de 27 países implementaram um sistema de vacinação^{31,34,35}. A maioria destas recomendações pertence à Gardasil® não só porque foi a primeira a ser licenciada mas também pela protecção que confere contra os HPV -6 e -11, responsáveis pelos condilomas acuminados genitais. A maioria destes países tem como alvo preferencial as adolescentes que ainda não iniciaram a actividade sexual. A idade em que as vacinas estão preconizadas varia desde os 9 anos (Canadá) até aos 17 anos de idade (Alemanha). Em Portugal, é recomendada a vacinação anual de rotina, integrada no plano nacional de vacinação, das raparigas com 13 anos de idade. Existe ainda uma campanha de repescagem, entre 2009 e 2011, inclusive, vacinando a coorte de raparigas que completa 17 anos de idade nos anos da campanha. O objectivo final da Direcção Geral de Saúde, na vacinação de rotina e na repescagem, será uma cobertura vacinal de, pelo menos, 95% nas respectivas coortes⁸.

O interesse e a aceitação da vacina por parte das adolescentes e pais é crucial e, para tal, é importante informá-los acerca dos riscos da infecção pelo HPV, da segurança, eficácia, custos e modos de acesso à vacina. Alguns países recomendam o uso do consentimento informado para que este aspecto seja garantido. Alguns estados dos Estados Unidos da América, propuseram a exigência de realizar esta vacina para que as raparigas se pudessem matricular em determinado nível escolar³¹.

Fairley *et al* estudaram o impacto a nível populacional destas vacinas na prevalência dos condilomas acuminados genitais³⁶. Este estudo foi realizado na Austrália, país em que a vacina quadrivalente é distribuída, desde meados de 2007, não só a adolescentes mas também a mulheres com idade inferior a 27 anos. Os autores concluíram que o impacto da vacina na redução dos condilomas genitais (25,1%) foi significativamente maior nas mulheres com idade inferior a 28 anos do que nos outros grupos estudados (mulheres \geq 28 anos, homens que têm sexo com homens, homens heterossexuais)³⁶.

A VACINA NO SEXO MASCULINO

A prevalência da infecção HPV anogenital em homens sexualmente activos com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos é de 65% segundo um estudo epidemiológico³⁷. Nos homens que têm sexo com homens tem sido referida uma alta taxa de infecção HPV anal contribuindo para o aumento do risco de neoplasia anal nesta população⁹. Para que estas vacinas adquiram o maior impacto na Saúde Pública os homens também deveriam ser vacinados³⁸.

Os potenciais benefícios da vacinação no sexo masculino devem ser analisados numa perspectiva populacional, isto é, incluindo os efeitos indirectos (redução da transmissão do HPV) e os efeitos directos (prevenção dos condilomas acuminados genitais, cancro do pénis, do ânus, papilomatose respiratória e determinadas neoplasias da cabeça e pescoço)⁹.

Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo realizado em homens dos 16 aos 26 anos de idade (homens heterossexuais e homens que têm sexo com homens) avaliou a eficácia da vacina quadrivalente na prevenção de condilomas acuminados e neoplasias genitais associados a HPV em 4065 participantes. A eficácia na prevenção de condilomas acuminados após o esquema completo de vacinação foi de 89,4%³⁹.

A vacinação do sexo masculino foi aprovada para a vacina Gardasil® em Outubro de 2009³⁹. Segundo recomendação do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), esta vacina deve ser administrada dos 9 aos 26 anos de idade para prevenção dos condilomas acuminados genitais; no entanto, não é recomendada por rotina para o sexo masculino³⁹.

Na Austrália e na Áustria a vacina quadrivalente está licenciada para o sexo masculino embora seja oficialmente recomendada nos rapazes entre os 9 e os 15

Artigo de Revisão

anos de idade apenas na Áustria. Esta recomendação baseia-se na prevenção dos condilomas acuminados genitais e na interrupção da cadeia de transmissão sexual³¹.

Geren MA *et al* avaliaram o interesse por parte de homens heterossexuais nesta vacina. De referir que, na população estudada, apenas 23% dos homens tinham a percepção de que a infecção pelo HPV pode causar carcinomas anogenitais. Neste trabalho os homens mostraram um interesse moderado em serem vacinados e que esse interesse não aumentava mesmo após informação acerca dos potenciais benefícios na redução do risco de cancro do colo do útero nas suas parceiras sexuais³⁸.

O impacto desta vacina e a análise do custo-benefício no sexo masculino é, provavelmente, mais difícil de avaliar por vários factores como por exemplo o facto da prevalência e da mortalidade relacionadas com o cancro do colo do útero serem muito superiores àquelas observadas nos cancros do pénis e do ânus. Além disso, alguns estudos sugerem que as neoplasias relacionados com o HPV surgem em idades mais avançadas nos homens (sendo portadores do vírus durante décadas) do que nas mulheres⁴⁰.

CONCLUSÃO

As vacinas profiláticas para a infecção pelo vírus HPV existentes são altamente eficazes. No entanto, é importante salientar que estas vacinas não conferem protecção para todos os tipos oncogénicos de HPV e, portanto, nunca é demais lembrar a importância não só da citologia cervical como da vigilância e tratamento das lesões cutâneas pré-neoplásicas. Além disso, a maior prevalência e mortalidade causadas pela infecção HPV verifica-se em países onde ainda não estão disponíveis estas vacinas, o que indica o longo caminho que existe ainda a percorrer¹.

Este tema despoleta algumas controvérsias como a alteração da prevalência relativa dos subtipos de HPV menos frequentes, o desvio etário do pico de incidência das patologias alvo da vacinação, a necessidade de incluir no rastreio do cancro do colo do útero os testes de tipificação de HPV-DNA, as questões morais que estas vacinas levantam na população, o efeito da vacinação nas mulheres previamente expostas ao HPV e o papel da vacinação no sexo masculino⁸.

Existe muita investigação neste campo da infecção pelo HPV e vacinas, nomeadamente na duração da protecção induzida por estas vacinas e eventual neces-

sidade de reforço(s), na eficácia 15 anos após a vacinação²⁹ e na possibilidade de novas vacinas profiláticas englobarem um maior número de subtipos de HPV assim como na implementação de vacinas terapêuticas¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Satyaprakash A, Creed R, Ravanfar P, Mendoza N. Human papillomavirus vaccines. *Dermatol Therapy*. 2009;22(2):150-7.
2. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC *et al*. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1808-16.
3. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, Van Der Brule AJ, Ronderos M *et al*. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190(12):2077-87.
4. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(6):394-8.
5. Kjaer SK, Chackerian B, van der Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM *et al*. High risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101-6.
6. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218-26.
7. Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, Feddersen D, Wang D, Turek LP *et al*. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;87(2):131-7.
8. Direcção Geral de Saúde. Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). Comissão Técnica de Vacinação. 2008 [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
9. World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. 2007. [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.who.int>.

Artigo de Revisão

10. Peres MJ, Anes M, Rodrigues C, Martins C, Gonçalves M, Mendes C et al. Tipagem HPV (Vírus do Papiloma Humano) – Experiência do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2008;66(4):581-88.
11. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;31;24 Suppl 3:S3/26-34.
12. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(18):1365-71.
13. Muñoz N, Castellsague X, González AB, Gissman L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;31;24 Suppl 3:S3/1-10.
14. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89(1):101-5.
15. Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15.
16. De Sanjose S, Valls I, Paz CM, Lioveras B, Quintana MJ, Shah KV et al. Infección por los virus del papiloma humano y de la inmunodeficiencia humana como factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino en mujeres reclusas. *Med Clin (Barc).* 2000;115(3):81-4.
17. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst. Monogr.* 2003;(31):20-8.
18. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst. Monogr.* 2003;(31):41-6.
19. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062-71.
20. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV -6/11 disease. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/35-41.
21. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S16-22.
22. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis.* 2000;181(6):1911-9.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1757-65.
24. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.
25. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine.* 2006;24(27-28):5571-83.
26. Bornstein J. The HPV Vaccines – Which to prefer?. *Obstetr and Gynecol Surv.* 2009;64(5):345-50.
27. Centers For Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):626-9.
28. WHO approves HPV vaccine Cervarix for use in developing countries. [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.medicalnewstoday.com>
29. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler C, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
30. Harper DM. Preliminary HPV vaccine results for women older than 25 years. *Lancet.* 2009;373(9679):1921-2.
31. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Damme PV, Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high income countries, June 2006- January 2008. *Vaccine.* 2008;26(51):6529-41.
32. Huh WK, Roden RBS. The future of vaccines for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;109(2 Suppl):S48-56.
33. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(1):57-63.

Artigo de Revisão

34. WHO. Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine – Report of WHO meeting, November 2009. Weekly epidemiological record. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;85(25):237-43.
35. Two more European countries recommend free human papillomavirus vaccination for pre-adolescent girls to prevent cervical cancer. [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: [http:// www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)
36. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009;85(7):499-502.
37. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R et al. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007;196(8):1137-45.
38. Gerend MA, Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. *Sex Transm Dis.* 2009;36(1):58-62.
39. Center For Disease Control (CDC). FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):630-2.
40. Chitale R. Merck hopes to extend Gardasil Vaccine to men. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(4):222-3.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA – CASUÍSTICA DE 10 ANOS

Ana Brinca¹, Pedro Andrade¹, Maria Manuel Xavier², Margarida Gonçalo³, Américo Figueiredo⁴

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 de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Dermatology and Venereology

⁴Director 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 síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são dermatoses mucocutâneas pouco frequentes, potencialmente fatais, na grande maioria secundárias à administração de fármacos. O objectivo deste estudo retrospectivo foi a caracterização clínico-evolutiva dos doentes com SSJ e NET hospitalizados no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Junho de 2000 a Junho de 2010. Incluíram-se 38 doentes (27 mulheres e 11 homens), com idade média de 58,5 anos ($\pm 21,63$ anos, intervalo: 14-88 anos); 26 com SSJ, 4 com síndrome de sobreposição SSJ-NET e 8 com NET. O envolvimento das mucosas oral, ocular e genital ocorreu em 35, 30 e 13 doentes, respectivamente, envolvendo mais que uma mucosa em 31 doentes. Foi identificado um fármaco como provável desencadeante em 81,6% dos casos: alopurinol em 36%, antibiótico em 23%, anticonvulsivante em 19% e anti-inflamatório não esteróide em 10%. A taxa de mortalidade foi de 8.3% para o SSJ e de 37.5% para a NET. Constatou-se uma associação positiva entre desfecho fatal e condição imunossupressora, presença de acidose metabólica e envolvimento da mucosa genital. O uso ponderado e racional de fármacos é de crucial importância, e em particular do alopurinol, o desencadeante provável mais frequente, em 29% do total de casos, e presente em 40% dos casos com prognóstico fatal.

PALAVRAS-CHAVE – Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Alopurinol; Reacções Cutâneas Adversas a Fármacos.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS – A 10-YEAR STUDY

ABSTRACT – Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are uncommon mucocutaneous dermatosis with a potentially fatal outcome, mostly secondary to drug administration. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical and evolutive characteristics of the patients with SJS and TEN admitted to the Dermatology Department of Coimbra University Hospital, between June/2000 and June/2010. 38 patients (27 women and 11 men) were included, with a mean age of 58.5 years ($\pm 21,63$ years, 14-88 years), 26 with SJS, 4 with SJS-TEN overlap and 8 with TEN. Involvement of oral, ocular and genitalia mucous membranes were present in 35, 30 and 13 patients respectively, with involvement of at least two in 31 patients. Drugs were the causative factors in 81.6% of patients: allopurinol in 36%, antibiotics in 23%, anticonvulsants in 19% and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 10%. The mortality rate was 8.3% for SJS and 37.5% for TEN. There was a significant correlation between the fatal outcome and a state of immunosuppression, presence of metabolic acidosis and involvement of the genital mucosa. The reasonable and rational use of drugs is of crucial importance, particularly allopurinol, the most likely causative factor, in 29% of total, and present in 40% of patients with a fatal outcome.

KEY-WORDS – Stevens-Johnson Syndrome; Epidermal Necrolysis, Toxic; Allopurinol; Drug Eruptions; Pharmaceutical Preparations/Adverse Effects.

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

Artigo Original

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

INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são dermatoses mucocutâneas agudas pouco frequentes (1 a 3/milhão de habitantes/ano) habitualmente enquadradas nas reacções cutâneas adversas graves a fármacos de utilização sistémica, mas alguns casos têm sido relacionados com quadros infecciosos sem exposição a medicamentos.

O mecanismo patofisiológico não está completamente esclarecido, embora se saiba que resultam de uma extensa apoptose dos queratinócitos causada por uma desregulação do sistema imunitário. Um dos mecanismos propostos é a apoptose mediada por células T citotóxicas (CD8)^{1,2} via perforina-granzima^{3,4} sobretudo pela granulicina destas células^{5,6} que reconhecem especificamente queratinócitos combinados com o fármaco ou um seu metabolito⁷. Além das células, mediadores solúveis são também responsáveis pela extensa apoptose queratinocitária, nomeadamente o factor de necrose tumoral (TNF) alfa e seus análogos que constituem o TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand*) que ligam receptores de morte celular presentes nos queratinócitos humanos. Entre estes, a activação do receptor Fas pela expressão aumentada do ligando Fas (Fas-L) e a interacção Fas-FasL induz apoptose dos queratinócitos. Viard *et al* demonstraram que o Fas-L sérico está aumentado nos doentes com SSJ e NET⁸. Esta é, aliás, a base para o uso da imunoglobulina intravenosa (IGIV) no tratamento, já que contém anticorpos anti-Fas que impedem a apoptose queratinocitária *in vitro*⁸.

A SJS e NET são consideradas variantes do mesmo padrão de hipersensibilidade, distinguindo-se do eritema polimorfo major pela conformação e distribuição das lesões cutâneas e maior gravidade do envolvimento mucoso⁹⁻¹¹ (Tabela 1). Caracterizam-se pelo exantema maculopapuloso simétrico e confluyente com lesões es-

Tabela 1 - Eritema polimorfo, SSJ e NET. Classificação de Bastiji-Garin

Diagnóstico	Características
Eritema polimorfo bolhoso	Descolamentos <10% da superfície corporal Lesões em alvo típicas, papulosas
SSJ	Descolamentos <10% da superfície corporal Máculas eritemato-violáceas confluentes Lesões em alvo atípicas, maculosas
SSJ-NET	Descolamentos 10-30% da superfície corporal Máculas eritemato-violáceas disseminadas Lesões em alvo atípicas, maculosas
NET	Descolamentos >30% da superfície corporal Máculas eritemato-violáceas disseminadas Lesões em alvo atípicas, maculosas

boçando alvos pouco típicos, bolhas que podem evoluir para erosões cutâneas extensas e pelo envolvimento das mucosas oral, conjuntival, genital e, ocasionalmente, de outras mucosas do tubo digestivo e da árvore traqueo-brônquica. A SJS e NET são um contínuo do mesmo espectro de reacção subdividindo-se consoante a percentagem de superfície corporal envolvida por descolamentos bolhosos: <10% no SSJ, entre 10 e 30% na sobreposição SSJ-NET e >30% na NET.

Dada a sua raridade e gravidade, com mortalidade estimada em 1 a 5% no SSJ e em 25 a 35% na NET, não está definitivamente estabelecido o tratamento de eleição nem estão completamente definidos os factores que condicionam o seu prognóstico.

Com o objectivo de caracterizar do ponto de vista clínico-evolutivo e etiológico os casos observados entre nós e no sentido de estabelecer a correlação da evolução com parâmetros clínicos e laboratoriais, efectuámos um estudo retrospectivo de 10 anos, cujos dados comparámos posteriormente com publicações prévias e estudos nacionais.

MÉTODOS

Realizamos uma análise retrospectiva baseada na revisão dos processos clínicos dos doentes com o diagnóstico de SSJ e NET hospitalizados no Serviço de Dermatologia, durante um período de 10 anos, de Junho de 2000 a Junho de 2010.

Foram revistos os processos clínicos codificados com os seguintes códigos do ICD-9-CM: 695.1 (eritema polimorfo), 695.13 (SSJ), 695.14 (SSJ-NET) e 695.15 (NET). Dos 44 processos obtidos, apenas 38 doentes foram incluídos no estudo por reunirem os critérios clínicos e histológicos de SSJ e NET^{9,11}.

Vários parâmetros foram estudados: sexo; idade; tempo de internamento; evolução; manifestações clínicas (percentagem de descolamento cutâneo e envolvimento de mucosas) e sintomas associados (dor na pele, febre); exames complementares de diagnóstico realizados à entrada e a períodos regulares durante o período de internamento (hemograma completo, bioquímica alargada com ionograma - incluindo potássio, sódio, cálcio, magnésio e fósforo - gasimetria, hemocultura, urocultura e radiografia do tórax); desencadeante suspeito; comorbilidades; sequelas e tratamento. Os dados foram posteriormente analisados correlacionando estes parâmetros entre si e com o resultado final, de forma a definir marcadores de mau prognóstico entre os nossos pacientes. Utilizou-se o programa estatístico SPSS, versão 18.

RESULTADOS

Dos 38 doentes (Tabela 2) incluídos no estudo, 26 sofriam de SSJ, 4 de sobreposição SSJ-NET e 8 de NET. Destes doentes, 27 eram do sexo feminino e 11 do masculino, com uma idade média de 58,5 anos ($\pm 21,6$), variando de 14 a 88 anos. No sexo feminino a idade média foi inferior ($55,7 \pm 21,6$) à verificada no sexo masculino ($65,3 \pm 18,6$). A distribuição por sexos e idade não foi significativamente diferente nestes três tipos de reacção. Estiveram hospitalizados em média 18,16 dias ($\pm 9,35$), variando de 4 a 54 dias, com recuperação e alta em 33 (87%) e desfecho fatal em 5 (13%). Obtivemos assim uma taxa global de mortalidade de 13%, sendo de 8,3% nos casos de SSJ e de 37,5% nos de NET. Não houve correlação entre a mortalidade e o sexo ou a idade dos pacientes.

Todos os doentes foram hospitalizados com exantema simétrico e confluyente com lesões em alvo na sua maioria atípicas, envolvimento de pelo menos uma mucosa e descolamentos bolhosos (Figs. 1 e 2). Estes envolviam menos de 10% da superfície corporal em 26 doentes (68%), entre 10 e 30% em 4 (11%) e mais de 30% em 8 (21%), consubstanciando os diagnósticos de SSJ em 26 doentes, de sobreposição SSJ-NET em 4 e de NET em 8.

A mucosa oral estava envolvida em 35 doentes (92%), a ocular em 30 (79%) e a genital em 13 (34%),



Fig. 1 - NET à carbamazepina. Lesões cutâneas típicas com eritema violáceo confluyente, descolamentos bolhosos extensos e lesões maculosas em alvo atípicas à periferia.

Artigo Original

Tabela 2 - Resumo das características dos doentes

	Idade	Sexo	Diagnóstico	Co-morbilidades	Desencadeante	Início fármaco	Suspensão fármaco	Tratamento	Evolução
1	43	F	NET	Behçet sob ciclofosfamida	Amoxicilina	5	6	CE	Falecido
2	43	F	SSJ	Pneumonite de hipersensibilidade sob corticoterapia sistémica de longa duração	Infecção respiratória	**	**	CE	Alta
3	80	M	SSJ	Neoplasia cerebral	Fenitoína	21	8	CE	Alta
4	76	F	SSJ/NET	**	Alopurinol	16	5	CE	Alta
5	64	M	SSJ	**	Etoricoxib	21	4	CE	Alta
6	14	F	SSJ	**	Infecção respiratória			CE	Alta
7	51	M	SSJ	**	Nimesulide	2	6	CE	Alta
8	15	F	NET	**	?	**	**	IGIV	Alta com sequelas
9	74	M	SSJ	**	Infecção respiratória	**	**	CE	Alta
10	86	F	SSJ	**	Rovamicina	7	3	CE	Alta
11	74	M	SSJ	Neoplasia cerebral	Fenitoína	60	4	CE	Falecido
12	68	F	SSJ/NET	**	Fenitoína	30	6	CE	Alta
13	85	F	SSJ	Artrite reumatóide sob corticoterapia sistémica de longa duração	Levofloxacina	21	3	CE+IGIV	Falecido
14	79	F	SSJ	**	Alopurinol	1	1	CE	Alta
15	88	M	SSJ	Linfoma não-Hodgkin (NH)	Alopurinol	5	6	CE	Alta
16	73	M	NET	**	Alopurinol	21	6	Suporte	Falecido
17	79	M	SSJ	**	Alopurinol	15	7	CE	Alta
18	77	F	SSJ	**	?	**	**	CE	Alta
19	73	F	SSJ	**	Alopurinol	25	1	CE	Alta
20	44	F	SSJ	**	Sulfametoxazol + Trimetoprim	7	1	CE	Alta
21	81	F	NET	**	Amoxicilina	1	2	CE	Alta
22	60	F	SSJ	Neoplasia renal	Lamotrigina	21	2	CE	Alta
23	76	F	NET	**	Alopurinol	15	5	CE	Alta
24	45	F	SSJ/NET	**	?	**	**	CE	Alta
25	43	F	SSJ	**	Paracetamol + Codeína	15	-14	CE	Alta
26	78	F	SSJ	**	Alopurinol	3	2	CE	Alta
27	46	F	NET	Linfoma NH sob fludarabina	Alopurinol	45	-15	CE+IGIV	Falecido
28	53	F	NET	**	Carbamazepina	14	7	Suporte	Alta
29	69	M	SSJ	**	Alopurinol	15	3	CE	Alta
30	31	F	SSJ	**	Amoxicilina	14	-1	CE	Alta
31	35	M	SSJ	VIH+	Nevirapina	15	5	CE	Alta
32	43	F	SSJ/NET	Neoplasia mama sob trastuzumab	Trastuzumab	21	-21	CE	Alta
33	79	F	SSJ	**	Alopurinol	15	-2	CE	Alta
34	23	F	NET	Artrite reumatóide sob corticoterapia sistémica de longa duração	Sulfassalazina	30	3	CE	Alta
35	73	F	SSJ	**	Amoxicilina	7	-2	CE	Alta
36	25	F	SSJ	**	Infecção respiratória			Suporte	Alta
37	46	F	SSJ	**	Carbamazepina	11	7	CE	Alta
38	31	M	SSJ	**	Etoricoxib	14	-14	Suporte	Alta



Fig. 2 - SSJ à nevirapina num doente VIH positivo. Característico envolvimento de toda a extensão da semimucosa labial superior e inferior.

estando pelo menos duas áreas mucosas envolvidas em 31 doentes (82%). A presença de lesões na mucosa genital associou-se de forma estatisticamente significativa a maior taxa de mortalidade ($p=0,038$, *Teste exacto de Fisher*).

Praticamente todos os doentes referiram dor cutânea, ardor ocular e odinofagia e 53% apresentavam temperaturas febris ($>38^{\circ}\text{C}$) à data do internamento, havendo correlação estatística ente a febre e uma maior percentagem de superfície cutânea descolada ($p=0,035$, *Teste Mann-Whitney*), contudo sem correlação estatística com maior mortalidade. Particularmente nestes doentes a hipertermia manteve-se de forma prolongada durante as fases de bolhas e erosões cutâneas extensas, sem associação a outros parâmetros clínicos ou laboratoriais compatíveis com infecção secundária.

Em relação aos **exames complementares de diagnóstico** realizados à data da hospitalização ou ao longo do curso da reacção, destacamos neutropenia em 2 doentes, citólise hepática em 4, elevação da creatininemia e azotemia em 4, hipomagnesiemia em 3 e hipoalbuminemia em 6; resultados sem relevância estatística quanto ao prognóstico final. Dezassete doentes realizaram hemoculturas, 11 negativas, 1 contaminada e 5 com identificação de microrganismo (*Staphylococcus aureus* em 3 doentes, *Staphylococcus epidermidis* num doente e *Pseudomonas aeruginosa* noutra). Nas uroculturas realizadas em 24 doentes, foi identificado um microrganismo em apenas 6 doentes (*Escherichia coli* em 5 doentes e *Klebsiella pneumo-*

niae num doente). O isolamento de microrganismos nas hemoculturas e a presença de acidose metabólica relacionou-se com maior mortalidade ($p=0,003$, *Teste exacto de Fisher*). A radiografia torácica realizada em 30 doentes evidenciou infecção respiratória em 4 doentes.

Em 3 doentes não conseguimos apurar a **causa desencadeante provável**, por não haver história aparente de toma de qualquer fármaco nos últimos três meses, nem dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de etiologia infecciosa. Dos 26 casos de SSJ, 21 (80.77%) foram atribuídos a fármacos e 4 (15.38%) a infecção; dos 4 casos de sobreposição SSJ-NET, 3 (75%) foram atribuídos a fármacos, assim como 7 dos 8 casos de NET (87.5%).

Dos 31 casos (81.6%) que tiveram como desencadeante provável um **fármaco**, foi identificado como altamente provável o alopurinol em 11 (28,9%), um antibiótico em 7 (18,4%), um anticonvulsivante em 6 (15,8%) e um anti-inflamatório não esteróide (AINE) em 3 (7,9%) (Tabela 3).

Dos 11 casos associados ao alopurinol, 3 foram de NET e 1 de síndrome de sobreposição SJS/NET, tendo falecido 2 dos 11 (18.2%), taxa superior à média geral do grupo. Dos antibióticos, os beta-lactâmicos foram responsáveis por 4 casos (10.5%), seguidos das sulfonamidas, macrólidos e quinolonas, cada qual com um caso. A fenitoína foi o anticonvulsivante mais imputado ($n=3$), seguida da carbamazepina ($n=2$) e lamotrigina ($n=1$), encontrando-se também entre os anticonvulsivantes 1 caso de SSJ com desfecho fatal e 1 caso de SJS/NET. Dos AINE, o etorocoxib foi responsabilizado em 2 casos (5.3%) e a nimesulide num caso (2.6%), todos com padrão de SJS.

O **intervalo entre a administração do fármaco suspeito e o início da doença** foi, em média, 16,55 dias ($\pm 12,56$), variando entre 1 dia (como num caso de reintrodução involuntária de alopurinol numa paciente que tinha sofrido um SJS a este fármaco vários anos antes) e 60 dias. O **intervalo médio entre o início da doença e a suspensão do fármaco suspeito** foi, em média, 1,1 dias ($\pm 7,2$), variando entre 21 e 8 dias (valores negativos nos casos em que o fármaco foi suspenso antes do início da doença, como num caso de SSJ atribuído à amoxicilina usada por 5 dias no pós-operatório de cirurgia ocular e em que 2 dias depois da suspensão do fármaco surgiram as primeiras lesões cutâneas, -2), sendo de referir que o maior número de dias entre o início da doença e a suspensão do fármaco não teve associação estatisticamente significativa com a maior gravidade da reacção.

Artigo Original

Tabela 3 - Fármacos desencadeantes

FÁRMACOS (total 31 - 81.6%)	Nº absoluto de casos	% (grupo de fármacos=31)	% (total=38)
Alopurinol	11	36	28,9
Antibióticos	7	23	18.4
Beta-lactâmicos	4	13	10.5
Sulfonamidas	1	3.2	2.6
Macrólidos	1	3.2	2.6
Fluorquinolonas	1	3.2	2.6
Anticonvulsivantes	6	19	15.8
Fenitoína	3	10	7.9
Carbamazepina	2	6.4	5.3
Lamotrigina	1	3.2	2.6
AINE	3	10	7.9
Etoricoxib	2	6.4	5.3
Nimesulide	1	3.2	2.6
Nevirapina	1	3.2	2.6
Paracetamol + codeína	1	3.2	2.6
Trastuzumab	1	3.2	2.6
Sulfassalazina	1	3.2	2.6

Quatro casos de SSJ foram relacionados com patologia infecciosa aguda do aparelho respiratório, diagnóstico baseado na clínica e achados laboratoriais e imagiológicos, embora sem agente etiológico identificável. Em nenhum destes casos havia história de introdução recente de fármaco nos 3 meses precedentes.

Relativamente às **co-morbilidades**, 6 dos doentes tinham diabetes *mellitus*, em 7 coexistia patologia que condicionava imunossupressão (3 pacientes sob corticoterapia sistémica de longa duração, 1 sob ciclofosfamida, 2 sob quimioterapia – fludarabina em doente com linfoma não-Hodgkin e trastuzumab em doente com neoplasia da mama – e 1 com infecção pelo VIH sem critérios de SIDA. Seis pacientes sofriam de neoplasia (2 com linfoma não Hodgkin, 2 com neoplasia cerebral, 1 com neoplasia renal e 1 com neoplasia da mama). Observámos uma maior taxa de mortalidade nos doentes com imunossupressão (42,9%) comparativamente ao grupo total de doentes.

As medidas gerais de **tratamento** foram: cuidados diários ou bidiários das lesões das mucosas, particularmente da mucosa ocular sob orientação do Serviço de Oftalmologia dos HUC, banhos ou pachos com soluções salinas ou anti-sépticas muito suaves e medidas de suporte geral, como hidratação oral e/ou ev, correcção de desequilíbrios hidroelectrolíticos, tratamento da dor por vezes recorrendo a opiáceos, inibidores da bomba de prótons para evitar úlceras de stress, avaliação e tratamento de eventuais sinais de infecção secundária. Ainda, 31 doentes foram submetidos a corticoterapia sistémica, na sua maioria em bólus e.v. de 500mg de metilprednisolona, 2 ou 3 dias seguidos, e em 2 pacientes foi associada a IGIV, 2g/kg distribuídos em 5 dias, e numa paciente cujo processo inicial de NET foi seguido noutro Hospital a IGIV foi utilizada de forma isolada. Em 4 doentes foi efectuado apenas tratamento médico de suporte. Não encontramos relação estatisticamente significativa entre a maior mortalidade e o tratamento com corticóides sistémicos nem com o tratamento médico de suporte em exclusivo, mas no grupo de 3 doentes que recebeu IGIV, à partida um grupo de doentes mais graves, com elevada percentagem de superfície corporal envolvida por descolamentos bolhosos, encontramos uma taxa de mortalidade significativamente superior ($p=0,04$, *Teste exacto de Fisher*).

Quanto a sequelas, as mais frequentes foram alterações discretas da pigmentação cutânea (hipo ou hiperpigmentação), em cerca de um terço dos casos. Salientamos o caso de uma doente que desenvolveu sinéquias oculares e vaginais significativas, com necessidade de correcção cirúrgica posterior, numa doente com NET de causa desconhecida, tratada inicialmente num Hospital de Londres e posteriormente transferida para o nosso Serviço.

DISCUSSÃO

A SSJ e NET são patologias raras com incidência estimada entre 1 a 3 casos por milhão de habitantes por ano na população geral¹², estando os nossos 38 casos em 10 anos, para uma população de referência de pouco mais de um milhão, dentro do esperado. É contudo difícil de calcular um valor exacto já que, ocasionalmente, alguns casos são orientados para a unidade de queimados do nosso hospital e, por outro lado, recebemos pacientes de fora da zona de influência dos HUC.

Afectam cerca de duas vezes mais mulheres que homens^{12,13}, como se verificou ainda de forma mais di-

vergente no nosso estudo, em que a relação feminino/masculino foi de 2,5. Está referida maior incidência nos doentes com infecção VIH, sendo três vezes superior num estudo alemão de 1993¹⁴, mas entre nós apenas um doente era portador da infecção VIH.

A diferenciação entre SSJ e eritema polimorfo maior tem sido algo controversa na literatura, com alguns a sugerir tratar-se da mesma entidade, enquanto outros associam o SSJ com a maior gravidade do envolvimento mucoso. De modo a podermos comparar os dados do nosso estudo com os da literatura, na revisão dos 44 doentes (o nº total obtido pelos códigos do ICD-9-CM) usamos a definição mais amplamente aceite que se baseia no padrão e distribuição das lesões cutâneas, ao invés da gravidade e extensão do envolvimento das mucosas^{10,11,14} (Tabela 1). Todos os nossos doentes apresentavam envolvimento mucoso, com 82% a apresentarem pelo menos duas áreas mucosas lesadas, o que está de acordo com os dados da literatura¹⁵.

A exposição a fármacos, um sistema imune alterado/disfuncional e uma susceptibilidade genética são factores predisponentes para o desenvolvimento destas toxidermias graves. Num estudo multinacional (EuroSCAR) com mais de 370 indivíduos, foi avaliado o risco de diferentes fármacos induzirem estas patologias¹⁶. Confirmaram o risco para alguns fármacos bem conhecidos como o alopurinol, sulfonamidas, vários anti-epilépticos e AINE, e encontraram um risco elevado para fármacos mais recentes no mercado, como a nevirapina e lamotrigina (fármacos responsáveis em dois dos nossos doentes). Neste estudo o alopurinol foi responsável por 28,9% dos casos, seguido dos antibióticos, anticonvulsivantes e AINE, à semelhança de inúmeros estudos publicados¹⁶⁻¹⁸. Em concordância com os resultados do presente trabalho, o alopurinol tem sido causa frequente e crescente de reacções adversas graves, incluindo DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*)¹⁹, SJS e NET [20], um fenómeno que poderá representar um aumento da população exposta ou o uso de doses maiores²⁰. Num estudo semelhante conduzido no Hospital de Santo António no Porto, entre Janeiro de 1999 e Setembro de 2009, este fármaco representou apenas 7% dos casos atribuídos a fármacos²¹ (Tabela 4).

O intervalo médio entre a administração do fármaco e o início da doença foi de 16,55 dias. Dados da literatura descrevem intervalos semelhantes¹⁶, com o maior risco de desenvolver SSJ/NET nos dois primeiros meses de qualquer tratamento¹⁷. A precocidade com que o fármaco é suspenso é considerado um dos principais factores que contribui para um melhor prognóstico,

Tabela 4 - Comparação de resultados com estudo semelhante que decorreu no Hospital Santo António, durante 1999 e 2009, com um total de 31 doentes

	%	HUC	Hosp Sto António A Oliveira e col, Trabalhos SPDV
Sexo	Masculino	28,9	41,9
	Feminino	71,1	58,1
Diagnóstico	SSJ	68	48,4
	SSJ-NET	11	29
	NET	21	22,6
Fármaco	Total	81,6	90
	Alopurinol	28,9	7
	Antibiótico	18,4	42
	Anticonvulsivante	15,8	13
	AINE	7,9	19
Mortalidade	SSJ	8,3	0
	NET	37,5	28,6

mas tal não se verificou neste estudo em que o fármaco suspeito foi suspenso em média ao fim de 1,1 dias mas com um desvio padrão considerável (7,2 dias). Nalguns casos, demorou-se 8 dias a suspender o(s) fármaco(s) suspeito(s), traduzindo o atraso no diagnóstico desta reacção adversa grave um conhecimento mais limitado desta patologia fora do meio dermatológico.

O uso de corticóides sistémicos permanece controverso. Alguns são da opinião que podem comprometer desfavoravelmente o prognóstico por poderem favorecer infecções²². Contudo, dados recentes publicados pelo estudo EuroSCAR não reflectem uma maior mortalidade nos doentes tratados com corticóides, mostrando até um possível benefício^{16,22}. O seu uso em bólus apenas na fase inicial terá certamente pouco impacto nas complicações infecciosas que surgem habitualmente numa fase mais tardia ou na cicatrização das lesões.

As taxas de mortalidade referidas na literatura são próximas de 5% no SSJ e entre 30 a 50% na NET^{17,22-24}. Entre nós a taxa de mortalidade foi ligeiramente superior a estes valores e, em particular superior aos casos de SJS e NET do Hospital de São João²¹ (Tabela 4). Tal dado poderá ser devido à elevada percentagem de pacientes com co-morbilidades graves (28,9%).

Artigo Original

As sequelas cutâneas com xerose e sensibilidade cutânea persistente, cicatrizes e alterações da pigmentação são frequentes e habitualmente bem toleradas. Ao contrário, as sequelas das mucosas, nomeadamente sinéquias na mucosa ocular com simbléfaro e redução da fenda palpebral, sinéquias bulbo-palpebrais ou situações de distriquia, muitas vezes com dano da córnea, podem obrigar a cirurgia oftalmológica correctora. Entre os nossos pacientes destacamos uma doente jovem com NET, na qual ocorreram sequelas significativas, com sinéquias oculares e vaginais que obrigaram à correcção cirúrgica posterior, a mesma paciente que na fase inicial do processo foi seguida em Hospital fora do país. Entre os nossos pacientes seguidos desde o início em conjunto com o Serviço de Oftalmologia não temos observado sequelas oculares significativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolyses are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol*. 2000;119(1):225-30.
2. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1209-15.
3. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):505-10.
4. M Gonçalves, MM Canelas, JC Cardoso. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas principais reacções de hipersensibilidade medicamentosa. *Trab Soc Port Derm Vener*. 2009;67(3):385-07.
5. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-50.
6. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*. 2010;59(4):325-32.
7. de Araujo E, Dessirier V, Laprée G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, et al. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):107-12.
8. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockage of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129(1):92-6.
10. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):28S-30S.
11. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*. 1995;131(5):539-43.
12. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(4):419-36.
13. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):131-8.
14. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS in Germany. *Arch Dermatol*. 1993;129(8):1059-63.
15. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):181-200.
16. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
17. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(3):238-40.
18. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiological study from West Germany. *Arch Dermatol*. 1991;127(6):839-42.
19. F Santiago, M Gonçalves, R Vieira, S Coelho, A Figueiredo. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Derma-*

- titis. 2010;62(1): 47-53.
20. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A. Allopurinol 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.
 21. A Oliveira, D Oliveira, E Gomes, M Sanches, M Selores. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica – revisão de 10 anos. Livro de Resumos Reunião Primavera SPDV. 2010.
 22. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatment 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.
 23. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160-5.
 24. George SM, Harrison DA, Welch CA, Nolan KM, Friedmann PS. Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2008;12:Suppl 1:S1.



Bayer HealthCare
Divisão INTENDIS



Advantan®

Aceponato de metilprednisolona



A Força Tranquila

L.PT.INT.05.2011.00045

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, neurodermatite), eczema seborreico intensamente inflamado. Advantan, Solução: Tratamento de dermatoses inflamatórias e pruriginosas do couro cabeludo, por exemplo, dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermatite), 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 da pele. 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 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 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 sífilicos na área a tratar; doenças virais (por exemplo: varicela, herpes zoster), rosácea, 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 cetostearyllico (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 tópicas 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 acneiformes da pele e efeitos sistémicos devido a absorção do corticóide); Emulsão (poderá ocorrer esfoliação 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 Sujeitos 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.

MELANOMA MALIGNO ASSOCIADO A NEVO MELANOCÍTICO

Joana Gomes¹, Joana Parente², Lurdes Ferreira³, Isabel Viana³, Esmeralda Vale⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga

²Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia, Hospital de Santarém, EPE

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology; Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head Dermatology and Venereology Department; Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

RESUMO – Objectivo: Determinar a frequência da associação de melanoma maligno com nevo melanocítico e avaliar diferenças clínicas e histopatológicas entre melanomas malignos associados a nevo (MAN) e melanomas de novo (MN).

Material e Métodos: Revisão retrospectiva dos casos de melanoma cutâneo diagnosticados e tratados no período de 2001 a 2009 no Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa.

Resultados: Foram incluídos no estudo um total de 397 melanomas, 52,6% do sexo feminino e 47,4% do masculino. Destes melanomas apenas 9,3% estavam histologicamente associados a nevo melanocítico, havendo um predomínio discreto de casos no sexo feminino (54%, $p=0,033$). Verificamos que no grupo dos MAN a média de idades foi ligeiramente inferior (56,5vs59,3 anos, $p=0,577$). O tronco foi a localização preferencial de todos os melanomas (42,1%, $p=0,005$). Histologicamente o subtipo mais frequentemente associado a nevo foi o melanoma de extensão superficial. Os MAN eram menos espessos (1,42 vs 2,13 mm nos MN, $p=0,030$), sobretudo no sexo feminino (0,99mm, $p=0,031$). O índice de Breslow e a ulceração correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização e com a mortalidade.

Conclusões: A maioria dos melanomas surge de novo. No nosso estudo, os MAN eram mais frequentes no sexo feminino, em idades mais jovens, localizavam-se sobretudo no tronco e estavam associados a uma espessura menor e ao subtipo histológico de extensão superficial.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Nevo Melanocítico.

MALIGNANT MELANOMA ASSOCIATED WITH NEVUS

ABSTRACT – Objectives: To determine clinical and histopathological differences between melanoma associated with nevus (MAN) and de novo melanoma (MN).

Methods: Retrospective study of all cases of cutaneous melanoma diagnosed between 2001 and 2009 in Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa.

Results: Of the 397 melanomas included, 52.6% were of feminine sex and 47.4% of the masculine. Of these melanomas only 9.3% were histologically associated with nevus, with discrete predominance of cases in the feminine sex (54%, $p=0,033$). In the group of the MAN the average of ages was slightly inferior (56,5 vs 59,3 years, $p=0,577$). The trunk was the preferential localization of all the melanomas (42.1%, $p=0,005$). Histologically the superficial spreading subtype was more frequently associated with MAN. The MAN were thinner than the MN (1,42 versus 2,13 mm, $p=0,030$), specially in the feminine sex (0,99mm, $p=0,031$). The Breslow tumor thickness and the presence of ulceration had a significant statistical correlation with the metastatic spread and the mortality by melanoma.

Conclusions: The majority of the melanomas seem to arise de novo. In our study, factors that were significantly associated with MAN include feminine sex, trunk location, younger age, inferior Breslow thickness and superficial spreading subtype.

KEY-WORDS – Melanoma; Nevus; Pigmented.

Artigo Original

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

Correspondência:

Dr.^a Joana Maria Botelho Gomes

Serviço de Dermatologia

Hospital de Braga

Apartado 2242

4700 – 308 Braga

Tel.: 00351 253209022

Fax: 00351 253613334

E-mail: gbmjoana@yahoo.com

INTRODUÇÃO

Na maioria dos casos o melanoma maligno surge *de novo*, no entanto existem evidências quer clínicas, quer histopatológicas, que comprovam que pode surgir a partir de um nevo melanocítico pré-existente. De acordo com dados da história clínica, a frequência desta associação varia entre 18 a 85% conforme a diferentes séries descritas na literatura^{1,2}. Segundo dados histológicos este valor é menor³, traduzindo as dificuldades que este diagnóstico pode levantar.

Actualmente, estima-se que o risco de transformação de um nevo melanocítico em melanoma seja extremamente baixo¹.

OBJECTIVOS

Com o nosso estudo pretendemos determinar com que frequência pode um melanoma maligno estar associado a nevo melanocítico, bem como as diferenças clínicas e histopatológicas entre melanomas associados a nevo melanocítico (MAN) e melanomas *de novo* (MN).

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, comparativo, baseado na revisão dos processos clínicos e lâminas histológicas dos doentes com diagnóstico de melanoma maligno cutâneo, diagnosticados e tratados no Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa (CDMC), no

período compreendido entre 2001 e 2009. Foram excluídos os casos em que o diagnóstico histológico foi realizado no CDMC mas o doente pertencia a outra Instituição.

Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: idade, sexo, data da primeira consulta, diagnóstico clínico, localização anatómica, exames complementares de diagnóstico (incluindo biópsia de gânglio sentinela e estadiamento), tratamentos realizados e evolução clínica. Procedeu-se também à revisão histológica de todos os casos, onde se avaliou: subtipo histológico de melanoma, índice de Breslow, nível de Clark, presença de ulceração e regressão e associação a nevo melanocítico. Quando estava presente um nevo melanocítico, avaliou-se o tipo de nevo (congénito/adquirido, displásico/comum), relação do nevo com o melanoma (centro/periferia), bem como a origem do melanoma no nevo (junção/derme).

Para definição de melanoma associado a nevo melanocítico (MAN) foram usados apenas critérios histológicos.

Foi efectuada análise estatística descritiva e inferencial com recurso ao software SPSS versão 17.0. Considerou-se um nível de significância de 5% e os dados foram expressos em média \pm desvio padrão.

RESULTADOS

1. Dados epidemiológicos

Foram incluídos no estudo 397 doentes com o diagnóstico de melanoma maligno cutâneo. Apenas 9,3% (n=37) estavam histologicamente associados a nevo melanocítico.

Ao longo dos anos observou-se uma tendência para o aumento do número total de casos de melanoma diagnosticados, embora com uma diminuição em 2006 ($n=34$), atingindo o seu máximo em 2008 com 59 novos casos (Fig. 1). Verificaram-se pequenas oscilações na percentagem de casos de MAN, mas sem significado estatístico.

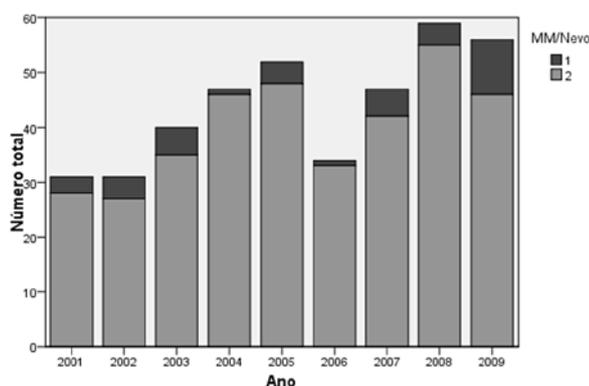


Fig. 1 - Incidência ao longo dos anos. 1 - MAN; 2 - MN.

Dos 397 doentes estudados, 209 (52,6%) pertenciam ao sexo feminino e 188 (47,4%) ao masculino. Apesar de se ter verificado um predomínio do sexo feminino nos dois grupos (Tabela 1), a percentagem de casos do sexo feminino foi ligeiramente superior do grupo de MAN (54,1%) relativamente ao grupo de MN (52,5%) e esta diferença tinha significado estatístico ($p=0,033$).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de melanoma por sexo

	Feminino	Masculino	Ratio (F/M)
Total	209 (52,6%)	188 (47,4%)	1.1:1
MN	189 (52,5%)	171 (47,5%)	1.1:1
MAN	20 (54,1%)	17 (45,9%)	1.2:1

A idade média de todos os casos na data de diagnóstico foi de $59,01 \pm 16,66$ anos, variando entre os 19 e os 97 anos (Fig. 2). No sexo feminino a idade média era ligeiramente inferior ($56,74 \pm 17,07$ anos), mas sem significado estatístico ($p=0,08$).

No grupo dos MAN a idade média era inferior em relação ao grupo dos MN ($56,54 \pm 15,54$ anos vs

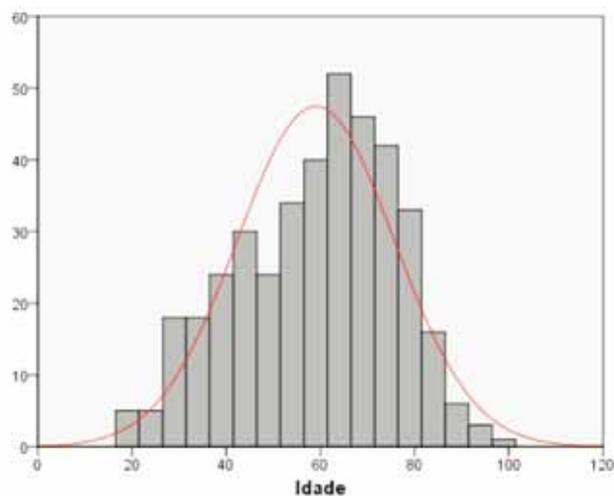


Fig. 2 - Distribuição etária geral.

$59,26 \pm 16,77$ anos) e esta diferença era mais significativa no sexo feminino (Tabela 2 e Tabela 3).

Tabela 2 - Idade média

	Máximo	Mínimo	Média
Total	97	19	$59,01 \pm 16,663$
MN	97	19	$59,26 \pm 16,773$
MAN	83	21	$56,54 \pm 15,541$

Tabela 3 - Idade média por sexos

FEMININO	Máximo	Mínimo	Média
Total	97	19	$56,74 \pm 17,069$
MN	97	19	$57,14 \pm 17,100$
MAN	77	21	$52,95 \pm 16,725$
MASCULINO	Máximo	Mínimo	Média
Total	94	20	$61,53 \pm 15,867$
MN	94	20	$61,60 \pm 16,133$
MAN	83	33	$60,76 \pm 13,274$

2. Localização Anatômica

A localização anatômica foi dividida em quatro segmentos principais: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores.

Artigo Original

O tronco representou a localização mais frequente nos dois grupos de melanoma (Tabela 4), de salientar que no grupo dos MAN esta percentagem era superior (64,9% nos MAN vs 39,7% nos MN) e esta diferença tinha significado estatístico ($p=0,005$).

Tabela 4 - Distribuição dos casos de melanoma por localização anatómica

	Total	MN	MAN
Cabeça e Pescoço	78 (19,7%)	77 (21,4%)	1 (2,7%)
Tronco	167 (42,1%)	143 (39,7%)	24 (64,9%)
MS	51 (12,8%)	45 (12,5%)	6 (16,2%)
MI	101 (25,4%)	95 (26,4%)	6 (16,2%)

Nos MN os membros inferiores foram a principal localização no sexo feminino ($p=0,009$), mas nos MAN o tronco permaneceu a localização mais frequente nos dois sexos (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição por localização anatómica por sexo

FEMININO	Total	MN	MAN
Cabeça e Pescoço	39 (18,6%)	39 (20,6%)	0
Tronco	71 (34%)	60 (31,7%)	11 (55%)
MS	25 (12%)	20 (10,6%)	5 (25%)
MI	74 (35,4%)	70 (37,1%)	4 (20%)
MASCULINO	Total	MN	MAN
Cabeça e Pescoço	39 (20,7%)	38 (22,3%)	1 (5,9%)
Tronco	96 (51,1%)	83 (48,5%)	13 (76,5%)
MS	26 (13,8%)	25 (14,6%)	1 (5,9%)
MI	27 (14,4%)	25 (14,6%)	2 (11,7%)

3. Dados histológicos

3.1 Subtipo histológico

O melanoma de extensão superficial foi o principal subtipo histológico nos dois grupos de melanoma, seguido do melanoma nodular nos MN e da variante de

células claras nos MAN. Nos MAN não se registaram tantas variantes histológicas como nos MN (Tabela 6).

Tabela 6 - Subtipo histológico

	MN	MAN
Ext. superficial	295	32
Nodular	28	1
Polipoide	16	0
Células claras	2	4
Desmoplásico	5	0
Nevoide	3	0
Dif. cartilaginea	2	0
Acrolentiginoso	4	0
Spitzoide	2	0
Verrucoso	1	0
Amelanótico	2	0

3.2 Espessura

Verificamos que a grande maioria dos melanomas tinha menos de 1 mm de espessura (Tabela 7), sobretudo nos MAN (72,9% vs 65,9% dos casos dos MN). A média do índice de Breslow foi significativamente mais baixa no grupo dos MAN, com 1,42mm relativamente a 2,13mm nos MN (Tabela 8); esta diferença tinha significado estatístico ($p=0,03$).

Na generalidade os melanomas eram menos espessos no sexo feminino ($p=0,031$) (Tabela 9), sobretudo nos MAN com um índice de *Breslow* médio de 0,99mm relativamente a 1,89mm no sexo masculino (Tabela 10); esta diferença também tinha significado estatístico ($p=0,001$).

3.3 Ulceração

Apenas dois casos de MAN estavam ulcerados (5,4%), relativamente a 45 casos dos MN (12,5%).

3.4 Características histológicas dos melanomas associados a nevo melanocítico

3.4.1 Origem

Verificamos que a grande maioria dos MAN (97,3%) tinham origem no componente juncional do nevo melanocítico (Fig. 3). Apenas um caso teve origem no componente dérmico do nevo. O que está de acordo

Tabela 7 - Espessura

	In situ	<1 mm	1-1,9 mm	2-3,9 mm	>4 mm
Total	129 (33%)	131 (33,5%)	44 (11,2%)	46 (11,8%)	41 (0,5%)
MN *	118 (33,3%)	115 (32,5%)	38 (10,8%)	43 (12,1%)	40 (11,3%)
MAN	11 (29,7%)	16 (43,2%)	6 (16,2%)	3 (8,1%)	1 (2,7%)

MAN: 72,9%

MN: 65,8%

*Nota: Não foi possível determinar a espessura em 6 lesões

Tabela 8 - Espessura média

	Média (mm)	Máxima (mm)
Total	2,06	22
MN	2,13	22
MAN	1,42	7,6

Nota: Foram excluídos os melanomas *in situ*

com os dados da literatura, já que os melanomas com origem no componente dérmico de um nevo são uma raridade e geralmente têm origem em nevos congénitos, como verificámos no nosso caso.

3.4.2 Características histológicas do nevo melanocítico

Em 43,2% dos casos (n=16), estavam presentes características histológicas de nevo congénito (Fig. 4). Os restantes 56,8% eram nevos adquiridos.

Quando correlacionamos estes dados com dados clínicos, verificamos que os melanomas associados a nevos congénitos estavam localizados principalmente no tronco (n=13), ocorriam sobretudo no sexo masculino (6 F:10 M) e tinham um índice de Breslow médio superior em relação aos nevos adquiridos (1,89mm vs 1,05mm). Já os nevos adquiridos eram mais frequentes no sexo feminino (14 F:7 M).

Tabela 9 - Distribuição dos melanomas por espessura por sexos

FEMININO	In situ	<1 mm	1-1,9 mm	2-3,9 mm	>4 mm
Total	70 (33,8%)	76 (36,7%)	23 (11,1%)	25 (12,1%)	13 (6,3%)
MN	64 (34,2%)	67 (35,8%)	19 (10,2%)	24 (12,8%)	13 (7%)
MAN	6 (30%)	9 (45%)	4 (20%)	1 (5%)	0

MAN: 75%

MN: 70%

MASCULINO	In situ	<1 mm	1-1,9 mm	2-3,9 mm	>4 mm
Total	59 (32,1%)	55 (29,9%)	21 (11,4%)	21 (11,4%)	28 (15,2%)
MN	54 (32,3%)	48 (28,7%)	19 (11,4%)	19 (11,4%)	27 (16,2%)
MAN	5 (29,4%)	7 (41,1%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)

MAN: 70,5%

MN: 61%

Artigo Original

Tabela 10 - Média da espessura por sexos

FEMININO	Média (mm)	Máxima (mm)
Total	1,65	13
MN	1,72	13
MAN	0,99	2,75
MASCULINO	Média (mm)	Máxima (mm)
Total	2,51	22
MN	2,58	22
MAN	1,89	7,6

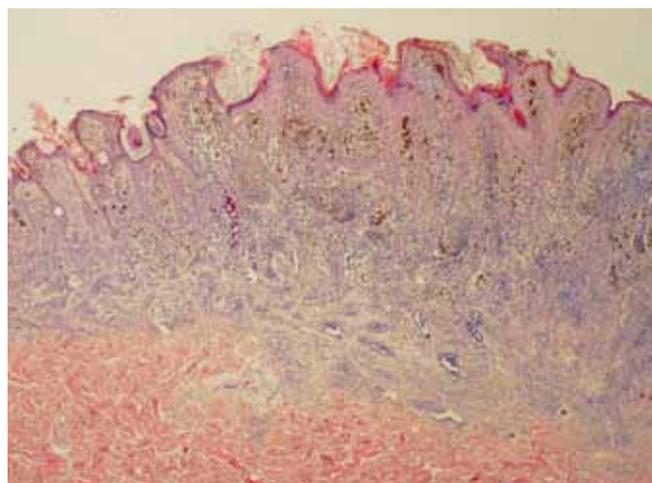


Fig. 3 - Melanoma maligno associado a nevo melanocítico com origem no componente juncional do nevo.

Em apenas um caso estavam presentes características histológicas de nevo displásico.

3.4.3 Localização relativa do melanoma no nevo melanocítico

Na nossa série, em 51,4% dos casos (n=19) o melanoma tinha origem na periferia do nevo e não no centro (Fig. 5).

4. Estadiamento

Não registamos diferenças com significado estatístico no estadiamento entre os dois grupos de melanoma ($p=0,388$). A maioria dos casos encontrava-se nos estadios 0 e I (Tabela 11). Na altura do diagnóstico, não se verificou nenhum caso de estadio IV no grupo dos MAN.

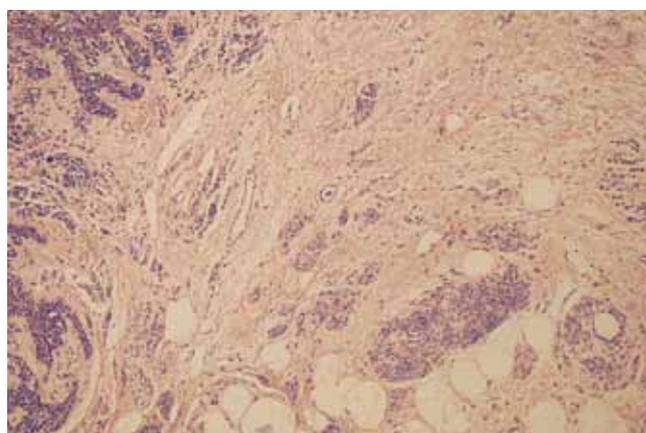


Fig. 4 - Exemplo de melanoma maligno associado a nevo melanocítico com características histológicas de nevo congénito; em que se observam ninhos de melanócitos a rodear estruturas profundas como vasos e anexos.

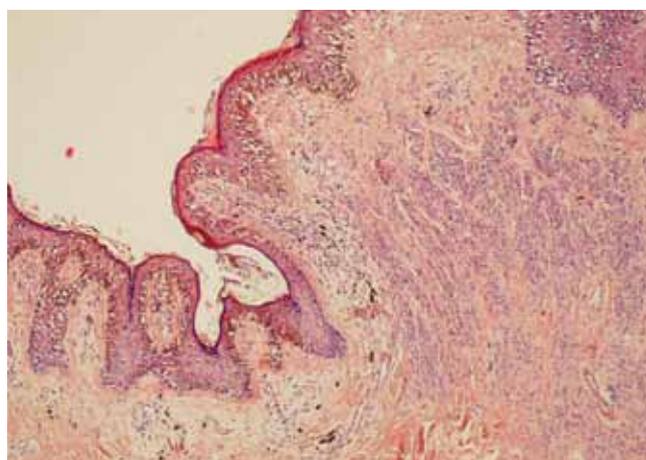


Fig. 5 - Melanoma maligno com origem na periferia de um nevo melanocítico.

5. Follow up

No grupo dos MAN registou-se um menor número de eventos desfavoráveis como recidiva local, metastização ou morte (Tabela 12).

Em 33 doentes ocorreu metastização, correspondendo apenas um caso a MAN (Tabela 13). Apesar da metastização ter sido mais frequente no sexo masculino (F:M = 1:1,54), em idades mais avançadas (idade média de $69,96 \pm 11,19$ anos) e em melanomas localizados sobretudo no tronco (57,6% dos casos), apenas o índice de Breslow superior a 1 mm e a presença de ulceração se correlacionaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização ($p < 0,001$).

Tabela 11 - Estadiamento

Estadiamento	MAN	MN
0	11 (30,5%)	118 (33,2%)
IA	16 (44,4%)	117 (33%)
IB	4 (11,1%)	35 (9,9%)
IIA	1 (2,8%)	22 (6,2%)
IIB	0	20 (5,6%)
IIC	0	13 (3,7%)
IIIA	2 (5,6%)	5 (1,4%)
IIIB	1 (2,8%)	9 (2,5%)
IIIC	1 (2,8%)	7 (2%)
IV	0	9 (2,5%)

Tabela 12 - Follow-up

	MAN	MN
Recidiva Local	24 (6,7%)	0
GG sentinela +	25 (6,9%)	4 (10,8%)
Metastização	32 (8,9%)	1 (2,7%)
Morte	28 (7,8%)	2 (5,4%)

Tabela 13 - Metastização

	Sim (n=33)	Não (n=311)	P valor
F : M	1 : 1,54	1,25 : 1	0,075
Idade média (anos)	69,96 ± 11,19	55,12 ± 16,96	0,060
Localização	Tronco = 57,6%	Tronco	0,241
Breslow médio (mm)	4,56	1,55	< 0,001
Ulceração	54,5% (n=18)	6,4% (n=20)	< 0,001
MAN	3% (n=1)	97% (n=36)	0,192

DISCUSSÃO

Na maioria dos casos o melanoma maligno surge de novo. Na nossa série apenas 9,3% dos casos estavam associados a nevo melanocítico. Apesar de ser uma pequena percentagem, está de acordo com os dados da maioria da literatura que são tão variáveis como 4,7% a 50% dos casos³.

No nosso estudo, apenas usamos critérios histológicos para definição de melanoma associado a nevo melanocítico, o que segundo alguns autores poderá ser uma limitação já que poderá apenas identificar fases mais precoces de melanoma e deixar de fora melanomas mais invasivos em que é totalmente impossível distinguir um melanoma associado a nevo de um melanoma de novo². No entanto, tendo em conta ser um estudo retrospectivo não era possível ter estes dados da história clínica em todos os processos clínicos.

Segundo alguns autores a percentagem de casos de melanoma associados a nevo através de dados da história clínica é superior aos dos dados histológicos, variando de 18% a 85%.^{1,2} Contudo, para outros autores esta associação não pode ser estabelecida pela história clínica de forma fiável⁴. Estes intervalos tão variáveis parecem reflectir os diversos problemas que se levantam neste diagnóstico.

Na nossa série os melanomas associados a nevo eram mais frequentes no sexo feminino (54,1%), localizavam-se sobretudo no tronco (64,9%), ocorriam em idades mais jovens (56,54 vs 59,01 anos), sobretudo no sexo feminino (F 52,95 vs M 60,76 anos). Os melanomas associados a nevo eram também menos espessos do que os melanomas de novo (1,42 MAN vs 2,13mm MN), mais uma vez sobretudo no sexo feminino (F 0,99mm vs M 1,89mm). No entanto, apenas o sexo feminino, a localização no tronco e a menor

espessura tinham uma associação estatisticamente significativa com MAN.

Verificamos também uma menor percentagem de eventos desfavoráveis, como ocorrência de metastização ou morte, no grupo dos MAN, o que nos parece estar relacionado com a menor espessura dos MAN, bem como com a menor percentagem de casos ulcerados e não com a origem do melanoma em nevo ou de

Artigo Original

novo; já que, de forma concordante com a literatura, observamos uma relação estatisticamente significativa entre o risco de metastização e mortalidade e o índice de *Breslow* e a presença de ulceração.

O melanoma maligno pode desenvolver-se a partir de um nevo melanocítico através de dois padrões *major*. De longe, o mais frequente é o melanoma com origem no componente juncional do nevo. Os dados da nossa série estão de acordo com a literatura, já que em apenas um caso o melanoma teve origem no componente dérmico do nevo. Este padrão é extremamente raro e parece ocorrer sobretudo em grandes nevos congénitos³.

Apesar de qualquer tipo de nevo melanocítico poder estar associado a melanoma, tem-se prestado muita atenção aos nevos displásicos como precursores ou factores de risco de melanoma. Actualmente, estima-se que 2 a 8% da população em geral tenha nevos displásicos¹. No nosso estudo em apenas um dos casos de MAN estavam presentes características de nevo displásico, o que nos parece ser um valor baixo tendo em conta outras series em que este valor era de 43%¹. No entanto, temos que ter em conta o tamanho da nossa amostra e que essa reflecte apenas uma pequena área populacional.

Realçamos ainda que durante o período estudado, observou-se um aumento na incidência de melanoma cutâneo, estando em consonância com os dados epidemiológicos publicados mais recentemente, contudo a

maioria dos casos corresponde a estadios mais precoces, reflectindo a sua detecção cada vez mais precoce.

Em conclusão, ao nosso conhecimento, realizamos um estudo único em Portugal e verificamos que os nossos dados estão de acordo com a literatura internacional quando afirmamos que a maioria dos melanomas surge *de novo*. Reforçamos a necessidade de sensibilizar os doentes para prestar atenção não só a nevos melanocíticos que alteraram com o tempo, mas também a lesões pigmentadas novas. Por último, concluímos que o sexo feminino, a localização no tronco e idades mais jovens parecem estar relacionados com MAN.

BIBLIOGRAFIA

1. Benova C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 1620-4.
2. Weatherhead S, Haniffa M, Lawrence C. Melanomas arising from naevi de novo melanomas – does origin matter? *Brit J Dermatol*. 2007; 156: 72-6.
3. Massi G, Leboit P. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*. Springer; 2004.
4. Harley S, Walsh N. A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18(2): 137-41.

CANCRO CUTÂNEO NÃO-MELANOMA NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DOS HUC – REVISÃO DE 5 ANOS

Pedro Andrade¹, Maria Manuel Brites², Ricardo Vieira², Angelina Mariano³, José Pedro Reis³, Óscar Tellechea⁴, Américo Figueiredo⁵

¹Interno 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; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Professor of Dermatology and Venereology

⁵Director 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 – O cancro cutâneo não-melanoma (CCNM), designação conjunta para os carcinomas basocelulares (CBC) e espinhocelulares (CEC), é o tipo de neoplasia cutânea maligna mais frequente. Com vista à caracterização epidemiológica deste grupo de tumores, foi realizada uma análise retrospectiva dos doentes portadores de CCNM identificados por análise histológica de todas as biopsias cutâneas incisionais ou excisionais ao longo de 5 anos (2004-2008) num serviço de Dermatologia. Foram identificados 3075 CCNM, representando 88% do total de neoplasias malignas diagnosticadas no mesmo período (n=3493). Destes, 68,3% eram CBC. No seu conjunto, a população de CCNM era predominantemente constituída por indivíduos idosos e do sexo feminino, tendo sido observado um aumento consistente de frequência ao longo do período avaliado (5,25%/ano). A maioria dos CCNM (n=1443, 81,7%) foi identificada nas áreas de pele foto-exposta, representando 95,1% de todas as neoplasias malignas em áreas foto-expostas. O CCNM foi a neoplasia mais representativa na generalidade das áreas topográficas, à excepção do abdómen e da pélvis, representando, em particular, mais de 95% das neoplasias malignas da face, da região cervical e do couro cabeludo. O CBC foi o CCNM predominante em todas as localizações, à excepção dos membros inferiores e superiores, lábio inferior e da área genital, onde o CEC representou, respectivamente, 77,7%, 77,4%, 94,7% e 95,3% dos casos.

O CCNM, como neoplasia maligna cutânea mais frequente, deverá ser alvo de uma monitorização regular, com vista à determinação da sua dinâmica epidemiológica, da eficácia das medidas preventivas e adequação dos recursos de saúde.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias da Pele; Carcinoma Basocelular, Carcinoma Espinhocelular.

NON-MELANOMA SKIN CANCER IN A DEPARTMENT OF DERMATOLOGY – A 5-YEAR REVIEW

ABSTRACT – Non-melanoma skin cancer (NMSC), common designation for both basal cell carcinomas (BCC) and squamous cell carcinomas (SCC), is the most frequent malignant skin neoplasm. The authors have performed a retrospective analysis of all patients diagnosed with NMSC based on histopathologic analysis of all incisional or excisional skin biopsies performed between 2004 and 2008 in a Department of Dermatology. A total of 3075 NMSC were identified, representing 88% of all malignant skin neoplasms (n=3493) diagnosed in the same period. Of those, 68,3% were BCC. Most NMSC patients were female and over 60 years old. Of all NMSC, 81,7% (n=1443) were located in sun-exposed skin, and represented 95,1% of malignant skin neoplasms in sun-exposed skin. NMSC was the most frequent malignant skin neoplasm in most topographic locations, except for abdomen and pelvis – over 95% of all malignant skin neoplasms in the face, neck and scalp were NMSC. BCC was clearly predominant in all locations, except in

Artigo Original

upper and lower limbs, lower lip and genitals, where SCC represented respectively 77,7%, 77,4%, 94,7% and 95,3% of NMSC.

Being the most common skin cancer, NMSC should be under constant surveillance, in order to monitor its epidemiologic dynamics, the efficiency of preventive measures and the adaptation of the healthcare resources.

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

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

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

INTRODUÇÃO

As neoplasias cutâneas malignas representam um grupo muito heterogéneo de patologias com diferentes naturezas e prognósticos, que, no seu conjunto, ocupam uma grande fracção do tempo dispendido pela generalidade dos médicos dermatologistas na sua prática clínica. Ao mesmo tempo, são responsáveis pelo consumo de uma grande parte dos recursos técnicos disponíveis, na medida em que implicam terapêuticas cirúrgicas potencialmente complexas, abordagens médicas complementares e inserção em protocolos de vigilância regular.

O **carcinoma basocelular** (CBC) é a neoplasia maligna mais frequente nos indivíduos caucasianos, e, logicamente, a mais representativa de todas as neoplasias malignas cutâneas¹⁻⁵, detendo caracteristicamente um comportamento localmente invasivo. O **carcinoma espinhocelular** (CEC) é uma neoplasia maligna cutânea menos frequente, mas ainda assim muito comum, com um carácter mais agressivo e potencialmente fatal. Apesar da reconhecida frequência, as suas verdadeiras incidências revelam-se habitualmente de difícil avaliação e interpretação, por um lado devido à importante

variabilidade determinada pelo fototipo da população avaliada e pela sua localização geográfica (em relação com a latitude), e por outro devido à frequente desvalorização em termos de registo oncológico, em que são muitas vezes considerados conjuntamente como **cancro cutâneo não-melanoma (CCNM)**^{1,2,4}.

Apesar de serem entidades clínicas distintas, partilham factores de risco comuns, sendo que o mais relevante é a exposição a *radiação ultravioleta*, particularmente UVB^{2,6,7}. As alterações carcinogénicas induzidas pela radiação UV são cumulativas, traduzindo-se clinicamente após um período de latência de anos a várias décadas após a primeira exposição^{1,5,7}. Por motivos que ainda não são totalmente esclarecidos, o padrão de fotoexposição parece ser relevante no desenvolvimento de CCNM: o desenvolvimento de CEC está frequentemente associado a uma fotoexposição crónica de longa duração, mesmo que pouco intensa, ao passo que o CBC parece surgir preferencialmente associado a exposições UV intensas e intermitentes^{1,4,5}. Várias outras variáveis parecem potenciar os efeitos deletérios da exposição UV, sendo mais susceptíveis os indivíduos com fototipo baixo, que residem ou que permanecem temporariamente em áreas geográficas

de baixa latitude e/ou de altitude elevada, que se expõem frequentemente à radiação solar nas suas actividades profissionais ou de lazer desde idades jovens e não fazendo uso de vestuário protector¹. A exposição terapêutica ou cosmética a radiação ultravioleta artificial, a exposição a radiação ionizante ou a outros carcinogénios ambientais e a imunossupressão são também factores que potenciam o risco de desenvolvimento de CCNM^{1,2,4-7}. No caso do CEC, são também factores relevantes a infecção por genótipos oncogénicos de HPV e o tabagismo⁶. De forma mais rara, algumas doenças de transmissão genética como o xeroderma pigmentoso, o albinismo oculocutâneo, a epidermodisplasia verruciforme e o síndrome de Gorlin-Goltz, por exemplo, podem estar na origem de alguns casos de CCNM^{5,6}. O uso de cremes fotoprotectores permanece envolto em controvérsia, já que alguns estudos permitem afirmar que o seu uso, particularmente na presença de factores de protecção baixos e sem protecção UVA adequada, poderá de alguma forma potenciar o tempo de exposição à radiação solar e comportamentos fotonegligentes sob um sentimento de “falsa” segurança⁸. Por outro lado, a utilização de cremes fotoprotectores de forma regular parece não ter efeito significativo na prevenção de CBC, mas sobretudo de CEC e queratoses actínicas⁴.

Atendendo à elevada incidência deste tipo de neoplasias malignas e ao peso inequívoco de factores de risco evitáveis como a exposição solar, várias têm sido as campanhas de sensibilização da população, com vista a difusão de alertas sobre comportamentos de risco e medidas preventivas. Mesmo assim, e apesar dos importantes avanços logísticos e tecnológicos que possibilitaram não só uma maior precocidade diagnóstica mas também um aumento claro da eficácia terapêutica, tem-se assistido a um aumento geral da frequência de CCNM na população mundial^{1,3,5,6}.

Nesse sentido, com vista à adequação dos recursos disponíveis e monitorização da eficácia das medidas preventivas em curso, importa ter conhecimento das características epidemiológicas dos vários tipos de tumores cutâneos malignos e da sua evolução ao longo do tempo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva descritiva incidindo sobre todos os doentes portadores de CBC ou CEC identificados através da revisão histológica de todas as biópsias incisionais e excisionais realizadas du-

rante um período de 5 anos (entre 2004 e 2008) no Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE. Foram excluídas todas as análises histológicas em que se evidenciava recidiva ou persistência de CBC ou CEC previamente diagnosticados. Os doentes seleccionados foram caracterizados de acordo com as variáveis idade, sexo, localização e tipo de neoplasia. Neste último parâmetro, e em relação aos CEC, foram discriminadas todas neoplasias caracterizadas histologicamente como *in situ*.

Em relação à localização da neoplasia, foram consideradas onze áreas de referência: face, couro cabeludo, região cervical, face anterior do tórax, abdómen, dorso, região lombar, pélvis, área genital, e membros superiores e inferiores. A nível da face foram individualizadas algumas áreas topográficas para efeitos descritivos e comparativos, em particular fronte, nariz, região malar, região geniana, região mandibular, lábio superior, lábio inferior, pálpebra superior, pálpebra inferior, canto interno do olho e pavilhão auricular. 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.

As áreas cutâneas correspondentes à face (incluindo pavilhões auriculares), região cervical, antebraços, punhos e mãos correspondem aproximadamente a 16% da superfície corporal total e foram definidas em conjunto como áreas foto-expostas.

A análise estatística dos dados foi realizada através do software SPSS® versão 19.0, tendo sido as relações entre as variáveis consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período de 5 anos avaliado, foi diagnosticado no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE um total de 3493 neoplasias cutâneas malignas. O movimento assistencial do mesmo serviço para o mesmo período traduziu-se num total de 99.311 consultas externas, revelando um ratio de 1 neoplasia maligna diagnosticada de novo em cada 28,4 consultas realizadas. De todos estas neoplasias, 52,4% (n=1832) foram identificadas em doentes do sexo feminino e 47,6% (n=1661) em doentes do sexo masculino. A idade média da população total foi 70,8(±13,8) anos, sendo que 80,3% da população total apresentava idade superior a 60 anos e 58,1%

Artigo Original

superior a 70 anos. A idade média dos indivíduos de sexo feminino foi $71,6 \pm 14,2$ anos e dos de sexo masculino foi $70,1 \pm 22,1$ anos.

Entre todos os tipos de neoplasias malignas identificadas, os mais representativos foram o CBC ($n=2100$), correspondendo a 60,1% dos tumores, e o CEC ($n=975$), correspondendo a 27,9% dos mesmos – Tabela 1 –, seguindo-se o melanoma maligno ($n=225$, 6,4%), as doenças linfoproliferativas ($n=63$, 1,8%), as metástases cutâneas (MC, $n=60$, 1,7%), o sarcoma de Kaposi ($n=23$, 0,7%), o dermatofibrossarcoma ($n=11$, 0,3%), os tumores anexiais malignos ($n=9$, 0,3%), o carcinoma de células de Merkel ($n=2$, 0,1%) e outras ($n=25$, 0,7%). O CCNM representou, assim, 88% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas.

Carcinomas basocelulares

Na população de doentes portadores de CBC observou-se predomínio dos indivíduos do sexo feminino ($n=1131$, 53,8%), que, apesar de discreto, foi estatisticamente significativo em relação à população geral ($p=0,04$). A idade média do grupo foi de 70,3 anos ($\pm 13,6$), sem variação significativa quando considerando apenas os doentes do sexo masculino ($70,6 \pm 12,8$ anos) e feminino ($70,0 \pm 14,2$ anos). Estes valores traduzem um claro predomínio de doentes idosos, com significância estatística em relação à população total ($p < 0,001$ para idade superior a 70 anos), pelo que apenas 19,8% dos doentes apresentavam idade inferior ou igual a 60 anos à data do diagnóstico.

A grande maioria dos CBC foi identificada a nível da face ($n=1321$, 62,9%) – Tabela 1. Destes, mais de metade estavam localizados em três áreas particulares: o nariz ($n=388$, 29,4%), a região malar ($n=283$, 21,4%) e a fronte ($n=194$, 14,7%). Estes tumores localizavam-se também na região geniana ($n=114$, 8,6%), no canto interno do olho ($n=98$, 7,4%), no pavilhão auricular ($n=64$, 4,8%), no lábio superior ($n=53$, 4,0%), na região mandibular ($n=45$, 3,4%), na pálpebra inferior ($n=43$, 3,3%), na pálpebra superior ($n=6$, 0,4%) e no lábio inferior ($n=5$, 0,4%), sendo 2,1% ($n=28$) de localização facial indeterminada.

A localização extra-facial com maior número de CBC identificados foi o couro cabeludo ($n=379$, 18,0%), seguida pela região cervical ($n=98$, 4,7%), dorso ($n=90$, 4,3%), parede anterior do tórax ($n=67$, 3,2%), membro superior ($n=45$, 2,1%), membro inferior ($n=35$, 1,7%), região lombar ($n=29$, 1,4%), abdómen ($n=20$, 0,9%), pélvis ($n=6$, 0,3%) e área genital ($n=2$, 0,1%). Em 8 casos (0,4%) não foi possível determinar a localização do tumor pela análise dos

registos clínicos. Relativamente aos CBC do membro superior, 46,7% dos casos ($n=21$) localizavam-se a nível do segmento proximal, 40,0% ($n=18$) no médio e 13,3% ($n=6$) no distal; no membro inferior, 91,4% ($n=32$) localizavam-se no segmento médio, 5,7% ($n=2$) no proximal e 2,9% ($n=1$) no distal.

A proporção entre os sexos feminino e masculino em cada uma das áreas topográficas consideradas foi variável (Fig. 1), tendo sido observado predomínio estatisticamente significativo do sexo feminino no nariz ($p=0,01$), lábio superior ($p=0,005$) e da pálpebra inferior ($p=0,02$), e do sexo masculino na face anterior do tórax ($p=0,001$), dorso ($p=0,03$) e região malar ($p < 0,001$).

No seu total, 68,8% dos CBC estavam localizados em áreas foto-expostas ($n=1443$) – Tabela 1, sendo esta associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

De todos os CBC contabilizados, 594 (28,3%) foram identificados em doentes já com diagnóstico prévio de CBC em outra localização. Destes, 293 foram diagnosticados em homens e 301 em mulheres. O número médio de CBC diagnosticados por doente foi $1,4 \pm 1,1$.

Carcinomas espinhocelulares

A população correspondente aos 975 casos identificados de CEC apresentava uma distribuição por sexos bastante homogênea, com discreto predomínio do sexo masculino ($n=495$, 50,8%), sem significância estatística ($p=0,52$). A idade média do grupo foi de $74,4 \pm 12,4$ anos, existindo uma relação estatisticamente significativa com a idade avançada ($p < 0,001$ para idades superiores a 60 e 70 anos). A idade média da subpopulação masculina ($71,3 \pm 13,3$ anos) foi, no entanto, um pouco inferior à da feminina ($78,8 \pm 10,1$ anos). Apenas 13,0% dos doentes apresentavam idade inferior ou igual a 60 anos.

Aproximadamente um quarto ($n=251$, 25,7%) dos CEC diagnosticados era histologicamente *in situ*. A idade média destes doentes em particular foi de $72,7 \pm 12,1$ anos, sendo $70,1 \pm 12,7$ anos para os indivíduos do sexo masculino e $74,7 \pm 11,3$ anos para os do sexo feminino.

A maioria dos CEC estava localizada a nível da face ($n=506$, 51,9%) – Tabela 1, tendo sido afectada de forma mais significativa a região malar ($n=157$, 31%), o lábio inferior ($n=90$, 17,8%), o pavilhão auricular ($n=59$, 11,7%), a fronte ($n=58$, 11,5%) e o nariz ($n=51$, 10,1%). Um menor número de lesões foi identificado nas restantes áreas faciais, em particular na região mandibular ($n=32$, 6,3%), na região geniana ($n=22$, 4,4%), no lábio superior ($n=4$, 0,8%), na pálpebra inferior ($n=4$, 0,8%), no canto interno do olho

Artigo Original

Tabela 1 - Distribuição dos carcinomas basocelulares (CBC) e espinhocelulares (CEC) por idade, sexo e área topográfica, no contexto das populações com cancro cutâneo não melanoma (CCNM) e com neoplasias cutâneas malignas (Total) avaliada entre 2004-2008

	CBC ¹	%CBC ²	CEC ³	%CEC ⁴	CCNM ⁵	%CCNM ⁶	%CBC ⁷	TOTAL ⁸	%TOTAL ⁹	%CCNM ¹⁰
Total	2100	100,0%	975	100,0%	3075	100,0%	68,3%	3493	100,00%	88,0%
SEXO										
Masculino	969	46,2%	495	50,8%	1464	47,6%	66,2%	1661	47,56%	88,1%
Feminino	1131	53,8%	480	49,1%	1611	52,4%	70,2%	1832	52,44%	87,9%
IDADE (anos)										
0-10	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	1	0,03%	0,0%
11-20	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	2	0,06%	0,0%
21-30	37	1,8%	7	0,7%	44	1,4%	84,1%	59	1,69%	74,6%
31-40	27	1,3%	15	1,5%	42	1,4%	64,3%	64	1,83%	65,6%
41-50	103	4,9%	25	2,6%	128	4,2%	80,5%	168	4,81%	76,2%
51-60	248	11,8%	80	8,2%	328	10,7%	75,6%	385	11,02%	85,2%
61-70	504	24,0%	182	18,7%	686	22,3%	73,5%	773	22,13%	88,7%
71-80	682	32,5%	329	33,7%	1011	32,9%	67,5%	1130	32,35%	89,5%
81-90	442	21,1%	291	29,9%	733	23,8%	60,3%	803	22,99%	91,3%
91-100	47	2,2%	45	4,6%	92	3,0%	51,1%	97	2,78%	94,8%
Não especificada	10	0,5%	1	0,1%	11	0,3%	90,9%	11	0,31%	100,0%
LOCALIZAÇÃO										
Face	1321	62,9%	506	51,9%	1827	59,6%	72,3%	1906	54,6%	95,9%
Fronte	194	14,7%	58	11,5%	252	13,8%	77,0%			
Nariz	388	29,4%	51	10,1	439	24,0%	88,4%			
Região malar	283	21,4%	157	31,0%	440	24,1%	64,3%			
Região geniana	114	8,6%	22	4,4%	136	7,4%	83,8%			
Região mandibular	45	3,4%	32	6,3%	77	4,2%	58,4%			
Pálpebra superior	6	0,4%	1	0,2%	7	0,4%	85,7%			
Pálpebra inferior	43	3,3%	4	0,8%	47	2,6%	91,5%			
Canto interno do olho	98	7,4%	3	0,6%	101	5,5%	97,0%			
Lábio superior	53	4,0%	4	0,8%	57	3,1%	93,0%			
Lábio inferior	5	0,4%	90	17,8%	95	5,2%	5,3%			
Pavilhão auricular	64	4,8%	59	11,7%	123	6,7%	52,0%			
Não especificada	28	2,1%	25	4,9%	53	2,9%	52,8%			
Couro Cabeludo	379	18,0%	81	8,3%	460	15,0%	82,4%	485	13,9%	94,8%
Região cervical	98	4,7%	40	4,1%	138	4,5%	71,0%	146	4,2%	94,5%
Face Anterior do Tórax	67	3,2%	11	1,1%	78	2,6%	85,9%	107	3,1%	72,9%
Dorso	90	4,3%	4	0,4%	94	3,1%	95,7%	133	3,8%	70,7%
Abdomen	20	0,9%	2	0,3%	22	0,7%	90,9%	47	1,3%	46,8%
Região Lombar	29	1,4%	2	0,3%	31	1,0%	93,5%	37	1,1%	83,8%
Pélvis	6	0,3%	1	0,1%	7	0,2%	85,7%	23	0,6%	30,4%
Área genital	2	0,1%	41	4,2%	43	1,4%	4,7%	49	1,4%	87,8%
Membro superior	45	2,1%	154	15,7%	199	6,2%	22,6%	237	6,8%	84,0%
Ombro/Braço	21	46,7%	11	7,2%	32	16,1%	67,7%			
Cotovelo/Antebraço	18	40,0%	31	20,1%	49	24,6%	36,7%			
Punho/Mão	6	13,3%	112	72,7%	118	59,3%	5,0%			
Membro inferior	35	1,7%	122	12,5%	157	5,1%	22,3%	274	7,8%	57,3%
Coxa	2	5,7%	1	0,8%	3	1,9%	66,7%			
Joelho/Perna	32	91,4%	100	82,0%	132	84,1%	24,2%			
Tornozelo/Pé	1	2,9%	21	17,2%	22	14,0%	4,5%			
Não especificada	8	0,4%	11	1,1%	19	0,6%	42,1%	49	1,4%	38,8%
ÁREAS FOTO-EXPOSTAS	1143	68,7%	689	70,7%	1832	59,6%	62,4%	2241	64,2%	95,0%

¹Número absoluto de CBC; ²Percentagem relativa à população total de CBC; ³Número absoluto de CEC; ⁴Percentagem relativa à população total de CEC; ⁵Número absoluto de CCNM; ⁶Percentagem relativa à população total de CCNM; ⁷Percentagem de CBC relativa à população total de CCNM; ⁸Número absoluto de neoplasias cutâneas malignas; ⁹Percentagem relativa à população total de neoplasias cutâneas malignas; ¹⁰Percentagem de CCNM relativa à população total de neoplasias malignas.

Artigo Original

(n=3, 0,6%) e na pálpebra superior (n=1, 0,2%). Nos restantes 25 casos (4,9%) não foi possível especificar a localização facial exacta.

No que diz respeito aos restantes CEC, o membro superior foi a segunda localização mais importante (n=154, 15,7%), seguido pelo membro inferior (n=122, 12,5%), couro cabeludo (n=81, 8,3%), área genital (n=41, 4,2%) e região cervical (n=40, 4,1%). No membro superior, 73,2% dos casos (n=112) foram identificados no seu segmento distal, 20,3% (n=31) no médio e 6,5% dos casos (n=10) no proximal. No membro inferior, 82,0% dos casos (n=100) diziam respeito ao segmento médio, 17,2% (n=21) ao distal e 0,8% (n=1) ao proximal.

A proporção entre os sexos feminino e masculino em cada uma das áreas topográficas consideradas foi variável (Fig. 1), tendo sido observado predomínio estatisticamente significativo do sexo feminino na região malar ($p<0,001$), região mandibular ($p=0,04$) e no membro inferior ($p<0,001$), particularmente nos seus segmentos distal e médio, e do sexo masculino no lábio inferior ($p<0,001$), pavilhão auricular ($p<0,001$), couro cabeludo ($p<0,001$), região cervical ($p=0,045$) e área genital ($p<0,001$).

No seu conjunto, 70,7% dos CEC (n=689) estavam localizados em áreas foto-expostas, sendo esta relação estatisticamente significativa ($p<0,001$).

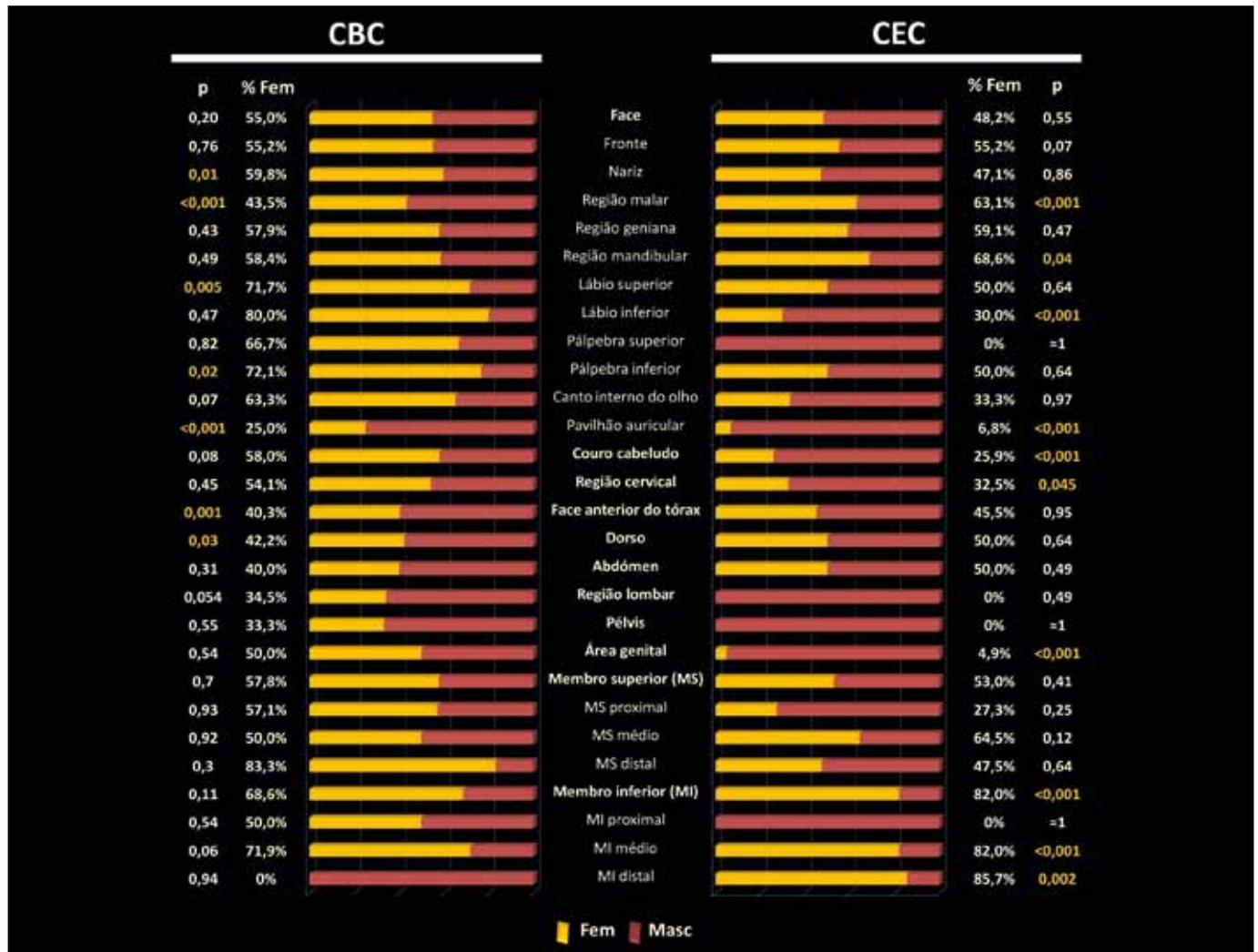


Fig. 1 - Distribuição relativa por sexos para cada área topográfica, relativamente a CBC e CEC. % Fem: percentagem de indivíduos do sexo feminino; p: valor de p (significância estatística).

De todos os CEC contabilizados, 178 (18,3%) foram identificados em doentes já com diagnóstico prévio de CEC em outra localização. Destes, 95 foram diagnosticados em homens e 83 em mulheres. O número médio de CEC diagnosticado por doente foi $1,2 \pm 0,7$.

Distribuição por sexo

Em relação ao conjunto de CCNM, observou-se predominância de indivíduos do sexo feminino com significância estatística ($p=0,04$) em relação à população total.

Distribuição por área topográfica

Considerando todo o conjunto de 3493 neoplasias malignas diagnosticadas, e independentemente do tipo histológico, a grande maioria das lesões localizou-se a nível da face ($n=1906$, 54,6%) e do couro cabeludo ($n=485$, 13,9%) – Tabela 1. Os restantes distribuíram-se pelo membro inferior ($n=274$, 7,8%), membro superior ($n=237$, 6,8%), região cervical ($n=146$, 4,2%), dorso

($n=133$, 3,8%), face anterior do tórax ($n=107$, 3,1%), área genital ($n=49$, 1,4%), abdómen ($n=47$, 1,3%), região lombar ($n=37$, 1,1%), e pélvis ($n=23$, 0,6%). Em 49 casos (1,4%) não foi possível identificar a localização das neoplasias pela consulta dos registos clínicos.

Conforme representado no Tabela 1, o CCNM foi claramente o grupo de neoplasias malignas mais representativas na grande maioria das áreas topográficas consideradas, em particular a nível da face, couro cabeludo e região cervical, onde representou 95,9%, 94,8% e 94,5% das neoplasias malignas, respectivamente. Em todas as restantes áreas topográficas representou pelo menos metade das neoplasias malignas diagnosticadas, à excepção do abdómen e da pélvis, onde foi responsável por apenas 46,8% e 30,4% dos casos, respectivamente.

No contexto da população portadora de CCNM, o CBC foi o tipo histológico predominante na face, couro cabeludo e todo o tronco, representando entre 71% e

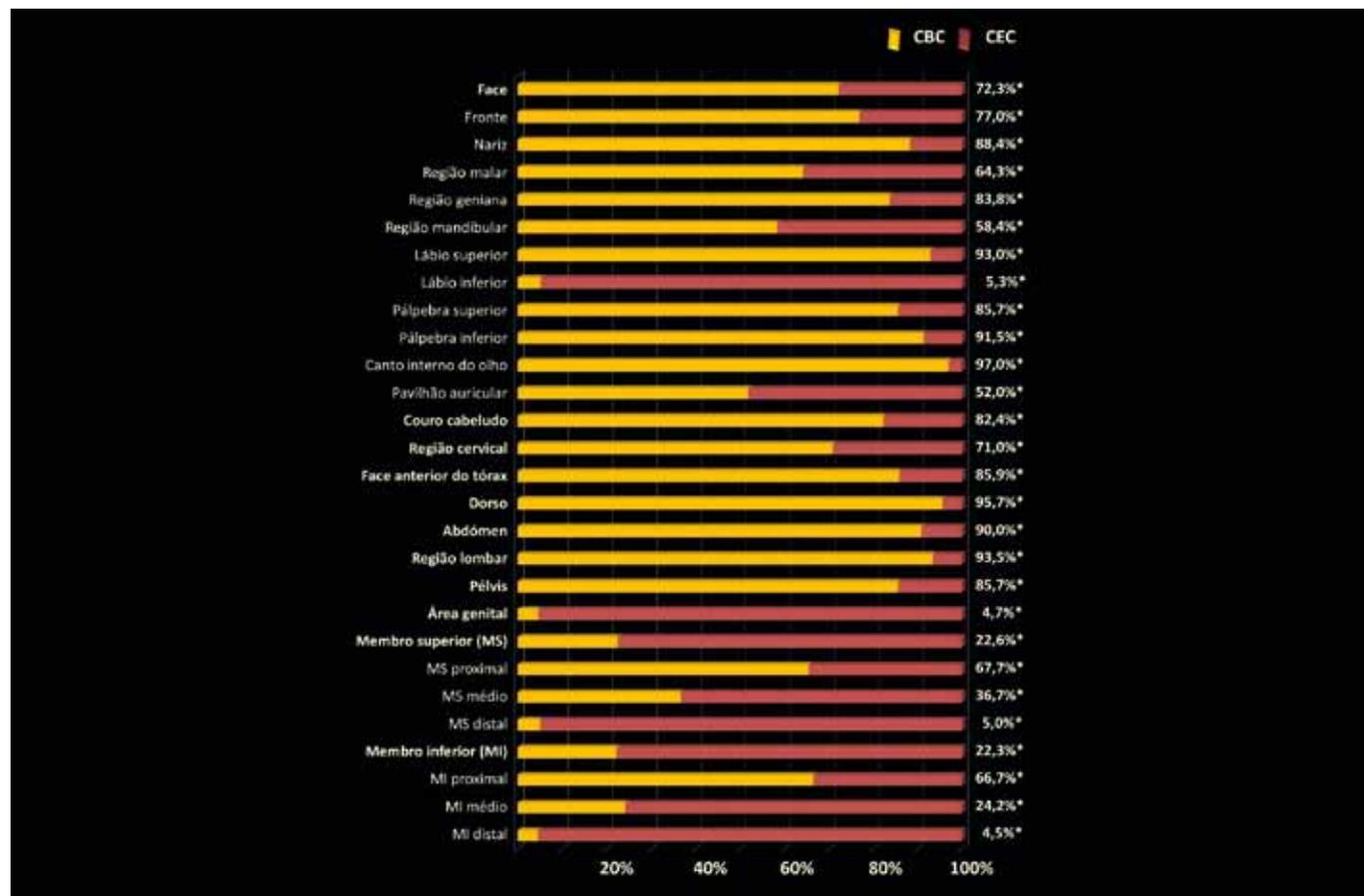


Fig. 2 - Distribuição relativa de CBC e CEC para cada área topográfica. As percentagens à direita (*) correspondem a CBC.

Artigo Original

95,7% dos casos – Fig. 2. Já nos membros, o CEC foi predominante, representando entre 76,3% e 77,7% dos casos. Na área genital em particular, é de realçar o facto de 95,1% dos CCNM diagnosticados serem CEC.

A nível da face, o CBC foi o tipo de neoplasia maligna predominante a nível das pálpebras e canto interno do olho, nariz, regiões malar, geniana e mandibular, fronte e lábio superior, ao passo que o CEC foi mais frequente a nível do lábio inferior – Fig. 2. No pavilhão auricular, a distribuição de CEC e CBC foi equitativa, embora com discreto predomínio de CBC.

Áreas foto-expostas

Independentemente do tipo histológico, verificou-se que 2241 (64,2%) de todos os 3493 tumores malignos localizaram-se nas áreas foto-expostas – Tabela 1.

No que diz respeito ao CCNM, observou-se que 68,7% dos CBC ($n=1443$) e 70,7% dos CEC ($n=689$) se localizaram em áreas foto-expostas. Assim, os CCNM representaram, no total, 95,1% de todas as neoplasias malignas em áreas fotoexpostas, sendo esta associação estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Evolução temporal

De uma forma geral, observou-se um aumento gradual e mantido da frequência absoluta do conjunto de neoplasias malignas cutâneas ao longo dos 5 anos estudados: foram diagnosticadas 628 neoplasias malignas em 2004, 662 em 2005, 701 em 2006, 722 em 2007 e 780 em 2008, traduzindo um aumento médio de 38 tumores/ano (equivalente a 6%/ano).

Estes valores traduzem a tendência observada também para o CCNM. Em relação ao número de casos de CBC, observou-se um aumento médio anual de 21 casos (5,0%/ano) e em relação ao CEC, o aumento traduziu-se em 12,3 casos/ano (6,3%/ano). No seu conjunto, o aumento médio anual de CCNM foi de 31,8 casos (5,25%/ano).

Apesar do aumento progressivo de frequência absoluta de NNMC, a frequência relativa de NNMN em relação às demais neoplasias malignas não sofreu alterações significativas ao longo dos 5 anos avaliados. Da mesma forma, não se observaram alterações significativas da proporção anual relativa de CBC/CEC no contexto de CCNM ao longo do período avaliado.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados traduzem a realidade da Oncologia Dermatológica no nosso serviço e de-

monstram que, como é já largamente conhecido, a incidência da generalidade das neoplasias cutâneas malignas tem sofrido, ao longo dos anos, um crescimento gradual significativo. Essa tendência parece, de facto, reflectir um aumento real do número de novos casos de neoplasias malignas, embora vários factores possam deturpar o seu valor real. A crescente facilidade de referenciação da população a centros hospitalares especializados e a maior precocidade diagnóstica resultante de diversas medidas de educação, sensibilização e de rastreio são exemplos de factores que podem dificultar a interpretação destes resultados.

No que diz respeito ao CCNM, esse aumento de incidência parece estar intimamente relacionado com um maior nível de exposição da população geral à radiação ultravioleta¹. A grande percentagem de casos de CBC e CEC identificados sobre áreas de pele foto-exposta – particularmente a nível da face e região cervical – corrobora, aliás, a já conhecida relação destas neoplasias malignas com a exposição a radiação ultravioleta a longo prazo^{1,9}.

Estes tumores, no seu conjunto, constituíram o grupo de neoplasias malignas cutâneas mais frequente, afectando sobretudo doentes idosos, de forma sobreponível ao descrito em outras séries¹⁰⁻¹³. A associação com o sexo masculino é frequentemente relatada^{5,7,12,14}, contrastando com a população de CCNM avaliada, em que se verificou um predomínio de indivíduos do sexo feminino.

O CBC representou mais de dois terços dos CCNM e foi predominante na generalidade das áreas topográficas, à excepção do lábio inferior, segmentos médio e distal dos membros e área genital. No primeiro caso, o predomínio de CEC deve-se à disposição anatómica particular, que torna aquela região mais exposta aos ultravioletas solares, não sendo de negligenciar a provável associação com o tabagismo. No último caso a associação com a infecção genital por genotipos oncogénicos de papiloma-vírus humano (HPV) parece ser uma justificação plausível.

O grupo de doentes portadores de CBC era constituído maioritariamente por doentes do sexo feminino, sendo esta associação particularmente verdadeira para as lesões da face. É interessante verificar, no entanto, a existência de predomínio estatisticamente significativo de indivíduos do sexo masculino no que diz respeito aos portadores de lesões do tronco, o que poderá traduzir uma maior exposição local a radiação UV por condicionantes das diferenças de vestuário entre os sexos¹. Também no couro cabeludo foi observada essa situação, podendo igualmente traduzir as diferenças

sexuais em termos de comprimento do cabelo (sendo habitualmente mais longo nas mulheres, exercendo por esse motivo uma acção protectora)⁹ e possivelmente o uso preferencial de radioterapia do couro cabeludo nas crianças do sexo feminino para tratamento da *tinea capitis* no passado.

Relativamente aos doentes portadores de CEC, houve predomínio estatisticamente significativo do sexo masculino em algumas áreas topográficas, apesar de não ter sido demonstrado para a população total. É o caso da área genital e do lábio inferior, que associamos com a maior frequência de infecções por HPV nos genitais externos e de tabagismo nos indivíduos do sexo masculino. O couro cabeludo e o pavilhão auricular, ao contrário das áreas expostas da face (como a região malar e mandibular) são também mais frequentemente atingidas no sexo masculino, atendendo ao menor efeito protector do cabelo na maioria dos indivíduos⁹. Por outro lado, nos membros inferiores observa-se predomínio significativo do sexo feminino, consequência provável de uma maior exposição local à radiação condicionada pelo vestuário e calçado feminino.

CONCLUSÕES

As diferenças obtidas para as populações de doentes portadores de CBC e CEC permitem de alguma forma inferir que, apesar de frequentemente enquadrados numa mesma classificação, são entidades clínicas diferentes resultando de processos fisiopatológicos distintos.

O conhecimento das características epidemiológicas e da evolução temporal observada para a generalidade dos tumores malignos, e em particular para os CCNM, deverá ser ponto de reflexão relativamente à construção e aperfeiçoamento das medidas de sensibilização da população para factores de risco evitáveis, e justificar uma gestão previdente dos Serviços de Dermatologia com vista a assegurar capacidade de resposta em tempo útil à crescente população oncológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal Cell Carcinoma: what's new under the Sun. *Photochem Photobiol.* 2010;86(3):481-91.
2. Ferrándiz C, Fuente MJ, Ferrándiz L, Carrascosa JM. Basal Cell Carcinoma. *Cancer Treat Res.* 2009;146:263-78.
3. Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence. *J Surg Res.* 2010;159(1):545-56.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2262-9.
5. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugovic Mihic L, Bolanca Z, Simic D. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol.* 2008;32 Supp I2:167-70.
6. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Cr J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.
7. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007;157 Supp I2:47-51.
8. Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure : still a burning issue. *Int J Cancer.* 2007;122(1):1-5.
9. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5 Suppl 2): S129-32.
10. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol.* 1995;34:174-6.
11. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:528-36.
12. Seretis K, Thomaidis V, Karpouzis A, Tamiolakis D, Tsamis I. Epidemiology of surgical treatment of nonmelanoma skin cancer of the head and neck in Greece. *Dermatol Surg.* 2010;36(1):15-22.
13. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aus.* 2006;184(1):6-10.
14. Weinstock MA. Death from skin cancer among the elderly: epidemiological patterns. *Arch Dermatol.* 1997;133(10):1207-9.

ANTHELIOS XL

Nova fórmula: Creme Conforto FPS 50+/PPD 42

Protecção e tolerância reforçadas

→ Protecção UVA mais elevada

ANTHELIOS XL
CREME CONFORTO

PPD **42**

→ Fotoestabilidade garantida a 6h

→ Fórmula ainda mais minimalista
Sem octocrileno
-32% de filtros químicos

Sistema filtrante patenteado MEXOPLEX®

→ Sinergia de filtros: Mexoryl®SX + Tinosorb®S

→ Fotoestabilizante inovador: Eldew®



Lado a lado na prevenção do cancro cutâneo

→ Formação em dermatoscopia

→ Ferramenta de controlo para os seus doentes



Em qualquer lugar e a qualquer hora,
o download de vídeos podcasts gratuitos
Melhore a sua capacidade de diagnóstico



Motive os seus doentes
a acompanhar a evolução
dos seus sinais

CONDILOMAS ANO-GENITAIS EXUBERANTES: ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA

Ana Maria Calistru¹, Paulo Santos², Cármen Lisboa^{3*}, Filomena Azevedo⁴

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

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

³Professora Doutora, Especialista em Dermatologia e Venereologia/Professor, Consultant of Dermatology and Venereology

⁴Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de S. João EPE, Porto, Portugal

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

RESUMO – A abordagem dos condilomas acuminados ano-genitais exuberantes (CAE) constitui um desafio. As opções terapêuticas são limitadas, a taxa de recorrência é alta, associam-se com imunossupressão e tem maior risco de transformação maligna. Analisamos os processos clínicos de 53 doentes observados por CAE (área total da lesão >5cm²) na nossa unidade de Infecções Sexualmente Transmissíveis por um período de 10 anos (2000-2009). Foram incluídos 50 homens e 3 mulheres, com idade média de 39,9 anos, a maioria (n=47, 88,6%) heterossexuais, tendo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) 21 doentes (39,6%). Observamos condiloma gigante de Buschke-Lowenstein em 33,3% dos doentes VIH+, comparativamente com 6,2% dos VIH-. Foram utilizados vários métodos terapêuticos, em monoterapia ou em combinação: criocirurgia (n=44), electrocirurgia (n=9), laser CO2 (n=2) e exérese (n=3), com uma média de 4,7 sessões para os doentes VIH+ e 2,6 para os restantes. Tiveram resolução clínica 31 doentes (sem evidência de lesões após 6 meses) e 22 doentes tiveram melhoria inicial mas abandonaram o seguimento. Registou-se reaparecimento de lesões, embora de menores dimensões, em 69% dos doentes VIH+ e 38% dos VIH-. A baixa adesão dos doentes acrescenta-se aos problemas encontrados no tratamento dos CAE, 41% dos nossos doentes tendo abandonado o seguimento. Consideramos a crioterapia eficaz na redução do volume dos CAE, permitindo a resolução após sessões subsequentes do mesmo ou outro método cirúrgico.

PALAVRAS-CHAVE – Papilomavirus Humano (HPV); Condiloma Acuminado; Ano-genital; Tumor de Buschke-Lowenstein; Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

LARGE ANO-GENITAL WARTS: CLINICAL FEATURES AND MANAGEMENT

ABSTRACT – The management of the large anogenital warts (LAW) is a challenge due to limited treatment options, high recurrence rates, association with immunosuppression and the risk of malignant transformation. We analyzed the clinical records of 53 patients with LAW (total wart area more than 5 cm²) attended in our Sexual Transmitted Infections Unit during 10 years (2000-2009). The study included 50 men and 3 women, with a mean age of 39,9 years (range 21-74). The majority (n=47, 88,6%) was heterosexual . and 21 patients (39,6%) had the human immunodeficiency virus infection (HIV). Buschke-Lowenstein giant condyloma was seen in 33,3% of the HIV+ patients comparing with 6,2% of the HIV- patients. Different therapeutic methods, as monotherapy or in combination, were used: cryosurgery (n=44), electrosurgery (n=9), CO2 laser (n=2) and excision (n=3), with a mean number of 4,7 sessions in the HIV+ patients and 2,6 in the HIV- patients. Clinical clearance patients achieved in 31 patients (no lesions and no evidence of disease at 6 months follow-up) and 22 patients showed initial improvement but were lost at follow-up. Recurrence of the lesions, although of lesser extent, was seen after a mean interval of 2,7 years in 69% of the HIV+ patients and in 38% of the HIV- patients. The patient low compliance adds to the problems encountered in the treatment of LAW, as 41% of the patients abandoned the follow-up. Cryotherapy is effective in the lesion's volume reduction, allowing further clearance with the same or another surgical method.

GEIDST

KEY-WORDS – Human Papillomavirus (HPV); Condyloma Acuminatum, Anogenital; Buschke-Lowenstein Tumor; Human Immunodeficiency Virus (HIV).

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

Correspondência:

Dr.^a Ana Maria Calistru

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João EPE, Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319, Porto, Portugal

Tel. / Fax: 00351 225 512 193

Telemóvel: 00351 960 147 387

E-mail: anaguaia@yahoo.com

INTRODUÇÃO

A infecção genital por papilomavírus humano (HPV) é muito comum, estimando-se em cerca de 15% da população geral¹. Pode ser assintomática, causar neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasivo, ou pode manifestar-se por condilomas ano-genitais que afectam 1% da população geral². Os condilomas acuminados ano-genitais exuberantes (CAE) representam uma minoria das infecções causadas por HPV, mas a abordagem deles constitui um desafio devido a vários factores: opções terapêuticas limitadas, alta taxa de recorrência, associação com a imunossupressão e maior risco de transformação maligna.

ESTUDO CLÍNICO

O presente trabalho tem como objectivo caracterizar a população com CAE (área total da lesão >5cm²) e estabelecer a eficácia e tolerância da crioterapia e de outros métodos cirúrgicos. Do total de 637 de doentes observados por condilomas acuminados na nossa Unidade de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) num período de 10 anos (2000-2009), foram analisados os processos clínicos de 53 doentes (8,3%) que tinham CAE. Foram incluídos os dados sobre sexo, idade, comportamento sexual, aspectos clínicos das lesões, tipo de tratamento e número de sessões realizadas, resultados

e efeitos secundários. Ainda avaliamos a associação de outras ISTs e a contagem de células CD4+ nos doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Utilizamos o programa SPSS19 na análise estatística dos dados, considerando-se uma diferença significativa para um valor do $p < 0,05$.

Foram incluídos 50 homens e 3 mulheres, todos caucasianos, com idade compreendida entre 21 e 74 anos, a média sendo de 39,9 anos. A maioria dos doentes (n=47, 88,6%) referiam ser heterossexuais e 6 homens tinham sexo com homens. Dezasseis (30%) doentes tiveram 2 ou mais parceiros sexuais nos últimos 6 meses. No caso dos homens as lesões estavam localizadas no pénis (n=19), região perianal (n=15), região inguinal (n=1) (Fig. 1) ou concomitantemente no pénis e região perianal (n=13) ou no pénis e virilhas (n=2). Dois homens tinham ainda condilomas acuminados da mucosa oral. Nas mulheres as lesões localizavam-se na vulva e região perianal (n=2) ou apenas na vulva (n=1). Duas das três mulheres tinham infecção por HPV no colo uterino. A duração das lesões variou entre 2 meses e 4 anos. Constatou-se coexistência de outras ISTs em 25 doentes, nomeadamente: infecção por VIH (n=21), hepatite C (n=7), sífilis latente (n=3), hepatite B crónica (n=1), herpes genital (n=1), uretrite por *Chlamydia trachomatis* (n=1) e molusco contagioso (n=1).

Observamos a forma de condiloma gigante de Buschke-Lowenstein (Figura 2) em 7 doentes VIH+ (correspondendo a 33,3%) e em 2 doentes VIH- (6,2%), esta



Fig. 1 - Condiloma de grandes dimensões na região inguinal.



Fig. 2 - Tumor de Buschke-Lowenstein perianal.

diferença sendo estatisticamente significativa ($p=0,01$). Eram todos homens, sendo a localização perianal em 7 pacientes e peniana nos outros 2. Foi realizada biópsia em 4 casos, com evidência de neoplasia intraepitelial anal num doente VIH+.

A abordagem terapêutica consistiu em diversos métodos cirúrgicos em monoterapia ou em combinação (Tabela 1), sendo necessárias várias sessões por cada doente. A criocirurgia foi o método mais utilizado e consistindo em congelação da lesão com duração de 15-60 segundos por ciclo (nalguns casos sendo necessários tempos superiores), com 2-3 ciclos por sessão (Fig. 3). A criocirurgia foi realizada em monoterapia em 39 doentes e em combinação sequencial com laser CO₂, electrocirurgia ou exérese cirúrgica em 5 doentes. A electrocirurgia em monoterapia foi utilizada em 7 doentes e a exérese cirúrgica isolada em 2 doentes. Os doentes com lesões da região perianal foram avaliados em consulta de Gastroenterologia-Proctologia e 9 deles foram tratados com laser árgon por envolvimento do canal anal e/ou recto. O número de sessões de tratamento variou entre 1 e 24 por doente, tendo uma média de 4,7 para os doentes VIH+ e de 2,6 para os

Tabela 1 - Métodos terapêuticos utilizados

Método terapêutico		Nº doentes
Monoterapia	Criocirurgia	39
	Electrocirurgia	7
	Exérese	2
Terapêutica combinada*	Criocirurgia+Electrocirurgia	2
	Criocirurgia+Laser CO ₂	2
	Criocirurgia+Exérese	1

*Foram utilizados métodos diferentes em sessões diferentes



Fig. 3 - Criocirurgia de condiloma exuberante perianal.

GEIDST

restantes. A recuperação pós-operatória demorou entre 2 a 6 semanas. As complicações mais frequentes foram a dor, a ulceração e as alterações de pigmentação enquanto que a hemorragia, a infecção, e a disfunção do esfíncter anal constituíram complicações raras. Trinta e um doentes tiveram resolução clínica e encontravam-se sem evidência das lesões após 6 meses e 22 doentes tiveram melhoria inicial mas abandonaram o seguimento (Tabela 2). Entre os 31 doentes com resolução clínica registou-se reaparecimento dos condilomas, embora de menores dimensões, em 16 doentes (51,6% dos casos), após um intervalo médio de 2,7 anos, sendo a taxa de recorrência de 69% nos doentes VIH+, e de 38% nos doentes VIH- ($p=0,09$). No que respeita ao número dos linfócitos T CD4+ nos doentes VIH+, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre o grupo com menos de 200/mm³ e o grupo com mais de 200/mm³, relativamente ao número de lesões de tipo Buschke-Lowenstein (4 e 5 casos, respectivamente, $p=0,2$) ou ao número de recidivas (4 e 3 casos, respectivamente, $p=0,6$).

Tabela 2 - Resultado do tratamento comparando os subgrupos de doentes VIH- e VIH+

	Resolução clínica		Abandono**	Total
	Sem recidiva*	Com recidiva*		
VIH-	11	7	14	32
VIH+	4	9	8	21
Total	15	16	22	53

*Após 6 meses de seguimento; **Abandono antes da reavaliação aos 6 meses

DISCUSSÃO

A maioria dos doentes do nosso estudo foi constituída por homens heterossexuais, sendo as lesões localizadas predominantemente no pénis e região perianal.

Observamos uma proporção importante de doentes VIH+ (39,6%) na população com CAE e ainda um risco significativo de desenvolver a forma de condiloma gigante de Buschke-Lowenstein neste grupo. Nos doentes VIH+, devido ao défice da imunidade celular, a infecção por HPV é mais frequente, tem a tendência de persistir e de progredir para neoplasias intra-epiteliais, sendo factores importantes a depleção de células T CD4+ e a carga viral VIH³. A tendência para

persistência do HPV nos doentes VIH+ pode explicar a necessidade de um maior número de tratamentos e a maior taxa de recidiva confirmados pelo presente trabalho. No entanto, não notamos aumento significativo do risco de lesões tipo Buschke-Lowenstein ou de recidivas nos doentes com número de células T CD4+ menor de 200/mm³, provavelmente devido ao número reduzido de casos.

Os condilomas ano-genitais são causados habitualmente pelos tipos 6 e 11 do HPV, considerados de baixo risco oncogénico. Contudo, as lesões grandes, infiltrativas de tipo Buschke-Lowenstein tem potencial invasivo e destrutivo local, e raramente, podem originar metástases. Além disso, a co-infecção com tipos de alto risco é detectável num terço dos condilomas genitais⁴, sendo importante a biópsia nas lesões grandes, infiltrativas, ou na papulose bowenoide bem como perante a resistência ao tratamento.

A terapêutica dos condilomas ano-genitais tem como objectivo a resolução clínica e a remissão duradoura, não havendo método que elimine completamente o vírus⁴. As opções terapêuticas incluem métodos cirúrgicos/destrutivos (criocirurgia, electrocirurgia, laser, exérese cirúrgica, aplicação de ácido tricloroacético 70-90%), tratamentos citotóxicos ou antivíricos (podofilotoxina tópica, cidofovir tópico ou intralesional) e imunomoduladores (imiquimod tópico, interferão intralesional ou sistémico). Apenas os métodos cirúrgicos tem taxa de resolução clínica primária perto de 100%, e as recorrências podem ocorrer após qualquer tipo de tratamento, sendo de pelo menos 20-30%⁵. A crioterapia em condilomas não seleccionados tem uma taxa de resolução clínica de 44-75% e uma recorrência de 21-42%⁶⁻⁸. Nos doentes com CAE observamos o reaparecimento de condilomas numa proporção significativa dos casos (53%), provavelmente devido a maior dimensão da lesão inicial, a associação com a imunossupressão ou a reinfeção. A baixa adesão dos doentes acrescenta-se aos problemas encontrados no tratamento dos CAE, 41% dos nossos doentes tendo abandonado a consulta antes do fim de período de seguimento de 6 meses. Consideramos a crioterapia eficaz na redução do volume dos CAE, permitindo a resolução após sessões subsequentes do mesmo ou outro método cirúrgico.

Vários estudos mostraram a eficácia da vacinação HPV quadrivalente na prevenção das infecções com as respectivas estirpes e das lesões pre-neoplásicas⁹. No futuro, a vacinação terapêutica poderá trazer benefícios no controlo desta infecção, sobretudo em grupos de risco, como os doentes VIH+.

REFERÊNCIAS

1. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J.* 2006;12(3):5.
2. Mayeaux EJ, Dunton C. Modern management of external genital warts. *J Low Genit Tract Dis.* 2008; 12(3):185-92.
3. Kirnbauer R, Lenz P, Okun M. Human Papillomavirus. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*, 2nd ed. Espanha. Mosby Elsevier; 2008. 1183-1199.
4. Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *European Journal of Dermatology.* 2001;11(6):598-604.
5. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. IUSTI 2010 European Guidelines for the Management of Anogenital Warts in Adults.
6. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med.* 1990;66(1):16-9.
7. Handley JM, Maw RD, Horner T, Lawther H, McNeill T, Dinsmore WW. Non-specific immunity in patients with primary anogenital warts treated with interferon alpha plus cryotherapy or cryotherapy alone. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(1):39-40.
8. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS.* 2007;18(6):365-8.
9. Pomfret TC, Gagnon JM Jr, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(1):1-9.

ATL®

Cuida da pele



NOVO

Creme Hidratante

NOVO

Óleo

Creme Vitaminado

Suspensão de Óxido de Zinco

Creme Gordo

Pasta de Lassar

NOVO

Creme de Mãos

www.edol.pt
Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A.
Av. 25 de Abril, 6 - 2795-195 LINDA-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

RETALHO INTERPOLADO DO SULCO MELOLABIAL PARA ENCERRAMENTO DE DEFEITOS COMPLEXOS DO NARIZ

Pedro Andrade¹, David Serra¹, José Carlos Cardoso², Ricardo Vieira², João Duarte Freitas³, Américo Figueiredo⁴

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

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

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

⁴Director 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 – O encerramento de defeitos cirúrgicos do nariz coloca dificuldades acrescidas, particularmente quando as suas características impedem o recurso a pele adjacente para o seu encerramento. A colocação local de enxertos, por outro lado, não permite uma optimização dos resultados cosméticos. Os retalhos interpolados, sendo colhidos à distância do defeito com base num pedículo aleatório e permanecendo ligados à região dadora durante um período de 10-21 dias, são uma alternativa viável nestes casos.

Apresentamos um doente de 71 anos, referenciado após biopsia excisional de melanoma maligno de tipo animal do bordo alar direito do nariz. O alargamento excisional com margem de aproximadamente 1,5 cm originou um defeito complexo envolvendo a asa nasal direita, o triângulo mole direito, o lóbulo nasal e a columela, que foi encerrado pela construção de retalho interpolado do sulco melolabial. Não houve complicações pós-operatórias e o resultado cosmético final foi bastante satisfatório.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias do Nariz; Melanoma; Neoplasias da Pele; Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos; Retalhos Cirúrgicos.

MELOLABIAL FOLD INTERPOLATED FLAP FOR RECONSTRUCTION OF COMPLEX NASAL DEFECTS

ABSTRACT – Surgical defects in the nose are often challenging due to difficulty to recruit local skin enough to cover complex or large defects, and skin grafts are not always suitable due to cosmetic impairment. Interpolated flaps are viable options in these cases, consisting in random pattern skin flaps harvested at some distance from the defect that remain connected with the donor site from 10 to 21 days.

We report the case of a 71-year-old male diagnosed with a malignant melanoma on the free border of the right nasal ala. Radial excision with margins of approximately 1,5cm was performed, creating a complex full-thickness surgical defect involving not only the free wall and margin of the right nasal ala but also the right soft triangle, nasal lobe and columella, which was reconstructed using a melolabial interpolated flap, with very satisfactory esthetic results both for donor and reconstructed areas. Post-operative complications were not reported.

KEY-WORDS – Surgical Flaps; Reconstructive Surgical Procedures; Nose Neoplasms; Melanoma; Skin Neoplasms.

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

Dermatologia Cirúrgica

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

O encerramento de defeitos cirúrgicos do nariz constitui um desafio importante na prática cirúrgica dermatológica pela complexidade da anatomia local e relevância cosmética particular. A presença de unidades cosméticas distintas, caracterizadas por diferentes tipos e espessuras de pele, os múltiplos acidentes topográficos associados às diversas estruturas nasais e, em particular, a pouca mobilidade da pele local e a escassez de suficiente tecido disponível nas áreas circundantes dos defeitos são os principais factores limitantes à realização de procedimentos cirúrgicos extensos locais. Várias são as técnicas descritas para encerramento de defeitos cutâneos da pirâmide nasal em que o encerramento primário é inviável, sendo cada uma delas baseada em diferentes regiões dadoras perinasais e oferecendo diferentes especificidades, vantagens e riscos.

Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino com 71 anos de idade, de raça caucasóide, referenciado à consulta externa do Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra - EPE em Junho de 2007 por melanoma maligno não ulcerado de tipo animal (Breslow 1,5, Clark IV), localizado no bordo anterior da asa direita do nariz, diagnosticado na sequência de biopsia excisional realizada numa outra unidade hospitalar cerca de um mês antes.

Tratava-se de um doente com antecedentes de fibrilhação auricular, sob antiagregação plaquetar com ácido acetilsalicílico 100mg id, e adenocarcinoma da próstata, sujeito a terapêutica cirúrgica por ressecção transuretral da glândula em 2003, com aparente controlo da doença até à data.

Observava-se pequena cicatriz linear com 0,5cm de comprimento, disposta em sentido parasagital, localizada no bordo anterior da asa direita do nariz, subjacente ao triângulo mole nasal homolateral (Fig. 1). Não era evidente qualquer vestígio local de lesão pigmentada residual. Tratava-se de um doente colaborante e

orientado, com bom estado geral, que não apresentava outras lesões cutâneas suspeitas. A palpação das cadeias ganglionares foi inocente, particularmente a nível cervical, não tendo sido detectadas outras alterações relevantes ao exame objectivo geral.

A realização de TAC cervico-toraco-abdomino-pélvica não revelou quaisquer alterações sugestivas de lesões secundárias de melanoma maligno.

Perante a presente situação clínica, foi estabelecido o plano de intervenção, propondo o doente para realização de alargamento excisional da cicatriz prévia e biopsia selectiva de gânglio sentinela cervical.

O alargamento foi realizado com margem radial inferior a 1,5cm, atendendo às particularidades da área anatómica envolvida, originando um defeito cirúrgico complexo que interessava a parede lateral e o bordo da asa nasal direita, o triângulo mole direito, o lóbulo nasal e a columela (Fig. 1). Para encerramento deste defeito, optou-se pela realização de um retalho interpolado do sulco melolabial. Assim, num primeiro tempo cirúrgico, realizou-se colheita de tecido cutâneo da região geniana adjacente ao sulco melolabial direito, com uma área aproximadamente semelhante à do defeito cirúrgico nasal (Fig. 1); após o levantamento do retalho, o defeito secundário resultante foi sujeito a encerramento directo mediante prolongamento de incisão de escape até ao nível da comissura labial homolateral, de forma a que a sutura coincidisse com o sulco melolabial. O tecido da região dadora foi posteriormente transposto e suturado sobre o defeito (Fig. 2), após remoção de excesso de tecido celular subcutâneo. Num segundo tempo cirúrgico, após uma demora de 21 dias, procedeu-se à secção do pedículo vascular.

A biopsia do gânglio sentinela, identificado a nível da cadeia ganglionar submandibular esquerda, foi realizada durante o primeiro tempo operatório.

A cicatrização das feridas operatórias decorreu sem incidentes, resultando numa cicatriz pouco perceptível,

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 1 - Cicatriz linear parassagital no bordo anterior da asa direita do nariz, resultante de biopsia excisional de melanoma maligno não ulcerado de tipo animal (imagens superiores); Defeito cirúrgico nasal complexo resultante de alargamento excisional com margem radial inferior a 1.5cm e programação do seu encerramento com retalho interpolado do sulco melolabial direito (imagens inferiores).

particularmente a fracção correspondente à região dada-
ra, dado que ficou sobreposta aos sulcos anatómicos da
face (melolabial e nasogeniano direitos – Fig. 2), man-
tendo a estrutura e funcionalidade da pirâmide nasal.

A análise histológica do gânglio sentinela revelou a
presença de micrometástase subcapsular única de mel-
anoma maligno, com dimensão inferior a 0,2 mm, pelo
que o doente foi posteriormente sujeito a linfadenec-
tomia cervical radical esquerda. A análise histológica
da peça operatória identificou um total de 13 gânglios
linfáticos, todos eles sem envolvimento por metástases
de melanoma maligno. A peça de alargamento exci-
sional não identificou presença de proliferação mel-
anocítica. O doente, com um melanoma em estadio IIIA
(T2a,N1a,M0) da classificação da AJCC, encontrava-se
livre de doença aos 40 meses de seguimento.

Os retalhos interpolados são assim designados pelo
facto de terem uma base de implantação que não é
adjacente ao defeito cirúrgico que se pretende corrigir.
Consistem, assim, em retalhos cutâneos pediculados, fun-
damentados na rotação de um fragmento cutâneo prove-
niente de uma área distante do defeito cirúrgico a corrigir
em torno do ponto de inserção de um pedículo vascular
responsável pela vascularização do mesmo¹. São particu-
larmente indicados para defeitos cirúrgicos com áreas de
pele adjacente de mobilização insuficiente para encerra-
mento directo ou para retalhos locais convencionais, ou
em situação de deficiente suporte vascular subjacente, em
particular sobre estruturas ósseas ou cartilagueas¹.

O retalho interpolado do sulco melolabial é uma
alternativa viável para encerramento de defeitos com-
plexos da ponta e asa do nariz¹⁻³. A sua vascularização

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 2 - Aspecto após transposição do retalho interpolado do sulco melolabial direito para o defeito cirúrgico nasal, e encerramento directo do defeito secundário resultante (imagens superiores); resultado final, 2 meses após o procedimento cirúrgico (imagens inferiores).

depende de diferentes troncos arteriais³ – artérias angular, labial superior, infraorbitária e dorsal do nariz – o que, aliado à importante mobilidade dos tecidos da região geniana, permite uma grande versatilidade na programação do desenho do retalho. Contudo, a ausência de um eixo vascular definido limita de alguma forma a extensão de tecido que é possível colher na região dadora com garantia de viabilidade. Apesar

disso, com base no amplo suprimento vascular, é um retalho que oferece um baixo risco de isquémia, desde que utilizado para encerramento de defeitos cirúrgicos com diâmetro não superior a 2,5cm³. A sua execução técnica é relativamente simples², podendo ser realizado sob anestesia local – de referir que, no caso descrito, o doente foi sujeito a anestesia geral devido à necessidade de realizar simultaneamente a biopsia de um

Dermatologia Cirúrgica

gânglio sentinela cervical. Sendo um retalho pediculado, a sua principal desvantagem é a necessidade de dois tempos cirúrgicos com um intervalo aconselhado de três semanas entre ambos. Apesar disso, é um retalho que respeita as unidades cosméticas faciais e permite a ocultação de cicatrizes nos sulcos anatómicos perinasais, oferecendo habitualmente um bom resultado cosmético^{2,3}. Em algumas situações poderá ser utilizado em conjugação com enxertos locais de cartilagem com vista à manutenção da consistência e resistência da asa do nariz e, conseqüentemente, da permeabilidade das vias aéreas³.

À semelhança do retalho interpolado do sulco melolabial, outros retalhos interpolados permitem corrigir defeitos cirúrgicos extensos de outras áreas faciais: são exemplos o retalho interpolado frontal paramediano^{1,4}, baseado no trajecto dos vasos supratrocleares, também frequentemente utilizado para reconstrução de defeitos da pirâmide nasal e asa do nariz; e o retalho interpolado retroauricular^{1,5}, com vascularização proveniente de diversas estruturas arteriais, utilizado na reconstrução

de defeitos cirúrgicos do pavilhão auricular, em particular do hélix e anti-hélix.

BIBLIOGRAFIA

1. Mellette JR, Ho DQ. Interpolation flaps. *Dermatol Clin*. 2005;23:87-112.
2. Barlow RJ, Swanson NA. The nasofacial interpolated flap in reconstruction of the nasal ala. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6Pt1):965-9.
3. Lindsey WH. Reliability of the melolabial flap for alar reconstruction. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3(1):33-7.
4. Jewett BS. Interpolated forehead and melolabial flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2009;17(3):361-77.
5. Johnson TM, Fader DJ. The staged retroauricular to auricular direct pedicle (interpolation) flap for helical ear reconstruction. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(6):975-8.

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



RETALHO ROMBOIDAL DUPLO PARA ENCERRAMENTO DE DEFEITO CIRÚRGICO DA COMISSURA LABIAL

Pedro Andrade¹, Ana Brinca¹, Ricardo Vieira², Américo Figueiredo³

¹Interna(o) 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 – Os lábios, enquanto estruturas anatómicas móveis da face, apresentam crucial importância em termos funcionais e cosméticos. A abordagem de defeitos cirúrgicos da região perioral é um desafio importante na prática cirúrgica dermatológica, atendendo ao risco de distorção da anatomia local. Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino, de 69 anos, com extenso carcinoma basocelular ulcerado da região perioral direita, com envolvimento da comissura labial. Foi realizada excisão radical da lesão e encerramento do defeito cirúrgico com retalho romboidal duplo das regiões geniana e mandibular homolaterais. Não houve complicações pós-operatórias e o resultado cosmético final foi bastante satisfatório, com preservação da funcionalidade das estruturas labiais. O retalho romboidal duplo é uma alternativa viável para o encerramento de defeitos cirúrgicos da comissura labial, utilizando pele das regiões geniana e mandibular adjacentes. É uma técnica de execução relativamente simples, com baixo risco de complicações, que oferece ótimos resultados funcionais e cosméticos.

PALAVRAS-CHAVE – Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos; Retalhos Cirúrgicos; Comissura Labial; Carcinoma Basocelular; Neoplasias do Lábio.

DOUBLE OPPOSING RHOMBOIDAL FLAP FOR RECONSTRUCTION OF LARGE SURGICAL DEFECT OF THE LABIAL COMMISSURE

ABSTRACT – The lips, as moving structures of the face, are cosmetically and functionally important areas. Closure of surgical defects involving the oral commissures is particularly challenging, due to the high risk of local anatomy disruption and functional or esthetical compromise. We describe the case of a 69-year old patient who was observed with a large basal cell carcinoma of the right perioral region, extending to the right oral commissure. This lesion was radically excised, and the resulting surgical defect was closed using a homolateral double opposing rhomboidal flap. Post-operative complications were not reported and the final result was esthetically very satisfactory, with preservation of lip function. Double opposing rhomboidal flaps are viable options for reconstructing defects involving the oral commissures – in these simple procedures, donor skin is obtained from the nearby cheek and mandibular areas, allowing the preservation of the lip structure and function under a low risk of surgical complications.

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

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

Dermatologia Cirúrgica

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

Os tumores cutâneos dos lábios e da região perioral são relativamente comuns, predominando o carcinoma espinhocelular no lábio inferior, particularmente no *vermillion*, e o carcinoma basocelular na pele do lábio superior. Na abordagem cirúrgica destes tumores, a preservação estrutural dos lábios e da região perioral é extremamente importante, uma vez que, para além dos relevantes aspectos cosméticos, estão em jogo funções tão importantes como a articulação das palavras e a competência oral.

Pequenas deformidades locais podem, por essas razões, ter uma repercussão severa no conjunto estético da face e um impacto deletério na sua funcionalidade. Nesse sentido, qualquer intervenção cirúrgica nesta região requer uma previsão prévia das dimensões e estruturas envolvidas pelo defeito resultante e uma adequada programação do procedimento reconstrutivo, de forma a minimizar potenciais sequelas de natureza cosmética ou funcional.

Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino de 69 anos de idade apresentava extensa lesão em placa infiltrada de superfície pigmentada e limites indefinidos, com cerca de 2,5cm de maior eixo e área ulcerada central, localizada na região perioral direita com extensão à comissura labial direita e à porção distal do sulco melolabial homolateral (Fig. 1). Esta lesão evoluiu de forma assintomática desde há 3 anos, com crescimento progressivo. Tratava-se de um doente com bom estado geral, não fumador, com história de exposição solar intensa e contínua a nível da face e tronco ao longo de vários anos, com antecedentes de angina de peito estável, hipertensão arterial e hiperplasia benigna da próstata, medicadas cronicamente com ácido acetilsalicílico 100mg id, lisinopril 20mg id, sinvastatina 20mg id e mononitrato de isossorbida 20mg id. Foi realizada biopsia incisional, cujo estudo histopatológico revelou tratar-se de um carcinoma basocelular trabecular ulcerado. Nesse contexto programou-se a excisão cirúrgica



Fig. 1 - Carcinoma basocelular ulcerado extenso da região perioral direita, com envolvimento da comissura labial (em cima); programação do procedimento cirúrgico, com definição das margens excisionais e das áreas dadoras (em baixo).

Dermatologia Cirúrgica

radical da lesão e posterior reconstrução utilizando um retalho romboidal duplo. Assim, delimitou-se uma área grosseiramente triangular centrada no tumor, de vértice posterior e base parassagital anterior, passando medialmente à comissura labial, incluindo a totalidade da lesão e respectivas margens cirúrgicas (4mm) – Fig. 1. Simultaneamente, foram definidas as duas áreas dadoras, traçando linhas paralelas às arestas do triângulo, com cerca de 2cm de intervalo, superiormente (na região geniana) e inferiormente (na região mandibular), de forma a delinear duas formas romboidais, coincidindo o bordo anterior da primeira com a metade superior do sulco nasolabial. Após excisão da lesão, levantamento dos retalhos e hemostase cuidadosa com electrocoagulação bipolar, procedeu-se à mobilização de cada um dos retalhos sobre o defeito (Fig. 2), permitindo suturá-los entre si ao longo de uma linha transversal na continuidade da comissura labial (Fig. 2).

O procedimento foi realizado sob anestesia local com cloridrato de lidocaína a 2% em regime de ambulatório, tendo decorrido sem intercorrências. O pós-operatório foi bem tolerado, com recurso a terapêutica analgésica simples (paracetamol 1g a cada 8h) e medidas de limitação da mobilização dos tecidos periorais. O doente foi reavaliado após 1 e 3 semanas, tendo apresentado uma óptima evolução cicatricial. O resultado estético era, já na altura, bastante satisfatório, não tendo sido registado qualquer compromisso funcional das estruturas labiais. Contudo, o seguimento regular do doente foi inviabilizado por abandono das consultas.

O retalho romboidal duplo é apresentado como uma alternativa viável para o encerramento de grandes defeitos cirúrgicos das comissuras labiais. A transposição de dois retalhos cutâneos romboidais grosseiramente simétricos com origem em áreas dadoras de localização oposta permite, neste caso, uma anulação das forças de tensão na porção média do defeito¹, minimizando, dessa forma, o risco de distorção ou a mobilização da comissura labial. Esta é, na verdade, a principal vantagem deste procedimento reconstrutivo, limitando o desenvolvimento de assimetrias labiais cosmeticamente inaceitáveis e preservando a funcionalidade do esfíncter oral. O encerramento dos consequentes defeitos das regiões dadoras é simples, contribui para a compensação das forças de tensão e estabilização da comissura labial, e origina linhas de sutura que são parcialmente ocultas sob sulcos anatómicos da face. Este procedimento cirúrgico é de execução técnica relativamente simples, requerendo um único tempo operatório sob anestesia local. A sua utilização é bastante versátil, tendo sido utilizado para encerramento de



Fig. 2 - Levantamento e mobilização dos retalhos romboidais após excisão da lesão em bloco (em cima); resultado final no pós-cirúrgico imediato após reconstrução com retalho romboidal duplo (em baixo).

defeitos cirúrgicos em várias localizações anatómicas, não apenas faciais¹⁻⁴. Neste caso particular, apesar de originar três cicatrizes lineares paralelas e transversais ao longo das regiões geniana e mandibular, possibilitou um resultado cosmético bastante aceitável, tendo em conta o benefício estrutural e funcional sobre a arquitetura labial.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu HL, Le SJ, Zheng SS. Double opposing-rhomboid flaps for closure of a circular facial defect in a special position. *Aesthetic Plast Surg.*

Dermatologia Cirúrgica

- 2009;33(4):523-6.
2. El-Tawil S, Carapeti E. Use of a double rhomboid transposition flap in the treatment of extensive complex pilonidal sinus disease. *Colorectal Dis.* 2009;11(3):313-7.
3. Akyürek M, Safak T. Direct closure of radial forearm free-flap donor sites by double-opposing rhomboid transposition flaps: case report. *J Reconstr Microsurg.* 2002;18(1):33-6.
4. Bullock JD, Hamdi B. Double rhomboid flap in ophthalmic plastic surgery. *Ophthalmic Surg.* 1980;11(7):431-4.

ESCLEREDEMA ADULTORUM DE BUSCHKE – CASO CLÍNICO

Ana Brinca¹, Hugo Oliveira², Margarida Gonçalo³, Óscar Tellechea⁴, Américo Figueiredo⁵

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 de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Professor of Dermatology and Venereology

⁵Director 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 – O Escleredema *adultorum* de Buschke (EAB) é uma doença rara do tecido conjuntivo caracterizada pelo endurecimento não depressível da pele. Histologicamente há espessamento da derme com fibras de colagénio espessadas separadas por mucopolissacáridos. Apresentamos um doente de 51 anos de idade, diabético insulinotratado com mau controlo metabólico, que referia um quadro com 5 anos de evolução de agravamento progressivo, caracterizado por infiltração cutânea difusa de limites mal definidos na região cervical posterior, metade superior do tronco e raiz dos membros, marcada diminuição da mobilidade cutânea e limitação funcional da charneira cervical e ombros. A hipótese de EAB foi confirmada pela histologia. Os restantes exames complementares de diagnóstico não revelaram alterações significativas, permitindo estabelecer o diagnóstico do subtipo III – *diabeticorum*. Iniciou fototerapia com radiação UVA1 sem qualquer benefício, e posteriormente uma terapêutica experimental com PUVA1, com melhoria clínica significativa, objectivável pela maior facilidade na realização de tarefas básicas como o vestir.

PALAVRAS-CHAVE – Escleredema *Adultorum*; Escleredema *Diabeticorum*; Diabetes *Mellitus*; Fototerapia; PUVA.

SCLEREDEMA ADULTORUM OF BUSCHKE – CASE REPORT

ABSTRACT – Scleredema *adultorum* of Buschke (SAB) is a rare connective tissue disease characterized by non-pitting induration of the skin. Histologically there is thickening of the dermis with large collagen fibers separated by deposits of mucopolysaccharids.

A 51-year-old male patient, with poorly controlled diabetes mellitus, progressively developed in a 5-year period, a diffuse cutaneous infiltration with ill-defined limits on the posterior neck, upper half of the trunk and proximal limbs, with marked skin stiffness and a significantly reduced mobility of the shoulder girdles and neck.

The diagnosis of SAB was confirmed by histological examination. Other complementary exams did not reveal significant changes, allowing the diagnosis of the third subtype of SAB - *diabeticorum*. The patient was treated with phototherapy, initially with UVA1 without any benefit, and later with an experimental therapeutic modality of PUVA1 with significant clinical improvement, allowing the patient to dress himself.

KEY-WORDS – Scleredema *Adultorum*; Diabetes *Mellitus*; Phototherapy; PUVA Therapy.

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

Caso Clínico

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

INTRODUÇÃO

O Escleredema *adultorum* de Buschke (EAB) é uma doença rara do tecido conjuntivo caracterizada pelo endurecimento não depressível da pele. Subdivide-se em três subtipos: o subtipo I, a forma clássica, surge subitamente após um episódio infeccioso e tem resolução espontânea em poucas semanas a meses; o subtipo II pode associar-se a paraproteinémias; e o subtipo III, *diabeticorum*, surge de modo mais insidioso associado a diabetes *mellitus* (DM) e tende a ser refractário ao tratamento, que não é consensual mas engloba, entre outros, corticóides tópicos e sistémicos, ciclosporina, metotrexato, fototerapia e radioterapia com feixe de electrões.

CASO CLÍNICO

Relatamos o caso de um doente do sexo masculino, de 51 anos de idade, caucasiano, com antecedentes de DM tipo 2 desde há 15 anos, insulinotratado, com mau controlo metabólico; hipertensão arterial desde há 15 anos, controlada com antihipertensores; e apneia obstrutiva do sono diagnosticada há 1 ano, sob ventilação não invasiva durante a noite com pressão contínua positiva.

Referia rigidez cutânea na metade superior do tronco e membros, sobretudo nos superiores, com dor de ritmo mecânico nos ombros, e marcada dificuldade na mobilização dos membros superiores, nomeadamente na abdução. Este quadro tinha uma instalação e agravamento progressivos ao longo de 5 anos, tendo-se iniciado pela região cervical posterior e subsequente extensão às áreas referidas. O doente não recordava qualquer intercorrência infecciosa prévia à instalação do quadro.

Apresentava espessamento difuso com rigidez cutânea de limites mal definidos na região cervical posterior, metade superior do tronco e extremidades proximais dos membros superiores, com marcada diminuição da mobilidade cutânea, tornando impossível a realização de prega cutânea (Figs. 1 e 2). As extremidades proximais dos membros inferiores também apresentavam as mesmas alterações (Fig. 3), embora de menor intensidade e sem repercussão funcional para o doente. Sem eritema significativo ou outras alterações à inspeção do tegumento cutâneo. A pele da face, mãos (Fig. 4) e pés estava poupada. Não referia fenómeno de Raynaud e não se observavam acrosclerose ou lesões das mucosas. O restante exame objetivo não revelou alterações,



Fig. 1 - Espessamento da pele do tronco e pescoço.

Caso Clínico



Fig. 2 - Incapacidade de realizar prega cutânea.



Fig. 3 - Envolvimento dos membros inferiores.

nomeadamente adenopatias periféricas palpáveis ou hepatoesplenomegalia.

Realizou-se estudo analítico, nomeadamente hemograma, proteinograma eletroforético, doseamento de imunoglobulinas, imunofixação, serologias várias e anticorpos antinucleares, nomeadamente anti-Scl 70 e anti-centrómero, que foram normais ou negativos. As únicas alterações analíticas eram a elevação da glicemia (188mg/dL), da hemoglobina glicada (9,4%), hipertrigliceridemia (341mg/dL) e glicosúria, todos de acordo com um insatisfatório controlo metabólico da DM. Realizou ainda uma radiografia torácica que não revelou alterações significativas, e provas funcionais respiratórias a favor de um padrão restritivo de doença pulmonar.

O exame histológico de biopsia cutânea realizada com bisturi na região cervical posterior revelou aumento da espessura da derme, espessamento dos feixes de colagénio na derme média e profunda (Fig. 5) e deposição de material que corou positivamente com Azul de Alcian (Fig. 6).

Não havendo qualquer intercorrência infecciosa prévia nem paraproteinémias associadas, e tratando-se de um doente diabético há longos anos, com mau controlo metabólico, enquadrámos este caso de EAB no subtipo *diabeticorum*.

Iniciou fototerapia com UVA₁ com uma dose cumulativa de 780 J/cm² atingida em 26 sessões, com dose média por sessão de 30 J/cm², sem qualquer benefício. Posteriormente associou-se psoraleno (metoxipsoraleno 0,6mg/kg de peso) a UVA₁, num protocolo experimental. Realizou 45 sessões, num total de 1490 J/cm², com dose média por sessão de 33 J/cm². Observámos



Fig. 4 - Prega cutânea no dorso da mão.

Caso Clínico

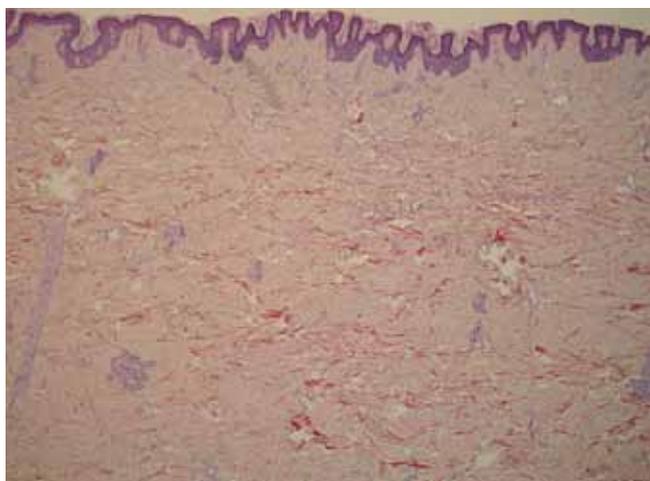


Fig. 5 - Imagem histológica, H&E, pequena amplificação.

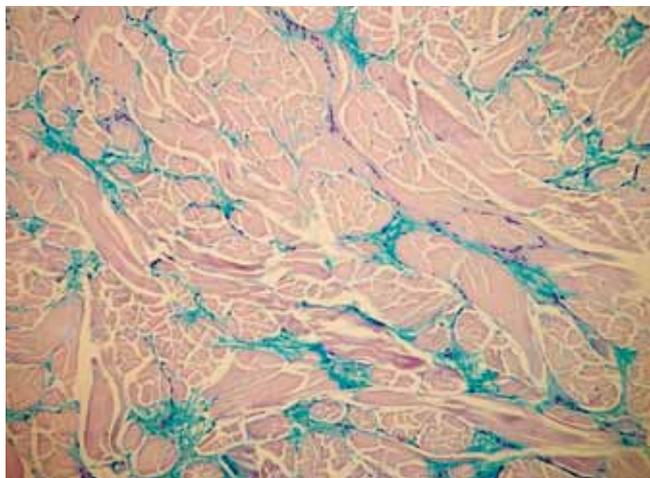


Fig. 6 - Imagem histológica, Azul de Alcian, grande amplificação.

franca melhoria clínica objetivável pela maior facilidade em mobilizar os membros superiores, com suficiente amplitude de movimentos para permitir vestir-se, o que lhe era anteriormente difícil. Apresenta um *follow-up* de 12 meses tendo-se mantido a melhoria clínica até há seis meses. Desde então tem ocorrido algum agravamento mantendo, no entanto, melhoria relativamente ao estado inicial.

DISCUSSÃO

A primeira descrição da doença actualmente conhecida como EAB é atribuída a Curzio em 1752 por

Touraine et al na sua revisão de 1936¹. Em 1902 *Buschke* descreveu o caso de um doente de 46 anos que desenvolveu um espessamento cutâneo do pescoço e tronco após um síndrome gripal¹. O termo escleredema *adultorum* de *Buschke* faz assim tributo a *Abraham Buschke*, autor da primeira descrição clássica desta doença.

O EAB é uma dermatose rara de etiologia desconhecida caracterizada pelo endurecimento e espessamento da pele do pescoço e tronco, podendo também envolver as extremidades proximais dos membros, sobretudo os superiores, sendo raros os casos com envolvimento dos membros inferiores, como verificado no nosso doente. Ocasionalmente cursa com eritema ou hiperpigmentação. Menos frequentemente pode envolver a face e a língua, causando dificuldade em abrir os olhos e a boca ou na mastigação². As mãos e os pés nunca estão atingidos. Outros órgãos como o coração, músculos esqueléticos e oculares, esófago, glândulas parótidas, fígado, pleura ou peritонеu, são raramente envolvidos³. A associação com a apneia obstrutiva do sono (AOS) foi relatada num estudo retrospectivo de 49 doentes com escleredema⁴, em que 25% apresentava AOS. A mortalidade associada ao EB é incomum⁵.

O envolvimento do pescoço com extensão ao dorso, o facto de poupar as mãos e os pés e a ausência de fenómeno de Raynaud e de envolvimento visceral, permitem a diferenciação clínica entre esta rara doença e a esclerodermia sistémica. Os exames laboratoriais são geralmente normais e os autoanticorpos habitualmente associados à esclerodermia sistémica estão ausentes.

O diagnóstico baseia-se na clínica, sendo confirmado pelo exame histopatológico quando necessário. Verifica-se um aumento da espessura da derme com espessos feixes de colagénio separados por espaços preenchidos por mucina. Estes depósitos localizam-se mais frequentemente na derme profunda e podem ser corados pelo Azul de Alcian. Contudo, a presença de depósitos de mucina corados por este corante é inconsistente e a sua ausência não exclui o diagnóstico.

O principal mecanismo etiopatogénico na acumulação dos componentes da matrix extracelular parece estar mais relacionado com uma expressão anormal dos genes das proteínas extracelulares (colagénio tipo 1 e 3, fibronectina) na pele do que com uma diminuição do processo de degradação^{6,7}. Os sinais que medeiam a activação dos fibroblastos ainda não são conhecidos. A glicosilação irreversível do colagénio e resistência à degradação pela colagenase, que levaria à acumulação do colagénio, é um mecanismo possível. Alternativamente, a estimulação excessiva pela insulina, num

Caso Clínico

contexto de hiperinsulinismo, poderia também levar ao aumento da síntese de colagénio e mucina¹.

A origem desta dermatose é desconhecida. Várias etiologias já foram propostas, desde infecções, autoimunidade e hiperinsulinismo, sem dados convincentes. Várias formas clínicas estão descritas. As benignas surgem após um episódio infeccioso, geralmente das vias aéreas superiores, observam-se sobretudo em crianças e jovens adultos, e regridem espontaneamente ao fim de poucas semanas a meses. Formas mais crónicas associam-se a doença sistémica, nomeadamente com paraproteinémias, incluindo o mieloma múltiplo, e com hiperparatiroidismo⁸, entre outras patologias. O EAB *diabeticorum* é também uma forma crónica da doença. A DM está presente em cerca de 50% dos casos de EAB, quer a tipo 1 quer a tipo 2, sendo esta última a mais frequentemente encontrada nos poucos relatos publicados^{9,10}. Os achados clínicos mais frequentes do EAB *diabeticorum* são: sexo masculino, DM de início na idade adulta; DM de longa duração, pobre controlo metabólico, necessidade de tratamento com insulina e presença de complicações específicas da DM¹¹. A frequência desta complicação cutânea na DM é grandemente subestimada dado o seu carácter insidioso. Dados divergentes estão publicados na literatura. Cole et al relatam uma prevalência de 2,5% numa população de 424 diabéticos¹². Sattar et al relatam uma prevalência de 14% num grupo de 100 diabéticos¹⁰.

Graff¹³ descreveu três subtipos de EB (Tabela 1): o **subtipo I**, a forma clássica descrita por Buschke, surge subitamente após episódio infeccioso, geralmente da orofaringe, uma ou duas semanas depois, e tem resolução espontânea em poucos meses a dois anos; o **subtipo II** pode associar-se a paraproteinémias,

incluindo o mieloma múltiplo, tem um curso progressivo sem resolução espontânea; e o **subtipo III**, o *diabeticorum*, surge de modo mais insidioso associado a diabetes mellitus, e tende a ser refractário ao tratamento.

Várias modalidades terapêuticas têm sido descritas em relatos de casos clínicos ou em pequenas séries, tais como imunossuppressores¹⁴, antibióticos¹⁵, corticosteróides tópicos e sistémicos, fisioterapia, fototerapia e radioterapia (RT) com feixe de electrões, mas nenhuma se provou consistentemente eficaz. Uma das modalidades terapêuticas com maior número de casos descritos com sucesso terapêutico é a RT com feixe de electrões. Angeli-Besson et al relatam uma melhoria franca com este tratamento num doente com EAB associado a hiper-gamaglobulinémia monoclonal¹⁶; outro grupo de autores descreve três doentes com boa resposta a esta modalidade terapêutica após insucesso com outros tratamentos¹⁷. Também Tamburi et al utilizaram RT com feixe de electrões com completa resolução clínica¹⁸.

Relativamente à fototerapia¹⁹, cujo principal mecanismo de acção será a degradação do colagénio pela activação de metaloproteinases da matriz, há relatos de sucesso quanto à utilização de PUVA e de UVA₁ (340-400nm). Foi em 2004 que surgiram os primeiros relatos de tratamento do escleredema com radiação UVA1: um doente com o subtipo II de EAB e outro com o subtipo III, *diabeticorum*²⁰. Em ambos os casos alcançou-se sucesso terapêutico com baixas doses (10-30 J/cm²). Mais tarde, Eberlein-Konig et al²¹ relataram outro caso de sucesso terapêutico da radiação UVA₁ em doses médias de 50J/cm² em 35 sessões. Outros cinco casos de EAB, do subtipo *diabeticorum*, foram descritos por Tuchinda C et al²² em 2006, num estudo retrospectivo de 92 doentes com diferentes patologias (eczema atópico, EAB, morfeia, esclerodermia sistémica, eczema das mãos ou dos pés); 4 deles com boa resposta terapêutica, tendo o quinto doente abandonado o tratamento por episódio de erupção polimorfa à luz. Quanto ao tratamento com PUVA, os primeiros relatos remontam a 1998, com três casos de EAB descritos por Hager CM et al²³ com melhoria clínica significativa com banho-PUVA, com uma média de 59 sessões e dose cumulativa de 245,7 J/cm². Mais tarde, em 2000, Grundmann-Kollmann M et al²⁴ descreveram o caso de um doente com EAB que obteve boa resposta clínica ao PUVA-creme, tendo realizado um total de 35 sessões com dose cumulativa de UVA de 114,5 J/cm² (concentração=0,001% de 8-metoxipsoraleno, preparado em emulsão água em óleo, com 30% de água). Mais recentemente, também Nakajima K et al²⁵ descreveram outros dois casos de EAB tratados com PUVA; um

Tabela 1 - Subtipos de Escleredema de Buschke (Graff)

	% do total	CARACTERÍSTICAS
Tipo 1	55	Episódio infeccioso prévio Resolução geralmente completa em meses a 2 anos Tipo Clássico descrito por Buschke
Tipo 2	25	Sem episódio infeccioso prévio Lentamente progressivo, sem resolução Risco de paraproteinémias, incluindo mieloma múltiplo
Tipo 3	20	Sem episódio infeccioso prévio Lentamente progressivo, sem resolução Diabetes mellitus de longa evolução, mal controlada

Caso Clínico

doente realizou 128 J/cm² de dose total cumulativa e o outro 101 J/cm², tendo-se verificado melhoria clínica em ambos. A utilização de PUVA₁ não está descrita na literatura, mas tendo em conta que o tratamento não é consensual e que são poucos os casos de EAB *diabeticorum* descritos e sempre limitado o seu sucesso terapêutico, optámos pela terapêutica experimental com PUVA₁, no sentido de alcançar planos mais profundos da pele. Realizou 45 sessões, num total de 1420 J/cm², e verificámos melhoria clínica, objectivável pela maior facilidade em mobilizar os membros superiores. No final do tratamento, o doente conseguia tocar com as mãos uma na outra atrás do dorso, tarefa impossível antes do início deste tratamento. Este ganho de mobilidade traduziu-se numa melhoria da qualidade de vida, com maior facilidade na realização de tarefas básicas, como o vestir-se. O tempo de seguimento é, todavia, ainda curto para saber se esta melhoria se manterá, ou qual será a duração do benefício obtido. Fica também ainda por esclarecer a relação risco-benefício desta técnica, aplicada nesta patologia, dada a exposição a doses relativamente elevadas de radiação UV.

Salientamos o mau prognóstico deste doente por apresentar comorbilidades associadas ao EB, nomeadamente a apneia obstrutiva do sono e o padrão restritivo das provas funcionais respiratórias, que acreditamos estarem intimamente relacionadas com a patologia cutânea de base, como já foi, aliás, descrito na literatura⁴.

Tratando-se de uma doença clinicamente silenciosa ou facilmente desvalorizável, quer pelo próprio doente quer pelo médico, mas com importante repercussão funcional, pensamos tratar-se de um diagnóstico a não esquecer num doente diabético há longos anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adutorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):355-9.
2. Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP, Karampekios S, Panayotidis J, Tosca AD. Scleredema adutorum of Buschke presenting as periorbital edema: diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2 Suppl 1):41-4.
3. Venencie PY, Powell FC, Su WP, Perry HO. Scleredema: a review of thirty-three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(1):128-34.
4. Ray V, Boisseau-Garsaud AM, Ray P, Pont F, Lin L, Hélénon R, et al. Obesity persistent Scleredema: study of 49 cases. *Ann Dermatol Venerol.* 2002;129(3):281-5.
5. Sansom JE, Sheehan AL, Kennedy CT, Delaney TJ. A fatal case of Scleredema of Buschke. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):669-70.
6. Oikarinen A, Ala-Kokko L, Palatsi R, Peltonen L, Uitto J. Scleredema and paraproteinemia. Enhanced collagen production and elevated type I procollagen Messenger RNA level in fibroblasts grown from cultures from the fibrotic skin of a patient. *Arch Dermatol.* 1987;123(2):226-9.
7. Varga J, Gotta S, Li L, Sollberg S, Di Leonardo M. Scleredema adutorum: case report and demonstration of abnormal expression of extracellular matrix genes in skin fibroblasts in vivo and in vitro. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):992-9.
8. Jacob N, Gleichmann U, Stadler R. Scleredema adutorum in secondary hyperparathyroidism. *Hautarzt.* 2002;53(2):121-5.
9. Rho YW, Suhr KB, Lee JH, Park JK. A clinical observation of Scleredema adutorum and its relationship to diabetes. *J Dermatol.* 1998;25(2):103-7.
10. Sattar MA, Diab S, Sugathan TN, Sivanandasingham P, Fenech FF. Scleredema diabeticorum: a minor but often unrecognized complication of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1988;5(5):465-8.
11. Meguerditchian C, Jacquet P, Béliard S, Benderitter T, Valéro R, Carsuzza F, et al. Scleredema adutorum of Buschke: an under recognized skin complication of diabetes. *Diabetes Metab.* 2006;32(5 Pt 1):481-4.
12. Cole GW, Headley J, Skowsky R. Scleredema diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 1983;6(2):189-92.
13. Graff R: Discussion of Scleredema adutorum. *Arch Dermatol.* 1968;98:319-20.
14. Mattheo-Vakali G, Ioannides D, Thomas T, Lazariadou E, Tsogas P, Minas A. Cyclosporine in Scleredema. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(6):990-1.
15. Krasagakis K, Hettmannsperger U, Trautmann C, Tebbe B, Garbe C. Persistent Scleredema of Buschke in a diabetic: improvement with high-dose penicillin. *Br J Dermatol.* 1996;134(3):597-8.
16. Angeli-Besson C, Koepfel MC, Jaquet P, Andrac L, Sayag J. Electron-beam therapy in scleredema adutorum with associated monoclonal hypergammaglobulinemia. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):394-7.
17. Bowen AR, Smith L, Zone JJ. Scleredema Adutorum of Buschke treated with radiation. *Arch Dermatol.* 2003;139(6):780-4.

Caso Clínico

18. Tamburin LM, Pena JR, Meredith R, Soong VY. Scleredema of Buschke successfully treated with electron beam therapy. *Arch Dermatol*. 1998;134:419-22.
19. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degiz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(3):157-65.
20. Janiga LL, Ward DH, Lim HW. UVA-1 as a treatment for Scleredema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 20(4):210-1.
21. Eberlein-Konig B, Vogel M, Katzer K, Hein R, Kohn FM, Ring J, et al. Successful UVA1 phototherapy in a patient with Scleredema Adutorum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(2):203-4.
22. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmetts C, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(5):247-53.
23. Hager CM, Sobhi HA, Hunzelmann N, Wickenhauser C, Scharenberg R, Krieg T, et al. Bath-PUVA therapy in three patients with Scleredema adutorum. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2 Pt 1):240-2.
24. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Kaufmann R, Podda M. Cream PUVA therapy for Scleredema adutorum. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):1058-9.
25. Nakajima K, Iwagaki M, Ikeda M, Kodama H. Two cases of diabetic Scleredema that responded to PUVA therapy. *J Dermatol*. 2006;33(11):820-2.

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, vómitos, 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.

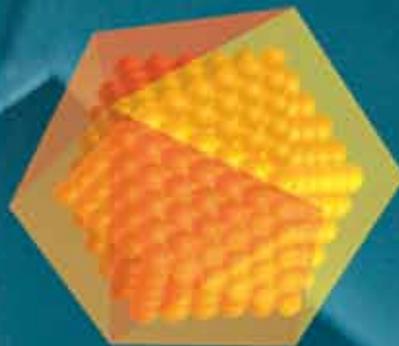


A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I - Piso 2A
Rua dos Malhões nº1 - 2770-071 Paço de Arcos
NIPC 501572570 • Tel. 210 935 500
e-mail: menporfarma@menarini.pt
www.menarini.com



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

ERITROPLASIA DE QUEYRAT – TRATAMENTO COM LASER CO2

Rita Guedes¹, Inês Leite¹, Paulo Araújo², David Tente³, Armando Baptista⁴, Natividade Rocha⁵

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

²Interno do Internato Complementar de Urologia/ Resident, Urology Department

³Interno do Internato Complementar de Anatomia Patológica/Resident, Pathology Department

⁴Director de Serviço/Head of Dermatology and Venereology Department

⁵Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Espinho, Portugal

RESUMO – A Eritroplasia de Queyrat é um carcinoma in situ raro do homem não circuncidado e o seu tratamento depende da extensão e localização da lesão.

Descreve-se o caso clínico de um doente com 68 anos, com diagnóstico clínico e histológico de Eritroplasia de Queyrat. Atendendo às dimensões e localização da lesão, inviabilizando a opção cirúrgica, optou-se pelo tratamento com laser CO2. O doente foi submetido a uma única sessão de laserterapia.

Os autores pretendem com este trabalho divulgar uma opção no tratamento da Eritropalsia de Queyrat.

Até à data estão publicados somente quatro trabalhos reportando o uso desta modalidade terapêutica no tratamento de lesões penianas pré-malignas.

PALAVRAS-CHAVE – Eritroplasia; Lasers; Tratamento com Laser; Dióxido de Carbono.

ERYTHROPLASIA OF QUEYRAT – TREATMENT WITH CARBON DIOXIDE LASER

ABSTRACT – Erythroplasia of Queyrat is a rare in situ carcinoma of the uncircumcised man and its treatment depends on the extent and location of the lesion.

We describe the case of a 68 years old patient, with clinical and histological diagnosis of Erythroplasia of Queyrat. Given the size and location of the lesion, preventing the surgical option, we performed the treatment with CO2 laser. The patient underwent a single session of laser therapy with complete resolution of the lesion.

The authors aim with this paper is to remember this surgical technique in the effective treatment of Erythroplasia Queyrat. To date there are only four published studies reporting the use of CO2 laser in the treatment of this lesion.

KEY-WORDS – Erythroplasia; Lasers; Laser Therapy; Carbon Dioxide.

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

Correspondência:

Dr.ª Rita Guedes

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Espinho

Rua Conceição Fernandes

4434 – 502 Vila Nova de Gaia

Telefone: 00351 227865100

E-mail: ritapereiraguedes@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A Eritroplasia de Queyrat foi originalmente descrita por Queyrat em 1911 como carcinoma espinocelular *in situ* do pênis¹. Durante décadas foi interpretada como lesão pré maligna das mucosas, quer femininas quer masculinas, mas nos últimos anos o seu uso tem sido restrito à referência ao carcinoma *in situ* da glândula do pênis e estruturas mucosas adjacentes². Trata-se de uma lesão do homem não circuncidado e de meia-idade. A sua etiologia permanece desconhecida embora se pense que factores como má higiene, esmegma, calor, fricção, trauma e infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) possam estar envolvidos na sua génese³.

Geralmente apresenta-se como uma lesão em mancha ou placa fina, eritematosa, bem delimitada e assintomática. A progressão para carcinoma espinocelular invasivo ocorre em 10% e a metastização à distância em 2% dos doentes. Aproximadamente 5% dos doentes morrem devido à metastização^{4,5}.

Anteriormente estas lesões penianas eram submetidas a curetagem com electrocirurgia, excisão cirúrgica, irradiação ou mesmo amputação. Estas opções resultavam frequentemente em estenose uretral ou mutilação severa. Actualmente a escolha terapêutica tem em consideração a funcionalidade peniana aliada a um elevado índice de cura clínica. As diferentes modalidades são a excisão cirúrgica (para lesões de menores dimensões), circuncisão (para lesões confinadas ao prepúcio), tratamento tópico com 5-FU ou imiquimod, ou a laserterapia de dióxido de carbono.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de um doente de 68 anos, viúvo, que recorreu à consulta de Dermatologia do CHVNGaia com uma lesão assintomática no pênis com 2 anos de evolução. Negava actividade sexual nos últimos anos.

Clinicamente apresentava uma placa eritematosa com bordos irregulares e limites bem definidos, desde a glândula até metade do corpo peniano, ocupando 2/3 da circunferência deste e com cerca de 2,5cm de maior eixo (Fig. 1). Não havia envolvimento uretral ou compromisso funcional do pênis.

O doente foi submetido a biópsia que revelou uma epiderme com perda de maturação, atipia de queratinócitos e ocasionais células disqueratóticas, presentes em toda a sua espessura (Fig. 2). Não foi observada qualquer evidência de actividade vírica, nomeadamente



Fig. 1 - Placa eritematosa envolvendo 2/3 da circunferência do pênis e estendendo-se longitudinalmente desde metade do corpo até à glândula.

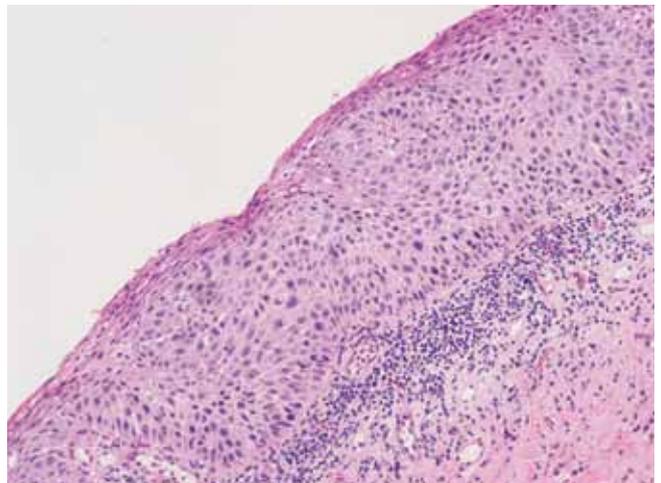


Fig. 2 - Eritroplasia de Queyrat (H&E, 4x).

do vírus do HPV. Os dados observados confirmaram a suspeita clínica de Eritroplasia de Queyrat.

Atendendo às dimensões e localização da lesão, inviabilizando a circuncisão como tratamento curativo, a amputação permaneceu como única opção cirúrgica válida. No intuito de evitar esta última, foi proposta ao doente a realização de laserterapia de CO₂, após circuncisão realizada no Serviço de Urologia. O doente foi submetido a uma única sessão de tratamento sob anestesia troncular (Figs. 3 e 4). Foi utilizada uma energia de 8W no modo contínuo. A área afectada foi vaporizada por forma a remover apenas uma camada

Caso Clínico



Fig. 3 - Tratamento da lesão com laser CO2.



Fig. 4 - Terminada a sessão de laser era visível a depressão na área da lesão, resultado da vaporização do laser.

fina de tecido, uma vez que a lesão clínica e histologicamente era superficial, não envolvendo o córion, permitindo assim um menor compromisso funcional e estético. Foi efectuado tratamento em toda a lesão com 2-3mm de margem proximal e distal, por forma a envolver possíveis áreas subclínicas.

O doente foi reobservado após 48 horas e após 1 semana, com evolução favorável. A total reepitelização foi alcançada às 3 semanas.

Aos 5 meses após a cirurgia efectuaram-se 3 biopsias em locais diferentes do perímetro peniano da lesão

original, que confirmaram a cura clínica e histológica.

O resultado funcional e estético final foi excelente (Fig. 5) e não houve até à data evidência de recidiva (*follow-up* de 1,5 ano). De salientar que a área submetida a tratamento, com consequente cicatriz nacarada, tem vindo a sofrer repigmentação parcial (Fig. 6).



Fig. 5 - Cinco meses após tratamento com laser CO2.



Fig. 6 - Repigmentação parcial da área tratada ao fim de um ano de tratamento (mãos do doente).

DISCUSSÃO

À semelhança de todos os carcinomas *in situ*, a Eritroplasia de Queyrat comporta o risco de malignização, o que justifica um tratamento eficaz e atempado. As modalidades terapêuticas descritas para esta patologia são variadas. A opção deve ter em conta as características da lesão, a disponibilidade técnica do serviço,

Caso Clínico

a habilidade do cirurgião e a preferência do doente, atendendo às consequências funcionais e estéticas que podem advir.

A utilização do 5-FU tópico foi descrita com sucesso⁴⁻⁶ assim como a radioterapia. No entanto, alguns autores defendem que esta última é menos eficaz na Eritroplasia de Queyrat do que na Doença de Bowen⁵. A electrocirurgia é uma modalidade prática, mas, comparativamente ao laser CO2, está associada a um nível mais profundo de necrose tecidual e consequente fibrose. A criocirurgia é um método barato, simples e eficaz⁷, mas que exige um controlo preciso da área a tratar. A terapêutica fotodinâmica também é um tratamento a ter em conta, no entanto a superfície cilíndrica do pénis, torna esta modalidade de difícil execução.

Recentemente foi descrita a utilização de imiquimod a 5% no tratamento desta patologia, que poderá vir a ser uma alternativa interessante, particularmente nos casos associados à infecção pelo HPV³.

A cirurgia por laser está preconizada no tratamento de uma grande variedade de patologias cutâneas, incluindo cicatrizes, quelóides, verrugas víricas, lesões vasculares, queilite actínica, rinofima e outras. As vantagens do uso deste laser são o controlo preciso do alvo, dano térmico mínimo para além do plano cirúrgico e grande variabilidade de potência.

O tratamento com laser CO2 possibilita uma destruição controlada do tecido, aliada à facilidade na execução da técnica cirúrgica e aos excelentes resultados funcionais. Embora não seja um tratamento de primeira linha para esta patologia, salienta-se a sua segurança, sendo uma opção válida em lesões de difícil abordagem.

Destacam-se as razões para a escolha do laser CO2 no caso apresentado:

- *Inviabilidade cirúrgica* – Segundo o parecer do Serviço de Urologia, e tendo em conta as dimensões da lesão que ultrapassavam a zona do prepúcio, a simples circuncisão não era curativa, obrigando à realização de uma amputação parcial do pénis;
- *Eficácia do tratamento* – Comprovada por exame histológico;
- *Facilidade de execução técnica* – Foi efectuada uma sessão única sob anestesia troncular, com um controlo fácil do plano cirúrgico;
- *Pós-operatório excelente* – Pouca morbidade, justificando apenas o uso de analgésicos de potência leve. Reepitelização completa ao fim de 3 semanas;
- *Segurança* – a utilização de baixas energias está

associada a uma maior segurança;

- *Resultado funcional e cosmético.*

Até à data estão publicados quatro trabalhos reportando o uso do laser CO2 no tratamento deste tipo de lesão⁸⁻¹¹. Greenbaum descreve o tratamento de uma lesão de Eritroplasia de Queyrat com características semelhantes às descritas neste caso¹¹ e Rosemberg destaca este tratamento nos casos de Eritroplasia de Queyrat que não respondem aos tratamentos clássicos⁹. Em todos os trabalhos destaca-se a eficácia terapêutica e a comodidade na sua execução, aliada a resultados estéticos e funcionais satisfatórios.

CONCLUSÃO

A Eritroplasia de Queyrat é tradicionalmente uma patologia para a qual as modalidades cirúrgicas estavam associadas a desfiguramento e perturbação funcional importantes. Os tratamentos alternativos devem ser vistos como uma opção válida e o sucesso com o laser CO2 é um desses exemplos. As novas tecnologias têm possibilitado ao clínico um armamentário diversificado de modalidades terapêuticas, no entanto nem todos os serviços dispõem destes aparelhos, pelo que as restantes opções não devem ser esquecidas.

A escolha deve ser efectuada a nível individual, por forma a curar o doente, mantendo íntegra a sua função urinária e sexual.

No caso apresentado, a cirurgia por laser foi curativa e executada com facilidade, sem complicações. Serão necessários mais relatos para definir mais criteriosamente as indicações cirúrgicas deste laser na Eritroplasia de Queyrat.

REFERÊNCIAS

1. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the Skin. 6th Ed. Philadelphia: B Lippincott; 1983.
2. Choi JW, Choi M, Cho KH. A case of erythroplasia of queyrat treated with imiquimod 5% cream and excision. Ann Dermatol. 2009;21(4):419-22.
3. Goette DK. Erythroplasia of Queyrat. Arch Dermatol. 1974; 110 (2):271-3.
4. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira W, Messina MC, Pimentel ER, Neto C. Treatment of cutaneous tumours with topical 5% imiquimod cream. Clinics. 2009; 64(10):961-6.
5. Bernstein G, Forgaard DM, Miller JE. Carcinoma in

Caso Clínico

- situ of the glans penis and distal urethra. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986; 12(5):450-5.
6. Blank AA, Schnyder UW. Soft x-ray therapy in Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Dermatologica*. 1984; 171(2):89-94.
 7. Sonnex TS, Ralfs IG, Plaza de Lanza M, Dawber RPR. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery. *Br J Dermatol*. 1982; 106(5):581-4.
 8. Wilson C, Dawber R. CO2 laser treatment of erythroplasia of Queyrat. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16(5):490-1.
 9. Rosemberg SK. Carbon dioxide laser treatment of external genital lesions. *Urology*. 1985;25 (6): 555-8.
 10. Conejo-Mir JS, Muñoz MA, Linares M, Rodríguez L, Serrano A. Carbon dioxide laser treatment of erythroplasia of Queyrat: A revisited treatment to this condition. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):643-4.
 11. Greenbaum S, Glogau R, Stegman S, Tromovitch T. Carbon Dioxide Laser Treatment of Erythroplasia of Queyrat. *Dermatol Surg Oncol*. 1989; 15(7):747-50.
 12. Gerber GS. Carcinoma in situ of the penis. *J Urol*. 1994; 151(4): 829-33.
 13. Eliezri YH, Sklar JA. Lymphangioma circumscriptum: Review and evaluation of carbon dioxide laser vaporization. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988; 14(4):357-64.

VICHY

LABORATOIRES

25 ANOS DE PESQUISA
1 REVOLUÇÃO ANTIQUEDA
-72% DE QUEDA*

* Estudo clínico realizado em 118 pessoas durante 90 dias.

NOVO
DERCOS
AMINEXIL **PRO**

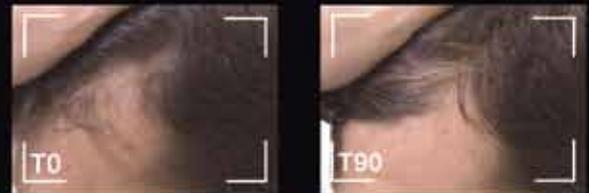
Cuidado antiqueda intensivo tripla acção

Aminexil®: limita a queda de cabelo prematura¹.
SP94™: favorece a construção da fibra capilar².
Arginina: ajuda a estimular a micro circulação.

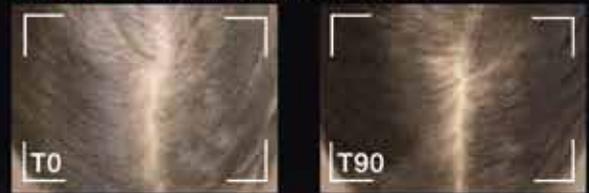
Eficácia percebida a partir de 2 semanas**
Adaptado para o couro cabeludo sensível.

Comprovado em meio hospitalar.

Homens: Favorece o crescimento natural: 80%**



Mulheres: Cabelo mais espesso: 86%**



Melhoria média observada.

**Auto avaliação realizada em 118 pessoas - Percentagem de indivíduos que notaram uma melhoria.

***HMR Health Market Research Portugal - vendas acumuladas de Janeiro a Dezembro de 2010, em unidades e valor.

¹Eficácia Aminexil®: teste in vitro.

²Eficácia SP94™: teste in vitro.



VICHY. A SAÚDE É BELA.

Todas as provas e o seu diagnóstico personalizado em www.vichyconsult.pt

PIODERMA GANGRENOSO PUSTULOSO E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL – RESOLUÇÃO APÓS PROCTOCOLECTOMIA

Pedro Andrade¹, Maria Manuel Brites², Henrique Alexandrino³, Américo Figueiredo⁴

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

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

³Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral/Consultant, General Surgery Specialist

⁴Director 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 – Relata-se o caso de doente de 67 anos de idade observada com placas eritematovioláceas dolorosas centradas por pústulas nas extremidades dos membros inferiores, com evolução de 1 mês, progredindo para lesões ulceradas de crescimento centrífugo, com bordos infiltrados e descolados, com análise histológica compatível com pioderma gangrenoso. Associava diarreia mucopiossanguinolenta, erosões orais e febre, com 3 meses de evolução. A colonoscopia subtotal foi sugestiva de doença inflamatória intestinal com envolvimento contínuo da mucosa visualizada. Ao 10º dia de internamento foi submetida a colectomia esquerda na sequência de perfuração cólica, e posteriormente a proctocolectomia total por complicação pós-operatória. Observou-se cicatrização rápida das lesões nos 3 meses seguintes, sob tratamento com dermocorticoide, sem recidiva em *follow-up* de 2 anos.

O pioderma gangrenoso pustuloso é uma entidade clínica rara; salienta-se neste caso a evolução sinérgica das doenças intestinal e cutânea, e em particular a rápida resolução do quadro cutâneo após proctocolectomia.

PALAVRAS-CHAVE – Pioderma Gangrenoso; Doença Inflamatória Intestinal; Proctocolectomia.

PUSTULAR PYODERMA GANGRENOSUM AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE – HEALING AFTER PROCTOCOLECTOMY

ABSTRACT – We present the case of a 67-year-old patient observed with multiple painful violaceous plaques with central pustules on distal lower limbs, rapidly transforming into deep ulcers with infiltrated undermined borders and centrifuge progression, associated with mucous bloody diarrhea, oral erosions and hyperthermia in the previous three months. Histopathologic skin examination was consistent with the diagnosis of pyoderma gangrenosum (PG). Subtotal colonoscopy showed a severe continuous rectocolitis, consistent with unspecific inflammatory bowel disease (IBD). Due to colonic perforation, the patient was submitted to left colectomy, and afterwards to total proctocolectomy. Treatment with topical corticosteroids was performed and complete ulcer healing was observed three months after surgery, without recurrence in the following 2 years. Pustular PG is a rare condition; the relevance of this case is supported not only by the synergic evolution of severe pustular PG and IBD, but also by the prompt regression of the former after proctocolectomy.

KEY-WORDS – Pyoderma Gangrenosum; Inflammatory Bowel Diseases; Proctocolectomy.

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

INTRODUÇÃO

O Pioderma Gangrenoso é uma dermatose neutrofílica rara, de etiologia não esclarecida¹⁻³, de natureza polimorfa e recidivante, com carácter localmente destrutivo e potencialmente fatal. Apesar de se manifestar a nível cutâneo, tipicamente sob a forma de lesões ulceradas dolorosas com base necrótica e bordos infiltrados, violáceos e descolados^{4,5}, é, na realidade, uma doença sistémica, podendo cursar com febre e diversas manifestações extracutâneas⁶. Em cerca de metade dos casos é uma doença idiopática isolada, mas nos restantes surge associado a diversas patologias sistémicas, em particular entidades clínicas que traduzem um determinado grau de anomalia imunológica^{1,3-6}. A doença inflamatória intestinal, em particular a doença de Crohn e a colite ulcerosa, são as mais frequentemente associadas, mas várias outras patologias (doenças mieloproliferativas, paraproteinémias, artropatias inflamatórias, entre outras) têm sido também relacionadas^{4,6}. O tratamento é moroso e frequentemente agressivo, com taxas de sucesso variáveis e não reproduzíveis em todos os casos. As alternativas terapêuticas são múltiplas, abrangendo um leque vasto de fármacos de acção sistémica e tópica^{4,6}. As formas não isoladas de pioderma gangrenoso poderão ser mais refractárias aos tratamentos convencionais e beneficiam habitualmente das medidas de tratamento ou estabilização das doenças associadas⁶.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma doente caucasóide do sexo feminino, de 67 anos, referenciada para a consulta externa de Dermatologia por apresentar múltiplas lesões papulosas e em placa de tonalidade eritematoviolácea, muito dolorosas, associadas a pústulas ou

bolhas de conteúdo hematopurulento, localizadas a nível do dorso de ambos os pés, com cerca de um mês de evolução (Fig. 1). Estas lesões tinham agravamento progressivo, originando úlceras profundas de bordos



Fig. 1 - Múltiplas lesões pustulosas e bolhosas no dorso do pé direito (em cima) progredindo rapidamente para lesões ulceradas dolorosas com bordos violáceos (em baixo).

Caso Clínico

infiltrados, violáceos e descolados, de crescimento centrífugo (Fig. 1). Esta dermatose surgia no contexto de um quadro caracterizado por astenia, anorexia e perda ponderal não quantificada com três meses de duração, associado a episódios recorrentes de diarreia mucopiossangüinolenta, tenesmo, dor abdominal tipo cólica de distribuição difusa, lesões erosivoulceradas dolorosas da mucosa oral e hipertermia, de natureza não esclarecida e agravamento recente. Tratava-se de uma doente sem antecedentes pessoais relevantes à excepção de fissura anal crónica, não fazendo outra medicação para além de modificadores da motilidade gastrointestinal e analgesia local, de que fazia uso de forma esporádica. Não havia registo de alergias conhecidas ou antecedentes familiares relevantes.

A biópsia incisional de uma lesão dos membros inferiores revelou pústula intraepidérmica e um infiltrado dérmico denso rico em células polimorfonucleares (PMN) com carioclasia e sem vasculopatia (Fig. 2), compatível com o diagnóstico clínico de pioderma gangrenoso pustuloso.

Nesse contexto, a doente foi internada no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra - EPE para terapêutica específica e estudo complementar. À entrada, encontrava-se subfebril, com dor e distensão abdominais em contexto de diarreia mucosa abundante, sendo evidentes, para além de múltiplas lesões erosivoulceradas com dimensões entre os 2 e os 8mm de diâmetro a nível da mucosa lingual e jugal, extensas placas mucosas brancas aderentes, cobrindo uma grande superfície da superfície dorsal da língua e palato, sugestivas de candidíase oral (Fig. 3). Não apresentava outras lesões do restante tegumento, à excepção das lesões ulceradas descritas dos membros inferiores.

Análiticamente foi evidenciada elevação da proteína C-reativa (19mg/dl) e velocidade de sedimentação (83mm na 1ª hora), leucocitose (13.400 G/L) com neutrofilia (83,2% PMN) e anemia normocítica normocrómica com perfil de cinética do ferro enquadrável em contexto de doença crónica (Hg 9,2g/dl). Adicionalmente, foram detectados títulos séricos elevados (++) de anticorpos anti-citoplasma neutrofílico (x-ANCA). As restantes análises realizadas (sumária de urina tipo 2, proteinograma electroforético e imuno-electroforese séricas, serologias virais para CMV, HBV, HCV e HIV, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* – ASCA –, pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* nas fezes, hemoculturas e coproculturas) não revelaram alterações relevantes. A colonoscopia permitiu a visualização de rectocolite severa contínua com importante ulceração

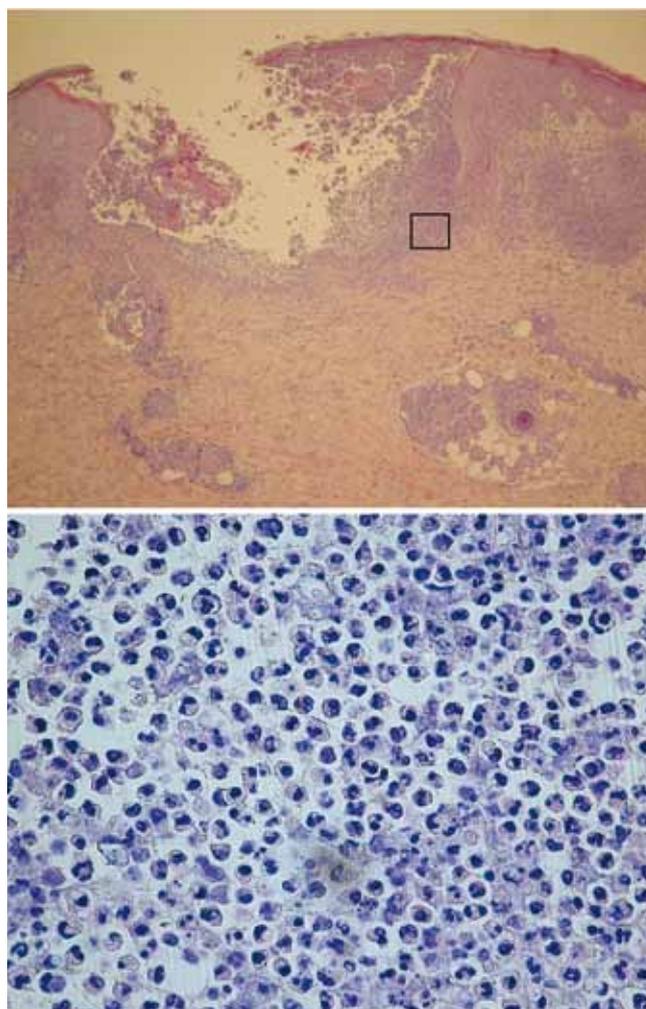


Fig. 2 - Estudo histopatológico de biópsia de lesão pustulosa do pé direito, revelando pústula intraepidérmica com infiltrado dérmico denso de células polimorfonucleares com carioclasia, sem vasculopatia (H&E, 100x; detalhe na imagem inferior, H&E 400x).

da mucosa, por vezes afectando toda a circunferência luminal, estendendo-se até aos 65cm da margem anal, ponto em que foi interrompida a progressão do exame por intolerância da doente. As biópsias da mucosa intestinal realizadas por via endoscópica evidenciaram alterações inflamatórias crónicas compatíveis com doença inflamatória intestinal, na ausência de critérios que permitissem a classificação da mesma. A endoscopia digestiva alta não revelou alterações dignas de registo a nível das mucosas esofágica, gástrica ou duodenal e a radiografia abdominal simples evidenciava apenas sinais de distensão cólica marcada, sem outras particularidades.

Caso Clínico



Fig. 3 - Placas mucosas brancas aderentes e lesões erosivas a nível da superfície dorsal da língua.

Perante o diagnóstico de pioderma gangrenoso pustuloso em contexto de doença inflamatória intestinal não classificada de evolução síncrona em associação a candidíase oral, a doente iniciou tratamento com metilprednisolona (48mg/dia, *per os*), mesalazina (1g, 6-6h *per os*), omeprazol (40mg *ev id*), fluconazol (toma inicial 200mg *ev*, e posteriormente 100mg *ev id*), e associação de antibióticos orais (ciprofloxacina 500mg 12-12h e metronidazol 500mg 8-8h), para além de terapêutica analgésica e de suporte hidroelectrolítico. A ausência de resposta ao tratamento motivou a realização de segunda colonoscopia ao 10^o dia de internamento, que precipitou um quadro de abdómen agudo por perfuração rectossigmoideia com consequente peritonite purulenta, pelo que a doente foi sujeita a laparotomia em contexto de urgência para realização de hemicolectomia esquerda alargada e construção de colostomia terminal. Na sequência de complicação pós-operatória precoce, foi realizada hemicolectomia direita restante no 27^o dia de internamento e posteriormente ressecção anterior do recto por formação de abscesso perirectal. O exame macroscópico e microscópico das peças operatórias confirmou a presença de processo inflamatório crónico contínuo transmural, com úlceras mucosas profundas e infiltrado neutrofilico importante, mas foi inconclusivo relativamente à classificação da doença inflamatória intestinal, atendendo ao contexto de peritonite aguda e ausência de critérios histológicos específicos.

No pós-operatório procedeu-se a uma rápida suspensão da corticoterapia sistémica e sua substituição pela aplicação de dermatocorticoide de elevada potência

(propionato de clobetasol pomada, 0,05%) em oclusão sobre as lesões cutâneas dos membros inferiores, misturado em partes iguais com antibiótico tópico (ácido fusídico pomada, 2%). Observou-se uma melhoria progressiva das lesões cutâneas, com cicatrização completa três meses após a primeira cirurgia. Não foram observados fenómenos de patergia envolvendo as feridas operatórias ou recorrência das lesões em *follow-up* de 2 anos.

DISCUSSÃO

A variante pustulosa de pioderma gangrenoso é, entre as demais, pouco comum, e está particularmente associada à doença inflamatória intestinal^{4,5}, nomeadamente à doença de Crohn. Tal como as demais variantes de pioderma gangrenoso, é frequentemente agressiva, localmente destrutiva e de difícil resolução. Os tratamentos recomendados são múltiplos e não consensuais, baseados num pequeno número de estudos e centrados de forma empírica em fármacos de acção sistémica com acção imunossupressora ou imunomoduladora^{4,6}. Agentes como corticosteróides orais, ciclosporina e imunoglobulina humana figuram entre os mais frequentemente administrados, embora com resultados muito variáveis e, em regra, limitados pela longa duração dos tratamentos e toxicidade intrínseca dos mesmos^{2,4,6}. Estas limitações traduzem, no fundo, o desconhecimento dos mecanismos etiopatogénicos da doença e a inexistência de estudos comparativos controlados com amostras consideráveis, em virtude da sua raridade⁶. Em formas mais limitadas da doença, e particularmente quando esta surge de forma isolada, vários agentes de acção tópica têm sido propostos^{1,3,4}; os dermatocorticoides de elevada potência são os mais consensuais, podendo elevar a taxa de sucesso quando associados a fármacos de acção sistémica^{5,6}, mas o seu benefício como terapêutica isolada é, ainda assim, pouco consistente.

Quando associado a outras doenças sistémicas, o controlo do pioderma gangrenoso é particularmente difícil, sendo frequentemente resistente às terapêuticas convencionais e descrevendo um maior risco de recorrência. Nestes casos, o sucesso terapêutico é, muitas vezes, dependente da estabilização ou resolução da doença subjacente^{5,6}. No caso presente, é interessante verificar que o pioderma gangrenoso surgiu de forma quase síncrona com a doença inflamatória intestinal, estabelecendo uma clara relação entre ambas⁷. A falência do tratamento médico instituído e a progressão

Caso Clínico

para um quadro de urgência cirúrgica propiciou a instituição de um tratamento radical da doença inflamatória intestinal, que consistiu na exérese sequencial de todo o cólon e recto, únicas estruturas do tubo digestivo onde foi demonstrado envolvimento inequívoco pela doença. Esta, traduzindo-se sob a forma de proctocolite severa com envolvimento contínuo da mucosa e ulceração extensa, apesar de clinicamente sugestiva de colite ulcerosa, foi considerada como inclassificável atendendo à inexistência de critérios histológicos específicos, aparente envolvimento transmural da parede intestinal (sendo o quadro de irritação peritoneal um factor limitante para a valorização da inflamação da serosa) e associação a lesões erosivoulceradas da mucosa oral (mais frequentes na doença de Crohn). O tratamento cirúrgico electivo da doença inflamatória intestinal é, hoje em dia, ponderado em caso de doença grave e limitada em contexto de falência de tratamento médico, sendo que as recentes modalidades terapêuticas com recurso a fármacos imunossuppressores e biológicos têm limitado ou atrasado de alguma forma a sua utilização na maioria dos casos. É irrefutável, no entanto, a sua eficácia terapêutica, particularmente nas formas graves de colite ulcerosa. É conhecido também o benefício terapêutico do tratamento cirúrgico sobre as principais manifestações extracutâneas da doença, incluindo a espondilite anquilosante, o eritema nodoso, a irite, a conjuntivite e, em particular, o pioderma gangrenoso^{5,7-9}, embora de forma inconstante¹⁰. Estas entidades extra-intestinais, apesar de poderem ser um factor favorável à consideração do tratamento cirúrgico, não constituem, por si só, indicação para a realização do mesmo⁵. No caso particular do pioderma gangrenoso, qualquer terapêutica cirúrgica poderá consistir um risco de desenvolvimento de novas lesões sobre as feridas operatórias, caso se verifiquem fenómenos de patergia⁴. No caso apresentado, a terapêutica cirúrgica (colectomia e, posteriormente, ressecção anterior do recto) foi imposta pelas circunstâncias clínicas e revelou-se extremamente eficaz no controlo da doença inflamatória intestinal e simultaneamente do pioderma gangrenoso, permitindo a rápida cicatrização das lesões cutâneas ulceradas, sendo que a utilização concomitante de dermatocorticóides de elevada potência poderá ter tido um papel adjuvante, mas limitado. Os resultados obtidos

fazem ressurgir questões relativamente à natureza da ligação entre o pioderma gangrenoso e a doença inflamatória intestinal, em particular no que diz respeito aos mecanismos imunológicos anómalos associados à mucosa intestinal e o seu papel na génese e regressão das lesões cutâneas de pioderma gangrenoso.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhat RM. Management of pyoderma gangrenosum – an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(6):329-35.
2. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301-12.
3. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3):149-58.
4. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(9):597-608 .
5. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1008-17.
6. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):273-83.
7. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1985;80(8):615-20.
8. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg.* 2001;18(1):51-5.
9. Rimbaud P, Maynadier J. Pyoderma gangrenosum and hemorrhagic rectocolitis. Rapid cure after colectomy. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1967;74(4):482-4.
10. Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Phillips RK. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg.* 1991;78(6):676-8.

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 Farmacéuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Matric. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17642 - Contrib. N.º 607972642 - Cap. Soc. € 500.000

SÍNDROME DO TÚNEL CÁRPICO - VARIANTE ULCERO-MUTILANTE

Neide Pereira¹, Maria 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: As alterações cutâneas associadas à síndrome do túnel cárpico são raras.

Caso clínico: Descrevemos o caso de um doente do sexo masculino de 77 anos de idade, que apresentava lesões confinadas à zona sensorial do nervo mediano da mão esquerda. As lesões consistiam em ulcerações do 2º e 3º dedos, hiperqueratose cutânea, alterações distróficas das unhas, inflamação purulenta, encurtamento das falanges distais e osteólise acral observada na radiografia da mão. O doente, que até à data recusara a cirurgia descompressiva do nervo mediano, foi novamente orientado para consulta de Ortopedia.

Discussão: Bouvier foi o primeiro a descrever a variante ulcerativa e mutilante da síndrome do túnel cárpico, que inclui alterações cutâneas (atrofia, anidrose, eritema, edema, bolhas, esclerodactilia e úlceras indolentes), ungueais e ósseas (acro-osteólise). A descompressão cirúrgica é o tratamento definitivo para essa forma grave da doença, levando a uma melhoria considerável das alterações. No entanto, a osteólise é irreversível.

PALAVRAS-CHAVE – Síndrome do Túnel Cárpico; Úlcera Cutânea; Osteólise Acral.

CARPAL TUNNEL SYNDROME - ULCERATIVE AND MUTILATING VARIANT

ABSTRACT – Background: The cutaneous changes related to the carpal tunnel syndrome are rare.

Case report: We describe the case of a 77 years old, male patient who had lesions limited to the sensorial area of his left hand's median nerve. The lesions were ulcerations in the second and third fingers, cutaneous hyperkeratosis, dystrophic changes in the nails, pus-filled inflammation, shrinkage of the distal phalanxes and acral osteolysis displayed in the hand's radiography. The patient, who until that time refused the decompressive surgery of the median nerve, was once more redirected to an Orthopaedic consult.

Discussion: Bouvier was the first to describe the ulcerative and mutilating variant of carpal tunnel syndrome, which includes skin (atrophy, anhidrosis, erythema, swelling, blisters, sclerodactyly, and indolent ulcers), nail and bone changes (acro-osteolysis). Surgical decompression is the definitive treatment for this severe form of the disease, leading to a considerable improvement. However, osteolysis is irreversible.

KEY-WORDS – Carpal Tunnel Syndrome; Acral-osteolysis; Nails, Malformed; Skin Ulcer.

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Neide Pereira

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: 00351 239 400 420
Fax: 00351 239 400 490
E-mail: neidepereira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

A síndrome do túnel cárpico é uma das neuropatias compressivas mais frequentes do membro superior. Geralmente apresenta-se com a tríade clássica de dor nocturna, hipoestesia e atrofia tenar, mas também pode estar associada a alterações cutâneas e ósseas. Na patogénese desta síndrome está implicada a compressão mecânica das fibras motoras, sensoriais e sobretudo fibras autonómicas do nervo mediano entre o ligamento transversal e ossos do carpo¹⁻³ com comprometimento da vascularização distal^{3,4}.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de um doente do sexo masculino de 77 anos de idade sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, referenciado ao serviço de dermatologia por apresentar lesões ulceradas confinadas às extremidades distais do 2º e 3º dedos da mão esquerda, com dois anos de evolução, associado a dor nocturna e parestesias da respectiva área anatómica. As lesões consistiam em úlceras indolores, com base necrótica, hemorrágica e halo inflamatório, associadas à formação de abscessos peri e subungueais, bolhas hemorrágicas periféricas e áreas adjacentes de hiperqueratose cutânea. Nos dedos afectados, observava-se edema duro, encurtamento das falanges distais, onicolise distal e braquioniquia (Figs. 1a,b,c). A exploração neurológica revelou hipostesia táctil e dolorosa na mão esquerda, confinada à zona de distribuição do nervo mediano, observando-se uma marcada atrofia muscular da região tenar (Fig. 2).

O estudo analítico, nomeadamente hemograma, bioquímica e auto-anticorpos foi normal ou negativo. O estudo radiológico da mão esquerda mostrou osteólise das falanges distais do 2º e 3º dedos (Fig. 3).

O diagnóstico da síndrome do túnel cárpico grave foi confirmado pela electromiografia, mostrando diminuição da velocidade de condução sensorial do nervo mediano e aumento do tempo de latência motora do nervo mediano.

As alterações cutâneas e ungueais apresentaram uma melhoria considerável após tratamento conservador com pensos hidrocolóides e ácido hialurónico (Fig. 4). O doente, que até à data recusara a cirurgia descompressiva do nervo mediano, foi novamente orientado para consulta de Ortopedia; e até à data aguarda tratamento definitivo.

DISCUSSÃO

A variante clínica ulcerativa e mutilante da síndrome do túnel cárpico foi inicialmente descrita por *Bouvier et al.*⁵ em 1979. Muito rara, com apenas 25 casos notificados na literatura^{3,5,6} é mais frequente no sexo masculino na sexta década de vida e bilateral em 25% dos casos³.

É caracterizada pelo aparecimento de alterações cutâneas como atrofia da pele, anidrose, eritema, edema, bolhas, úlceras indolentes e esclerodactilia nas pontas dos dedos e regiões subungueais. As unhas também estão envolvidas apresentando onicodistrofia, coloração acastanhada, cutículas hiperqueratósicas ou onicolise^{6,7}. Ocasionalmente, o fenómeno de Raynaud pode ocorrer^{8,9}, bem como envolvimento ósseo em casos mais graves com osteólise acral das falanges distais^{5,8-15}.

As alterações descritas localizam-se normalmente na ponta e região dorsal do segundo e terceiros dedos^{3,6,9}, facto que pode ser explicado porque a inervação do polegar é mista, proveniente do nervo mediano e radial.

A descompressão cirúrgica é o tratamento definitivo para esta forma grave da síndrome do túnel cárpico.

Caso Clínico



Fig. 1 - Segundo e terceiro dedos afectados, apresentando: úlceras indolores, com base necrótica, hemorrágica e halo inflamatório, associadas à formação de abscessos peri e subungueais, bolhas hemorrágicas periféricas e áreas adjacentes de hiperqueratose cutânea, edema duro, encurtamento das falanges distais, onicólise distal e braquioniquia.



Fig. 2 - Atrofia muscular da região tenar.



Fig. 3 - Radiografia da mão esquerda visualizando-se osteólise das falanges distais do 2º e 3º dedos.

Bem sucedida em cerca de 60%³ dos casos, proporciona alívio sintomático e melhorias das alterações cutâneas, mas^{9,16} no entanto, a osteólise é irreversível, como demonstrado por *Natale et al.*¹⁷. Se a descompressão não aliviar a sintomatologia, uma causa sistémica com esclerodermia ou artrite reumatóide deve ser admitida.

Caso Clínico



Fig. 4 - Após tratamento conservador com pensos hidrocolóides e ácido hialurónico, mostrando uma melhoria das alterações cutâneas e ungueais.

Em conclusão: os dermatologistas que observam doentes com úlceras na ponta dos dedos associadas a deficiência sensorial raramente consideram a possibilidade de uma forma grave da síndrome do túnel cárpico. Esta entidade também tem sido negligenciada nos livros de dermatologia, provavelmente porque é uma doença neurológica. O objectivo da apresentação deste caso clínico é lembrar os dermatologistas desta forma atípica da síndrome do túnel cárpico. Tendo em mente esta possibilidade, o diagnóstico torna-se mais simples.

BIBLIOGRAFIA

1. Benini AD. Karpal tunnel syndrom und die übrigen Syndrome des Nervus medianus. Stuttgart:Thieme. 1975.
2. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome: Clinical evaluation of 598 hands. Clin Orthop. 1972; 83:29-40.
3. Romaní J, Puig L, de Miguel G, de Moragas JM. Carpal tunnel syndrome presenting as sclerodactylia, nail dystrophy and acroosteolysis in a 60-year-old woman. Dermatology. 1997;195(2):159-61.
4. Destuet JM, Murphy WA. Acquired acro-osteolysis and acronecrosis. Arthritis Rheum. 1983;26:1150-4.
5. Bouvier M, Lejeune E, Rouillat M, Marionnet J. Les formes ulcero-mutilantes du syndrome du canal carpien. Rev Rhum. 1979; 46:169-76.
6. Cox NH, Large DM, Paterson WD, Ive FA. Blisters, ulceration and autonomic neuropathy in carpal tunnel syndrome. Br J Dermatol. 1992;126: 611-3.
7. Requena C, Requena L, Blanco S, Alvarez C, Galache C, Rodriguez E. Acral ulcerations and osteolysis, a severe form of the carpal tunnel syndrome. Br J Dermatol. 2004;150(1):166-7.
8. Geffray L, Leman J, Dehais J, Cavid-Chausse J. Deux cas de syndrome du canal carpien avec ulcérations digitales et acro-osteolyse. Rev Rhum. 1984; 51: 45-7.
9. Tosti A, Morelli R, D'Alessandro R, Bassi F. Carpal tunnel syndrome presenting with ischemic skin lesions, acroosteolysis and nail changes. J Am Acad Dermatol. 1993;29:287-90.
10. Tréves R, Arnaud JP, Benaubou M, Desproges-Gotteron R. Ulcerations digitales au cours d'un syndrome du canal carpien avec syndrome de Raynaud. Rev Rhum. 1980; 47: 578-9.
11. Rageot E, Maigne R, Nataf J. Guérison d'un syndrome de Raynaud au stade de ganfrene par une intervention portant sur le canal carpien. Coeur Med Interne. 1973; 12: 317-9.
12. Adoue D, Arlet P, Giraud P, Giraud M, Bories P, Bonafé JL. Syndrome du canal carpien avec ulcerations digitales chez un insuffisant rénal en hémodialyse périodique. Ann Dermatol Venereol 1984; 111(11): 1019-21.
13. Aratari E, Regesta G, Reborá A. Carpal tunnel syndrome appearing with prominent skin symptoms. Arch Dermatol. 1984; 120: 517-9.
14. Kendall D. Non penetrating injuries of the median nerve at the wrist. Brain 1950; 73: 84-94.
15. Lagrot F, Micheau P, Costagliola M, Mansat C. A propos d'une forme ulcerante du canal carpien. Mem Acad Chir. 1966; 92: 169-71.
16. Neau JP, Gil R, Boissonnot L, Elbaz C, Allal J, Rousseau G, Barraine R. Cutaneous ulcerations and osteolysis in the carpal tunnel syndrome. Rev Neurol (Paris). 1987;143(4):303-5.
17. Natale M, Spennato P, Bocchetti A, Fratta A, Savarese L, Rotondo M. Ulcerative and mutilating variant of carpal tunnel syndrome. Acta Neurochir.2005; 147: 905-8.

MICROSCOPIA CONFOCAL DO CARCINOMA BASOCELULAR – A PROPÓSITO DE 2 CASOS CLÍNICOS

Inês Leite¹, Nuno Menezes², Ana Moreira², Eduarda Osório Ferreira², Armando Baptista³

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

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

³Director de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Portugal

RESUMO – A microscopia confocal (MC) permite obter imagens in vivo da pele não invasivas e de alta resolução. A propósito de dois casos clínicos são descritos os critérios de diagnóstico de CBC na MC. Os autores fazem uma revisão deste tema e salientam o papel da MC como método não invasivo de diagnóstico e/ou evidência de cura e de monitorização de recidiva após tratamento.

PALAVRAS-CHAVE – Microscopia Confocal; Carcinoma Basocelular.

CONFOCAL MICROSCOPY OF BASAL CELL CARCINOMA – 2 CASE REPORTS

ABSTRACT – Reflectance Confocal Microscopy (RCM) allows a high resolution imaging for in vivo non-invasive evaluation of skin lesions.

Confocal imaging diagnostic criteria for BCC are described and two case reports presented.

The authors review this topic and emphasize the RCM role as a non-invasive tool for diagnosis, no disease assumption and monitoring of recurrences after treatment.

KEY-WORDS – Microscopy, Confocal; Carcinoma, Basal Cell.

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, Portugal
Tel.: 00351 227865100
Fax: 00351 227830209
E-mail: leitehome@sapo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A microscopia confocal (MC) é utilizada na Dermatologia desde 1995¹ como um meio auxiliar de diagnóstico não invasivo, indolor, simples e rápido, permitindo a visualização de imagens *in vivo*. Este método permite analisar cortes de pele horizontais de uma forma *quasi-histológica*. O laser utilizado tem um comprimento de onda de 830nm com uma penetração de 300-350 μ m, permitindo visualizar estruturas até à derme papilar.

O carcinoma basocelular (CBC) é o cancro cutâneo não melanoma mais frequente. Pode, por vezes, levantar dúvidas no diagnóstico diferencial com outras patologias cutâneas, com necessidade de biopsia invasiva.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DO CBC

Em 2002² foram descritos os critérios de diagnóstico para o CBC por MC. Desde então têm sido publicados trabalhos que analisam e exploram esses critérios³⁻⁵. Dos critérios de diagnóstico descritos aqueles mais frequentemente encontrados na literatura são: silhuetas tumorais, espaços em fenda entre estruturas, polarização dos núcleos das células tumorais, polarização das células epidérmicas supra-tumorais, células dendríticas, vasos canaliculares/lineares e células redondas brilhantes^{2,3}.

CASOS CLÍNICOS

Os autores descrevem dois casos clínicos de CBC, confirmados histologicamente, submetidos a dermatoscopia e MC (VivaScope® 1500; Lucid Inc., Rochester, NY, U.S.A.) os quais exemplificam os critérios de diagnóstico acima referidos.

Caso 1: Homem de 54 anos, observado na consulta de Dermatologia com placa de cor negra, bordos definidos irregulares e superfície parcialmente ulcerada, localizada no dorso (Fig 1a). Na dermatoscopia observava-se lesão pigmentada negra, sem rede de pigmento, ulcerada e com áreas com aspecto de folha na periferia.

À MC, no mosaico superficial, observou-se presença de silhuetas tumorais e uma área de ulceração. Nos cortes mais profundos, e em maior ampliação, observavam-se silhuetas tumorais (Fig 1b,c - seta branca), células redondas brilhantes (Fig 1b - triângulo branco), vasos canaliculares/lineares (Fig 1b - seta branca fina) e espaços em fenda (Fig 1c - seta branca fina).

O exame histológico confirmou o diagnóstico de CBC pigmentado (Fig 1d).

Caso 2: Homem de 69 anos, observado na consulta de Dermatologia com lesão cutânea na região geniana direita, cuja dermatoscopia revelou área sem estrutura, rosada, de bordos irregulares, no seio da qual eram visíveis ninhos ovóides e estruturas em folha.

A MC revelou a presença de folículos pilosos (Fig 2a - estrela branca), silhuetas tumorais (Fig 2 a,b - seta branca), espaços em fenda (Fig 2b - estrela branca) e células dendríticas (Fig 2b - seta branca fina).

O exame histológico confirmou o diagnóstico de CBC.

DISCUSSÃO

A exérese cirúrgica é obrigatória nos casos descritos. No entanto, a MC permitiu no primeiro caso planejar as margens cirúrgicas no contexto de um CBC e não de um melanoma. Além disso, pode ser um auxílio na escolha da área correcta a biopsar numa lesão cutânea de diagnóstico clínico incerto, melhorando a acuidade do mesmo.

*Nori et al*³ analisaram a sensibilidade e a especificidade da MC no diagnóstico do CBC e concluíram que esta técnica não invasiva é sensível e específica para o seu diagnóstico. A sensibilidade não foi alterada pelo subtipo de CBC. A presença de núcleos monomórficos, alongados na periferia das ilhas tumorais e orientados ao longo de um mesmo eixo, simulando a paliçada periférica típica da histologia, foi o critério mais sensível, presente em 100% das lesões³.

As alterações vasculares, nomeadamente vascularização proeminente, vasos canaliculares, lineares e paralelos ao plano horizontal da MC são típicas do CBC e auxiliam no diagnóstico diferencial com outras lesões cutâneas. Este padrão vascular está, provavelmente, relacionado com neoangiogénese⁴. A marginação ("rolling") dos leucócitos para as células endoteliais dos vasos pode ser visível em tempo real^{2,4}.

O diagnóstico diferencial clínico entre o CBC pigmentado e outras lesões pigmentadas como o melanoma maligno pode ser difícil. A observação na MC dos critérios acima descritos é um auxílio no diagnóstico, com correlações na dermatoscopia e histologia. As silhuetas tumorais observadas na MC correspondem aos ninhos de células tumorais na histologia e aos ninhos ovóides na dermatoscopia⁵. Os espaços em fenda peritumorais correspondem histologicamente a depósitos de mucina⁶.

Caso Clínico

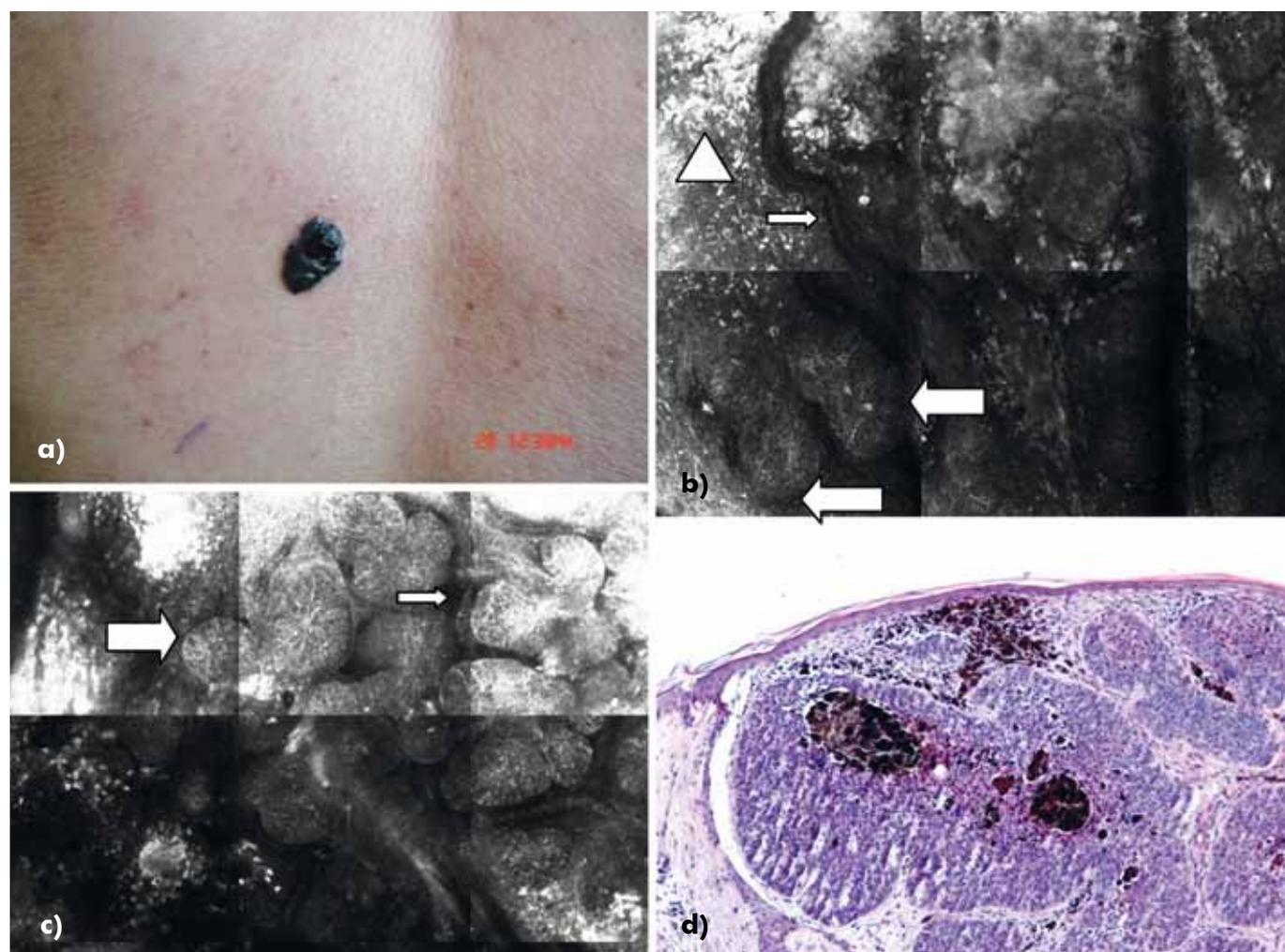


Fig. 1 - Caso 1: Carcinoma basocelular pigmentado; a) Clínica - Placa de cor negra, bordos definidos, irregulares e superfície parcialmente ulcerada, localizada no dorso; b) e c) Microscopia confocal – b e c - seta branca: silhuetas tumorais; b - triângulo branco: células redondas brilhantes; b - seta branca fina: vasos canaliculares/lineares; c - seta branca fina: espaços em fenda; d) Histologia - CBC pigmentado

A melanina tem um grande contraste na MC, razão pela qual as estruturas pigmentadas são brilhantes e facilmente visíveis. As células dendríticas observadas nos ninhos tumorais correspondem a melanócitos e aquelas observadas na epiderme correspondem a células de Langerhans^{5,7}. Segura S et al confirmaram esta correlação por imunohistoquímica⁷. No entanto a MC não permite a distinção morfológica entre estas estruturas⁵. É importante referir que a presença de células dendríticas também é um critério de diagnóstico do melanoma maligno por MC. Assim, todos os critérios de diagnóstico destas duas lesões cutâneas devem ser devidamente pesquisados para permitir diferenciá-las.

As células redondas brilhantes correspondem histologicamente aos melanóforos⁷.

A utilização da MC pré-operatoriamente para definição das margens cirúrgicas livres de tumor também tem sido estudada e pode evitar múltiplas intervenções, bem como permitir cirurgias de Mohs com menor número de estádios⁸.

Esta técnica pode até ser um auxílio no diagnóstico de lesões cutâneas no contexto de teledermatologia³.

A MC tem limitações relativamente à histologia que se mantém, obviamente, o gold standard no diagnóstico do CBC. A resolução desta técnica é inferior à da imagem histológica não possibilitando, por exemplo, a

Caso Clínico

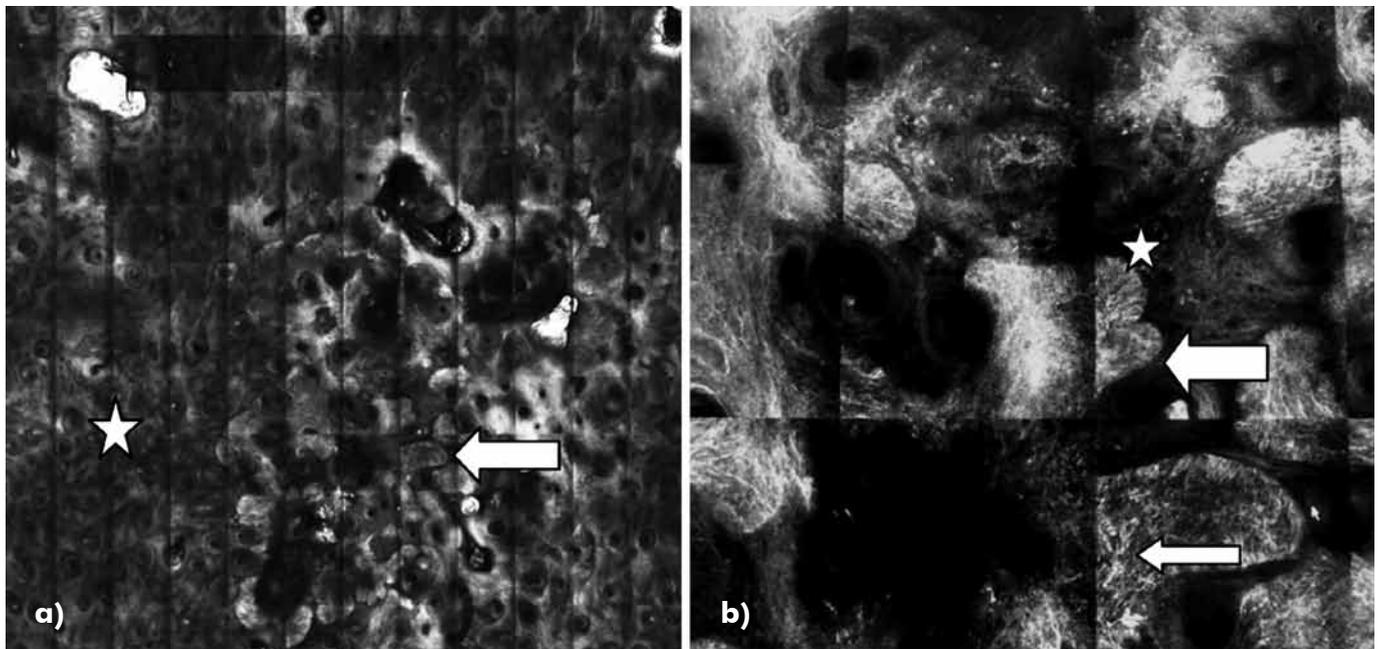


Fig. 2 - Caso 2: Carcinoma basocelular; a) e b) Microscopia confocal – a - estrela branca: folículos pilosos; a e b - seta branca: silhuetas tumorais; b - estrela branca: espaços em fenda; c - seta branca fina: células dendríticas.

visualização dos nucléolos nem das estruturas além da derme papilar⁹.

Os critérios de diagnóstico da MC para diversas patologias cutâneas estão em contínua exploração e actualização para que esta técnica possa futuramente substituir, pelo menos em alguns casos, a necessidade de biopsia invasiva.

REFERÊNCIAS

1. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides a good contrast. *J Invest Dermatol.* 1995;104(6):946-52.
2. Gonzalez S, Tannous Z. Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(6):869-74.
3. Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J, Goldgeier M, Jaen P, Torres A, et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):923-30.
4. Ahgrimm-Siess, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HR, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy: vascular features of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2010;146(3): 353-4.
5. Agero AL, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C, Scope A, Gill M, Marghoob AA, et al. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(4):638-43.
6. Ulrich M, Roewert-Huber J, González S, Rius-Diaz F, Stockfleth E, Kanitakis J. Peritumoral clefting in basal cell carcinoma: correlation of in vivo reflectance confocal microscopy and routine histology. *J Cutan Pathol.* 2011;38(2):190-5.
7. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol.* 2007;143(7): 883-6.
8. Saurmenn K, Gambichler T, Wilmert M, Rotterdam S, Stücker M, Altmeyer P et al. Investigation of basal cell carcinoma by confocal laser scanning microscopy in vivo. *Skin Res Technol.* 2002;8(3):141-7.
9. Charles CA, Marghoob AA, Busam KJ, Clark-Loeser L, Halpern AC. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. *Skin Res Technol.* 2002;8(4):282-7.

CARCINOMA BASOCELULAR POLIPÓIDE GIGANTE DO ESCROTO

Joana Parente¹, Ermelindo Tavares¹, José Alberto Soares², João Aranha², Maria de São José Marques³, Helena Gomes⁴

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

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

³Director de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology Department

⁴Assistente Hospitalar Graduada de Urologia/ Graduated Consultant, Urology Department

Serviços de Dermatologia e Venereologia e Urologia, Hospital Distrital de Santarém EPE, Portugal

RESUMO – Os carcinomas basocelulares localizados na região genital e com diâmetro superior a 5cm são extremamente raros. Descrevemos um caso de um doente do sexo masculino de 60 anos de idade com uma lesão no escroto de crescimento progressivo durante um ano. Ao exame objectivo apresentava uma placa eritematosa com 6.0x5.0cm de maiores eixos com um nódulo pediculado. Foi realizada biópsia incisiva cujo exame histopatológico revelou carcinoma basocelular. O tumor foi posteriormente excisado.

Este é o segundo caso descrito na literatura de carcinoma basocelular polipóide do escroto, mas nesta localização o primeiro com dimensões que o permitem classificar como gigante.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma Basocelular; Escroto; Neoplasias Genitais Masculinas; Neoplasias da Pele.

SCROTAL GIANT POLYPOID BASAL CELL CARCINOMA

ABSTRACT – Basal cell carcinomas arising on the genitalia and over 5 cm in size are exceedingly rare.

We report a case of a 60-year-old man with a lesion on the scrotum which had been slowly enlarging over the previous year. On examination he had an erythematous plaque 6.0x5.0cm in size with a pedunculated nodule. We performed an incisional biopsy. The histopathological diagnosis was basal cell carcinoma. The tumor was surgically removed.

This is the second reported polypoid basal cell carcinoma occurring on the scrotum but the first scrotal giant polypoid basal cell carcinoma.

KEY-WORDS – Carcinoma, Basal Cell; Genital Neoplasms, Male; Scrotum; Skin Neoplasms.

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

Correspondência:

Dr.^a Joana Parente

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém EPE

Avenida Bernardo Santarém

Apartado 115

2000-153 Santarém, Portugal

Tel: 00351 243300231

Fax: 00351 243370220

E-mail: parentejoana81@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea mais frequente podendo apresentar uma grande variedade de padrões clínicos e histopatológicos^{1,2}.

Os CBCs do escroto representam cerca de 0,19% de todos os casos de CBC³. A estimativa da sua incidência anual é de 1 por cada 1 000 000 habitantes, representando menos de 5% de todos os tumores localizados nesta área⁴.

O CBC gigante é definido como uma lesão com maior diâmetro superior a 5cm⁵⁻⁸ e representa uma forma rara deste tipo de neoplasia cutânea. Apenas 1% de todos os CBCs atingem estas dimensões. O CBC gigante é mais frequentemente encontrado no tronco⁷⁻¹⁰. Existem quatro subtipos clínicos de CBC gigante: nódulo-ulcerativo, morfeiforme, superficial e polipóide^{8,11}.

Megahed propôs o CBC polipóide como uma nova variante clínica-histopatológica em 1999 com base em alguns casos clínicos¹. O CBC polipóide difere clinicamente de outras variantes de CBC pela forma polipóide e pelo pedículo que o liga à superfície cutânea. No exame histopatológico tem igualmente uma forma exofítica pediculada¹. O CBC polipóide ocorre preferencialmente no couro cabeludo, tronco, região genital e glútea^{5,11,12}.

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino, de 60 anos de idade recorreu à consulta de Dermatologia por lesão assintomática localizada no escroto com aumento progressivo de dimensões desde há um ano. Não referia história de antecedentes de infecções sexualmente transmissíveis, neoplasia cutânea, traumatismo local, radioterapia, exposição a químicos ou arsénio ou terapêutica prévia.

Ao exame objectivo apresentava placa eritematosa com 6.0x5.0cm de maiores eixos, com nódulo ulcerado pediculado adjacente com 3.0 cm de diâmetro, localizada no hemiescroto direito (Fig. 1). Não se palpavam adenopatias inguinais.

Foi realizada biopsia incisional da placa e biopsia excisional do nódulo. O exame histopatológico revelou aspectos semelhantes em ambas as biopsias: ilhéus de células tumorais basalóides com núcleo em paliçada à periferia, deposição de mucina nos agregados basalóides e artefacto de separação entre as células tumorais e o estroma (Figs. 2a e 2b). Estes achados confirmaram o diagnóstico de CBC.



Fig. 1 - Placa eritematosa com nódulo ulcerado pediculado adjacente localizada no hemiescroto direito.

O tumor foi excisado com uma margem de 2 cm e inclusão da túnica albugínea testicular (Fig. 3A e 3B).

Aos 18 meses de *follow-up* não se verificaram recidivas ou metástases.

DISCUSSÃO

Os factores etiológicos do CBC em áreas não expostas são ainda desconhecidos¹³. A exposição a uma grande variedade de produtos, incluindo derivados do alcatrão, óleos minerais, petróleo, solventes e óleos de lã, tem sido associada ao CBC do escroto. Outros agentes não ocupacionais implicados na sua fisiopatologia incluem arsénio, radioterapia, infecção fúngica prolongada e traumatismo crónico do escroto^{4,14}.

Os CBCs podem atingir dimensões gigantes devido a recorrência ou negligência¹¹. Os CBCs gigantes localizam-se sobretudo no tronco, onde as lesões são facilmente escondidas⁵, existindo também relatos de casos localizados nos genitais¹⁵⁻¹⁸. No caso deste doente com CBC gigante genital, a negligência, o constrangimento e a hesitação em procurar o médico, podem ter contribuído para as dimensões da lesão. No caso descrito o CBC tem aspecto clínico típico de CBC polipóide. O pedículo

Caso Clínico

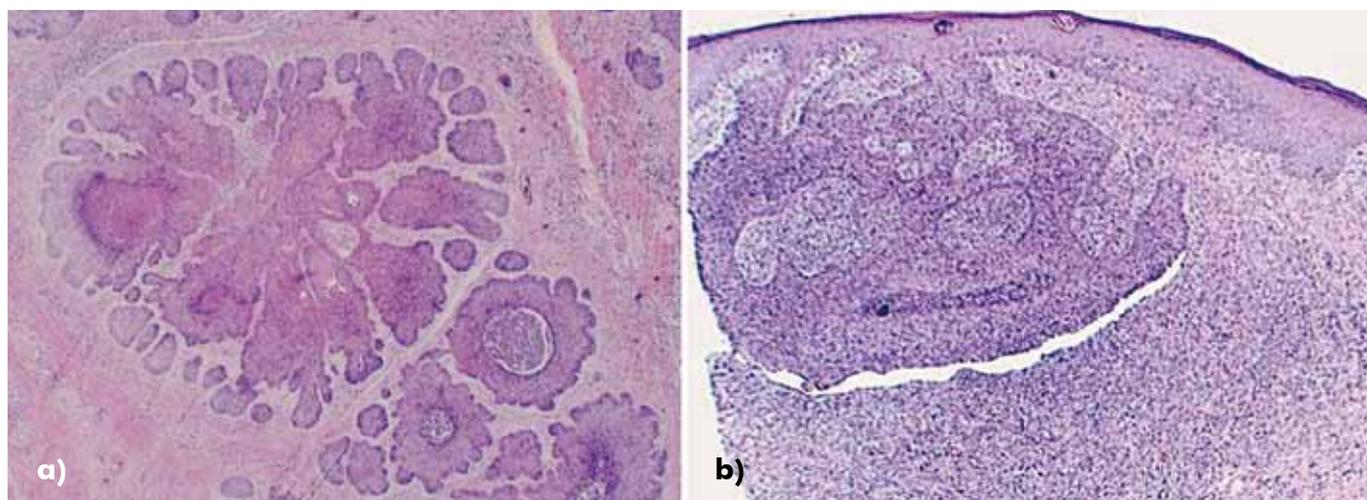


Fig. 2 - Exame histopatológico (H&E) da placa (A) e do nódulo (B): ilhéus de células tumorais basalóides com núcleo em paliçada à periferia, deposição de mucina nos agregados basalóides e artefacto de separação entre as células tumorais e o estroma.



Fig. 3 - Excisão do tumor com uma margem de 2 cm e inclusão da túnica albugínea testicular (a e b).

liga-se a uma placa eritematosa, com diâmetro superior a 5 cm, também com características histológicas de CBC.

A terapêutica de escolha do CBC do escroto é a excisão cirúrgica alargada, que na maioria dos casos é curativa^{13,14}.

A incidência de metástases no CBC do escroto, em quase 10% dos casos reportados, sugere que os CBCs com esta localização podem ter um potencial mais agressivo, com maior risco de metástases, quando comparado com outras localizações^{20,21}, em particular os CBCs

Caso Clínico

gigantes^{9,22}. No entanto, devido ao escasso número de casos reportados, não se pode concluir relativamente ao comportamento biológico do CBC do escroto⁷.

A variante polipóide gigante do CBC difere de outros CBCs gigantes em vários aspectos. Os CBCs polipóides são habitualmente lesões bem circunscritas¹², tendem a ser não agressivos, com baixo potencial de metastização, com metástases reportadas em apenas 1 caso⁸. A forma polipóide coloca muitas vezes o diagnóstico diferencial com outros tumores benignos e malignos (neoplasias dos anexos, nevo melanocítico, melanoma)¹². As localizações mais frequentes são o couro cabeludo, o tronco, a região genital e glútea¹².

Este é o segundo caso descrito na literatura de CBC polipóide do escroto²³, mas o primeiro com dimensões características de CBC gigante.

Salientamos no caso relatado a raridade do CBC polipóide gigante nesta localização, sendo importante incluir o CBC no diagnóstico diferencial de lesões nodulares pediculadas da região genital.

BIBLIOGRAFIA

1. Megahed M. Polypoid basal cell carcinoma: a new clinicopathological variant. *Br J Dermatol*. 1999;140:701-3.
2. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol*. 2003;48:195-202.
3. Rao GR, Amareswar A, Kumar YH, Prasad TS, Rao NR. Pigmented basal cell carcinoma of the scrotum: an unusual site. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(5):508-9.
4. Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. *Urol Clin North Am*. 1992;19(1):131-42.
5. Manstein CH, Gottlieb N, Manstein ME, Manstein G. Giant basal cell carcinoma: a series of seven T3 tumors without metastasis. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(3):653-6.
6. Randle HW, Roenigk RK, Brodland DG. Giant basal cell carcinoma (T3). Who is at risk? *Cancer* 1993;72:1624-30.
7. Handjani F, Shahbaz S, Sari-Aslani F, Aghaei S, Ali-Zadeh AA. A giant polypoid basal cell carcinoma of the lower extremity. *Arch Iran Med*. 2010;13(2):153-5.
8. Kim JR, Lee NH, Kim YS, Park JH, Yun SK. Pulmonary metastasis from a giant polypoid basal cell carcinoma in the lumbosacral area. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):128-32.
9. Sahl WJ Jr., Snow SN, Levine NS. Giant basal cell carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:856-9.
10. Curry MC, Montgomery H, Winkelmann RK. Giant basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1977;113:316-9.
11. McElroy J, Knight TE, Chang-Stroman L. Giant polypoid basal cell carcinoma. *Cutis*. 1996;58(4):289-92.
12. Misago N, Narisawa Y. Polypoid basal cell carcinoma on the perianal region: a case report and review of the literature. *J Dermatol*. 2004 ;31(1):51-5.
13. Vandeweyer E, Deraemaecker R. Basal cell carcinoma of the scrotum. *J Urol*. 2000;163(3):914.
14. Esquivias Gómez JI, González-López A, Velasco E, Pozo T, del Villar A. Basal cell carcinoma of the scrotum. *Australas J Dermatol*. 1999 Aug;40(3):141-3.
15. Misago N, Suzuki Y, Miura Y, Narisawa Y. Giant polypoid basal cell carcinoma with features of fibroepithelioma of Pinkus and extensive cornification. *Eur J Dermatol*. 2004;14(4):272-5.
16. Mizushima J, Ohara K. Basal cell carcinoma of the vulva with lymph node and skin metastasis—report of a case and review of 20 Japanese cases. *J Dermatol*. 1995;22:36-42.
17. Kikuchi M, Yano K, Kubo T, Hosokawa K, Yamaguchi Y, Itami S. Giant basal cell carcinoma affecting the lower abdominal, genital and bilateral inguinal regions. *Br J Plast Surg*. 2002;55(5):445-8.
18. Mulayim N, Foster Silver D, Tolgay Ocal I, Babalola E. Vulvar basal cell carcinoma: two unusual presentations and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2002;85(3):532-7.
19. Chave TA, Finch TM. The scrotum: an unusual site for basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(1):68.
20. Lo JS, Snow SN. Metastatic basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:788-9.
21. Nahass GT, Blauvelt A, Leonardi CL, Penneys NS. Basal cell carcinoma of the scrotum. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(4):574-8.
22. Ko CB, Walton S, Keczek K. Extensive and fatal basal cell carcinoma: a report of three cases. *Br J Dermatol*. 1992;127:164-7.
23. Ouchi T, Sugiura M. Polypoid basal cell carcinoma on the scrotum. *J Dermatol*. 2008;35(12):804-5.

APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE SÍFILIS SECUNDÁRIA EM DOENTE COM PSORÍASE SOB CICLOSPORINA

Teresa Pinto-Almeida¹, Aristóteles Rosmaninho¹, Madalena Sanches², Rosário Alves³, Manuela Selores⁴

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

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology

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

⁴Director de Serviço/Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

RESUMO – A diversidade das formas de apresentação da sífilis obriga à manutenção de um elevado nível de suspeita clínica, mesmo na presença concomitante de outras patologias. Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 58 anos que desenvolve um secundarismo de sífilis após a introdução de ciclosporina por suposto agravamento das lesões psoriáticas, discutindo os possíveis mecanismos etiológicos causadores do quadro clínico do doente. Salienta-se a importância da realização das serologias de sífilis antes de iniciar terapêuticas imunossupressoras, facto que adquire particular importância numa era em que são utilizadas com frequência crescente na Dermatologia.

PALAVRAS-CHAVE – Sífilis Cutânea; Psoríase; Ciclosporina; Terapêutica Imunossupressora.

ATYPICAL SECONDARY SYPHILIS IN A PSORIATIC PATIENT UNDER CYCLOSPORINE

ABSTRACT – The recent resurgence of syphilis and the diversity of its cutaneous presentations are mandatory to heighten clinical suspicion of this entity, even in the presence of concomitant diseases. The authors describe the case of a 58 year-old man, with a longtime history of psoriasis, that developed a secondary syphilis after the introduction of cyclosporine for a presumed flare of his chronic cutaneous disease. Possible ethologic mechanisms underlying the clinical picture are discussed. The importance of screening for syphilis every patient proposed for immunosuppressive treatment is highlighted, particularly nowadays, when they are being largely used by dermatologists.

KEY-WORDS – Syphilis, Cutaneous; Psoriasis; Cyclosporine; Immunosuppressive Agents.

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

Correspondência:

Dr.ª Teresa Pinto-Almeida

Serviço de Dermatologia

Hospital de Santo António

Edifício das Consultas Externas do Hospital de Santo António, Ex-CICAP

Rua D. Manuel II, s/n

4100 Porto

Telefone: 00351 917802044

E-mail: teresap.almeida@hotmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O recente ressurgimento da sífilis e a diversidade das suas formas de apresentação obrigam à manutenção de um elevado nível de suspeita clínica, mesmo na presença concomitante de outras patologias^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Homem de 58 anos, com história de psoríase vulgar com mais de 10 anos de evolução, habitualmente controlada com tópicos; sem outros antecedentes patológicos. Recorreu à nossa consulta por agravamento das lesões cutâneas no último mês. Ao exame objectivo, observavam-se placas eritematodescamativas confluentes, com escama branca prateada facilmente destacável, localizadas maioritariamente no tronco e mais rarefeitas nos membros (Fig. 1). Foi iniciado tratamento com ciclosporina oral 4mg/kg/dia e, 3 semanas depois, o doente referiu agravamento marcado da psoríase após a introdução do imunossupressor, acompanhado do aparecimento de lesões novas. Nesta altura, ao exame objectivo, verificou-se que as placas eritematodescamativas previamente observadas tinham adquirido um eritema mais vivo e eram mais descamativas e infiltradas (Fig. 2a). Sobre estas, observavam-se nódulos eritematosos infiltrados, de superfície bosselada, localizados na região cervical posterior, antebraços e abdómen (Figs. 2c e 2d). No couro cabeludo era evidente uma alopecia em clareiras (Fig. 2b). Suspendeu-se a ciclosporina e, do estudo



Fig. 1 - Lesões iniciais a nível do abdómen, constituídas por placas eritematodescamativas com escama branca prateada.

efectuado, é de salientar a positividade das serologias de sífilis: TPHA 1/2560dils, VDRL 1/516dils, sífilis EIA IgM 5,9 INDEX e IgG 4,8 INDEX; a velocidade de sedimentação estava também aumentada (48 mm). O HIV era negativo e o restante estudo analítico não revelou alterações. Foram efectuadas 2 biopsias, uma numa placa psoriasiforme e outra num nódulo infiltrado. O exame histopatológico da primeira revelou acantose, papilomatose, hiperqueratose e um infiltrado inflamatório na derme superficial, associados a alongamento das papilas dérmicas com capilares dilatados e tortuosos e focos de paraqueratose, onde eram evidentes abscessos de Munro – características compatíveis com o diagnóstico de psoríase (Fig. 3). A histopatologia de um nódulo infiltrado mostrou atrofia discreta da epiderme e um infiltrado inflamatório crónico maioritariamente granulomatoso na derme, a envolver principalmente as estruturas anexas e o plexo vascular superficial, composto por histiócitos espumosos no centro dos granulomas e um infiltrado linfoplasmocitário muito abundante à periferia; era também evidente dilatação dos vasos da derme com tumefacção das células endoteliais – alterações sugestivas de sífilis (Fig. 4). A coloração pela prata (*Warthin Starry*) não permitiu identificar treponemas. A correlação das características clínicas, laboratoriais e histológicas permitiu o diagnóstico de sífilis secundária em doente com psoríase. Quando questionado, o doente admitiu relação sexual desprotegida 6 meses antes. Foi feito tratamento com penicilina G benzatínica 2.4MU intramuscular e a resposta clínica foi marcada, com resolução completa dos nódulos infiltrados e melhoria da infiltração e eritema das lesões psoriáticas em apenas 3 semanas (Fig. 5). O doente iniciou então acitretina oral 25 mg/dia, com melhoria progressiva da psoríase, persistindo apenas máculas eritematosas residuais (Fig. 6). Após 6 meses de *follow-up*, verificou-se também resposta serológica, com diminuição de 4 vezes do título de VDRL, mantendo-se o HIV negativo.

DISCUSSÃO

Estamos, portanto, perante um doente com uma psoríase de longa data que, após o início de ciclosporina por suposto agravamento da sua doença cutânea, desenvolve lesões progressivamente mais exuberantes, acompanhadas do aparecimento de lesões novas e atípicas. Foram estas lesões atípicas que levaram à investigação de uma outra patologia concomitante. Retrospectivamente, agora sabemos que quando o doente recorre inicialmente à consulta estava já infectado com

Caso Clínico



Fig. 2 - Lesões cutâneas após o início de ciclosporina. a) Agravamento das lesões psoriasiformes, com eritema, descamação e infiltração mais pronunciados; b) Alopecia em clareiras; c) e d) Nódulos eritematosos infiltrados na região cervical posterior e nos antebraços.

sífilis. Assim sendo, esta podia ainda não ter manifestações cutâneas na altura, ou ter lesões cutâneas que estavam mascaradas pela psoríase³, e, neste caso, ter-se-á tornado manifesta apenas após a introdução do imunossupressor, com agravamento das lesões prévias e

aparecimento de lesões atípicas. De outro modo, o agravamento psoriático inicial poderia já ser uma manifestação cutânea da sífilis, quer como forma de apresentação de um secundarismo^{4,5}, quer como um agravamento da psoríase devido a um fenómeno de koebner induzido

Caso Clínico

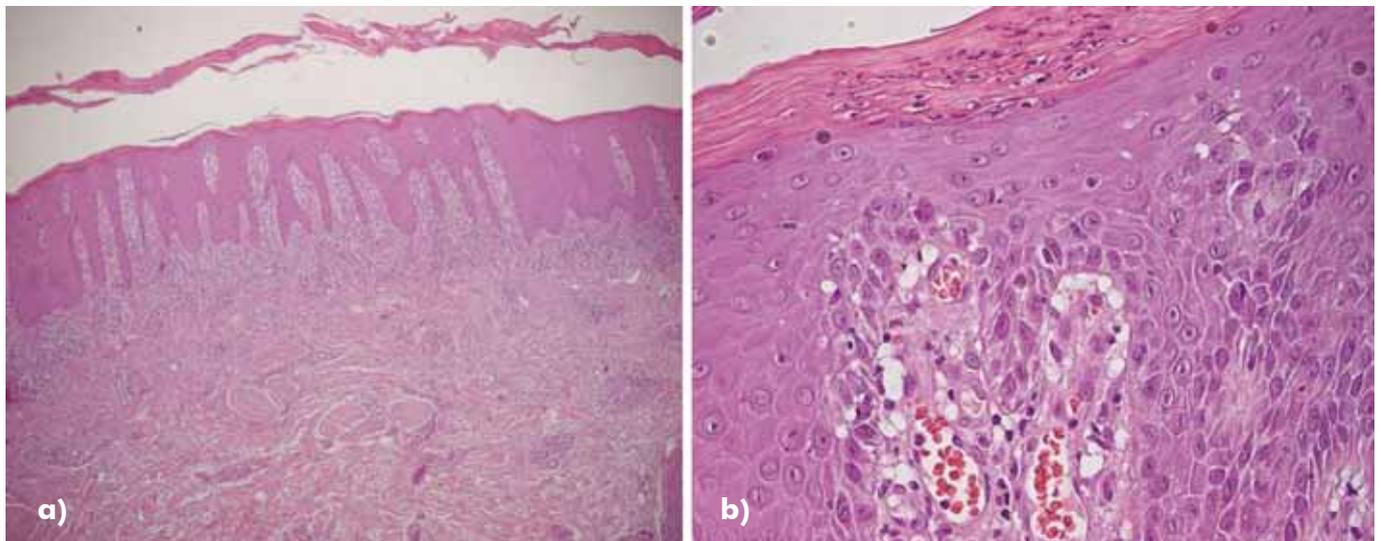


Fig. 3 - Exame histopatológico de uma placa psoriasiforme. a) Acanthose, papilomatose, hiperqueratose e um infiltrado inflamatório na derme superficial (H&E, ampliação 4x); b) Em maior ampliação, vê-se o alongamento das papilas dérmicas com capilares dilatados e tortuosos, focos de paraqueratose e abscessos de Munro (H&E, 40x) – características compatíveis com o diagnóstico de psoríase.

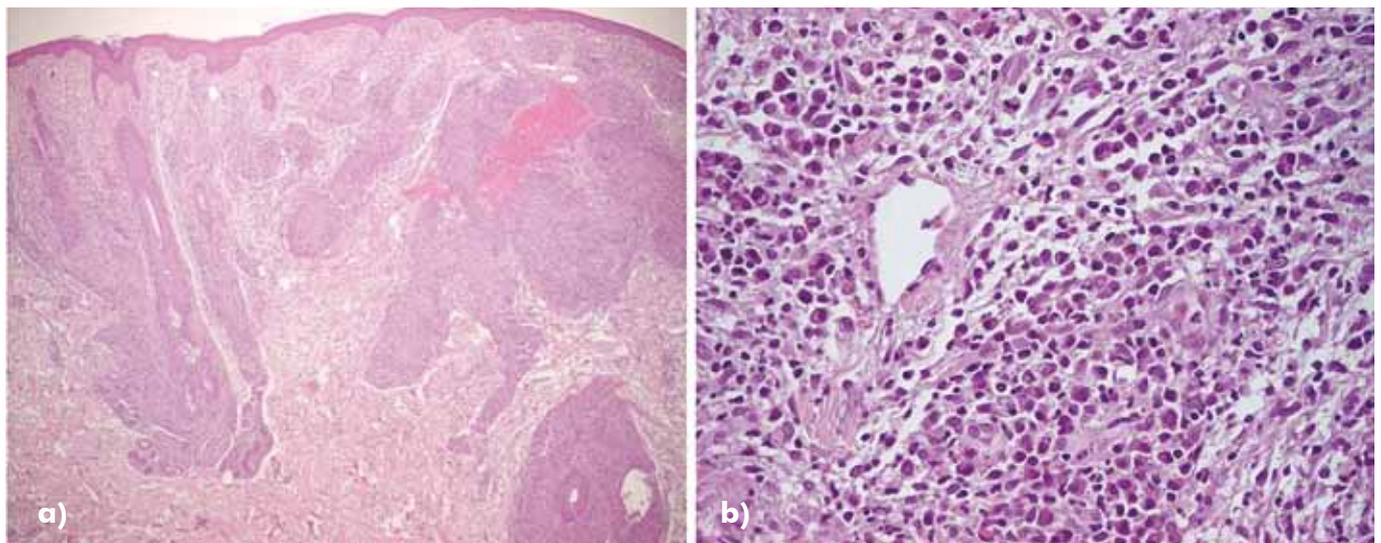


Fig. 4 - Exame histopatológico de um nódulo infiltrado. a) Infiltrado inflamatório crónico maioritariamente granulomatoso na derme, a envolver principalmente as estruturas anexas e o plexo vascular superficial (H&E, 4x); b) Em maior ampliação, destaca-se a abundância de plasmócitos na periferia dos granulomas e é também evidente a dilatação dos vasos da derme com tumefacção das células endoteliais - alterações sugestivas de sífilis (H&E, 40x).

pela infecção sífilítica^{6,7} e, neste caso, a introdução da ciclosporina terá levado à alteração da evolução sífilítica, com agravamento e aparecimento das referidas lesões atípicas. Em todo o caso, é importante relembrar que a introdução de terapêutica imunossupressora em do-

entes com sífilis pode levar a formas de apresentação de sífilis mais exuberantes (embora não haja um modelo de apresentação de sífilis), pode alterar a evolução natural sífilítica e o seu comportamento e pode causar a reactivação de uma infecção latente, como tem sido

Caso Clínico



Fig. 5 - Evolução clínica favorável após tratamento com penicilina, com resolução completa dos nódulos infiltrados e melhoria das lesões psoriáticas.



Fig. 6 - Melhoria clínica das placas psoriáticas após introdução de acitretina oral, sendo apenas evidente eritema residual.

raramente reportado em transplantados a fazer ciclosporina de manutenção^{8,9}. Esta última hipótese, no entanto, não parece provável no nosso doente dada a positividade da IgM e os elevados títulos do VDRL e TPHA. Estes factos enfatizam a necessidade de realizar as serologias de sífilis antes de iniciar terapêuticas imunossupressoras, o que adquire particular importância numa era em que são utilizadas com frequência crescente na Dermatologia¹⁰. De qualquer forma, convém não esquecer que o mais importante para o diagnóstico de uma sífilis continua a ser a manutenção de um elevado índice de suspeita clínica.

REFERÊNCIAS

1. Daskalakis D. Syphilis: continuing public health and diagnostic challenges. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008;5(2):72-7.
2. Lautenschlager S. Cutaneous manifestations of syphilis: recognition and management. *Am J Clin Dermat.* 2006;7(5):291-304.
3. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):205-16.
4. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Grabriel MT. Syphilis: the international challenge of the great

Caso Clínico

- imitator. *Dermatol Clin.* 2008;26(2):191-202.
5. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Syphilis: uncommon presentation in adults. *Clin Dermatol.* 2005;23(6):555-64.
 6. Gagari E, Stephanaki C, Rozakou A, Stauropoulos P, Perogianni K, Hadjivassiliou M. Atypical presentation of secondary syphilis in a psoriatic HIV patient. *International J STD AIDS.* 2009;20:291-2.
 7. Talanin NY, Shelley ED, Kapkaev RA, Kang MK, Skvortzova OA. Koebner reaction in psoriasis due to secondary syphilis. *Cutis.* 1994;54(5):332-4.
 8. Wolf SC, Kempf VAJ, Tannapfel A, Petersen P, Risler T, Brehm BR. Secondary syphilis after liver transplantation: case report and review of the literature. *Clin Transplant.* 2006;20:644-9.
 9. Farr M, Rubin AI, Mangurian C, Scully B, Silvers DN, Husain S, et al. Late syphilis in a cardiac transplant patient. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(3):358-61.
 10. Bories-Haffner C, Buche S, Paccou J. Secondary syphilis occurring under anti-TNF α therapy. *Joint Bone Spine.* 2010;77:364-5.

DEFICIÊNCIA DE PROLIDASE – UMA CAUSA RARA DE ÚLCERAS DE PERNA EM IDADE PEDIÁTRICA

Maria João Cruz¹, Alberto Mota^{2*}, Teresa Baudrier³, Elisa Silva⁴, Catarina Eloy⁵, Filomena Azevedo⁶

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

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

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

⁴Interna do Internato Complementar de Pediatria/Resident, Pediatric Department

⁵Interna do Internato Complementar de Anatomia Patológica/Resident, Pathology Department

Hospital de São João, EPE Porto, Portugal

⁶Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department

*Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Faculty of Medicine, Oporto University, Portugal

RESUMO – A deficiência de prolidase (DP) é uma condição rara, autossómica recessiva, que resulta de uma mutação no gene da prolidase (PEPD), localizado no cromossoma 19. A deficiência desta enzima diminui a reciclagem de prolina e, consequentemente, a síntese de colagénio. Este defeito pode ser assintomático ou estar associado a manifestações clínicas, tais como úlceras crónicas dos membros inferiores, infecções recorrentes, hepato-esplenomegalia, oligofrenia e fácies evocativa, as quais surgem habitualmente em idade pediátrica. Os autores descrevem o caso de uma criança de 14 anos de idade, com o diagnóstico de deficiência de prolidase, enviado à consulta de Dermatologia Pediátrica pelo aparecimento de úlcera na região maleolar lateral do pé esquerdo. Foi realizado desbridamento cirúrgico e encetada a aplicação diária de manipulado de glicina e prolina (ambas a 5%) em vaselina purificada, tendo-se observado a cicatrização da lesão ao fim de 1 mês.

PALAVRAS-CHAVE – Deficiência de Prolidase; Úlcera de Perna.

PROLIDASE DEFICIENCY – A RARE CAUSE OF LEG ULCERS IN PEDIATRIC AGE

ABSTRACT – Prolidase deficiency is a rare, autosomal recessive disease resulting from a mutation of the prolidase gene (PEPD) located on chromosome 19. The deficiency of this enzyme impairs proline recycling and consequently the synthesis of collagen. This defect may be asymptomatic or associated with different clinical manifestations, being the most frequently reported chronic skin ulcers, recurrent infections, hepatosplenomegaly, mental retardation and a characteristic facies, which commonly emerge during pediatric age. The authors describe a case of a 14-year-old boy with the diagnosis of prolidase deficiency, who was sent to the department of Pediatric Dermatology due to the appearance of an ulcer in the external maleolar region of the left foot. Surgical debridement was performed and he started treatment with 5% glycine and 5% proline ointment. Complete healing one month later was observed.

KEY-WORDS – Dipeptidases, Deficiency; Leg Ulcer.

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia,
Hospital São João, E.P.E.

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-390 Porto, Portugal

Tel.: 00351 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez por *Goodman et al* em 1968, a deficiência de prolidase (DP) é uma condição metabólica rara, autossómica recessiva, que resulta de uma mutação no gene da prolidase (*PEPD*), localizado no cromossoma 19¹⁻³. A sua prevalência permanece desconhecida, encontrando-se na literatura, até à data, apenas cerca de 70 artigos que descrevem casos esporádicos^{4,5}.

A prolidase é uma das várias enzimas que quebram as ligações entre os iminodipéptidos, resultantes da degradação do colagénio, em aminoácidos que ficam novamente disponíveis para serem reutilizados na síntese de colagénio. Esta enzima cliva especificamente dipéptidos com prolina ou hidroxiprolina na extremidade C-terminal da cadeia polipeptídica. Assim, a deficiência desta enzima traduz-se num aumento da excreção urinária de dipéptidos, denominada iminopéptidúria, e consequentemente numa diminuição da reciclagem de prolina, a qual leva, em última instância, ao comprometimento da síntese de colagénio e da cicatrização das feridas⁵⁻⁸.

Doentes com este défice enzimático podem ser assintomáticos ou apresentar uma ampla variedade de sinais e sintomas, uma vez que o colagénio é o componente estrutural de vários tecidos no organismo. As características clínicas mais frequentemente observadas são úlceras crónicas, infecções recorrentes, hepatoesplenomegalia, debilidade mental e fácies evocativa que, apesar de poderem ser identificadas em qualquer altura da vida, surgem habitualmente antes da puberdade^{1,5,6}.

O diagnóstico desta patologia baseia-se na diminuição da actividade da prolidase, determinada através do seu doseamento nos eritrócitos ou fibroblastos, e no aumento da excreção urinária de iminopéptidos, estabelecida através de electroforese urinária^{1,2,5,8}.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma criança de 14 anos de idade, com o diagnóstico de deficiência de prolidase desde os 4, confirmado pela redução da actividade desta enzima nos eritrócitos e níveis aumentados de iminopéptidos na urina (Tabela 1). Dos antecedentes pessoais destacavam-se infecções respiratórias recorrentes e dificuldade de aprendizagem. Não havia história de consanguinidade dos progenitores nem antecedentes familiares de relevo.

Tabela 1 - Doseamento de iminopéptidos na urina

URINA	RESULTADO
Hidroxiprolina total	530 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (N 19-106)
Prolina total	4735 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (N 48-420)
Prolina/Hidroxiprolina	8,9 (N < 1,28)

O doente foi enviado à consulta de Dermatologia Pediátrica pelo aparecimento de lesões eritematosas descamativas, pruriginosas, em ambas as regiões maleolares, com meses de evolução, uma das quais culminou na formação de uma úlcera ovalada, com tecido de granulação proeminente e formação de crosta à periferia (Fig. 1). No restante exame físico destacava-se hepatoesplenomegalia, baixa estatura e fácies característica, com nariz em sela, hipertelorismo e prognatismo (Fig. 2). O exame histológico da biópsia do bordo da lesão mostrou a presença de ulceração, com proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório, sem alterações específicas (Fig. 3). No momento da biópsia procedeu-se ao desbridamento cirúrgico da úlcera e iniciou tratamento com manipulado de glicina e prolina, ambas a 5% em

Caso Clínico



Fig. 1 - Aspecto clínico da lesão que motivou a consulta de Dermatologia Pediátrica.

vaselina purificada. Observou-se cicatrização da úlcera ao fim de um mês de tratamento (Fig. 4). Após 2 anos de seguimento, salienta-se o aparecimento esporádico de lesões de tipo eczema, dispersas pelo terço inferior de ambos os membros inferiores, as quais cedem parcialmente à aplicação do manipulado.

DISCUSSÃO

Apesar dos doentes com deficiência de prolidase poderem apresentar uma ampla variedade de manifestações clínicas, as mais frequentes são as dermatológicas, observadas em 90% dos doentes, que podem variar entre lesões do tipo eczema até às úlceras crónicas, estas últimas diagnosticadas em cerca de 50% dos casos.² A maioria dos artigos descreve os membros inferiores como a localização preferencial das úlceras, sendo raros os que reportam úlceras com localização nas extremidades superiores⁹.

As úlceras que surgem neste contexto caracterizam-se por possuírem bordos irregulares, proeminente tecido de granulação e exsudado purulento. A cicatrização é habitualmente lenta, difícil e as recorrências são frequentes. A infecção secundária é a complicação mais comum, no entanto, tal como se observa em úlceras de outras etiologias, o carcinoma espinocelular



Fig. 2 - Baixa estatura e fácies característica (nariz em sela, hipertelorismo e prognatismo).

Caso Clínico

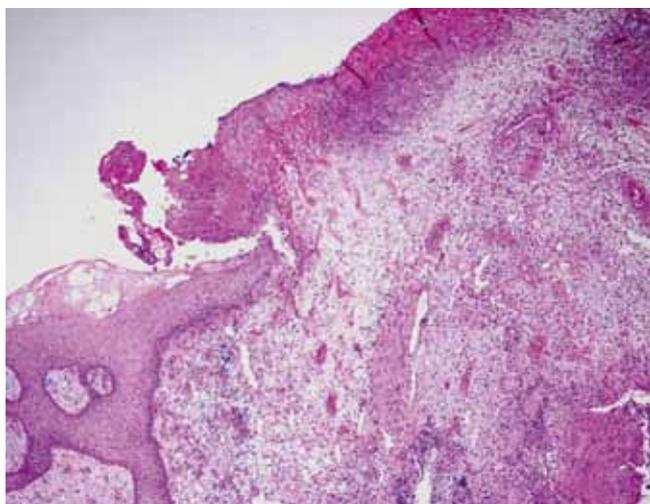


Fig. 3 - O exame histológico mostrou ulceração, com proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório, sem alterações específicas.



Fig. 4 - Cicatrização da úlcera ao fim de um mês de tratamento; no entanto, são evidentes lesões tipo eczema.

deve ser um diagnóstico a ter em consideração em úlceras de longa duração, a denominada úlcera de Marjolin^{10,11}.

Vários tratamentos tópicos, sistêmicos e cirúrgicos têm sido tentados com resultados variáveis (Tabela 2).

Tabela 2 - Opções terapêuticas

Tratamento tópico
Polimixina
Gentamicina
Bacitracina
Colistina
Permanganato de potássio
Hormona de crescimento
Prolina 5% vas.
Prolina e glicina 5% vas.

Tratamento sistêmico
Dapsona
Hormona de crescimento
Transfusão sanguínea (eritrócitos)
Sulfato de zinco e vitamina C
Manganésio e vitamina C
Prolina, manganésio e vitamina C

Tratamento cirúrgico
Desbridamento
Enxerto autólogo de pele parcial
Amputação

A antibioterapia tópica (gentamicina, polimixina, colistina, bacitracina) tem sido sugerida como eficaz no controle da infecção localizada, no entanto, deve ser utilizada com cautela, uma vez que a maioria destes tópicos têm elevado poder sensibilizante¹². A progressão da infecção para os tecidos circundantes requer a instituição de antibioterapia sistêmica¹³. Um número crescente de publicações tem referido a eficácia do manipulado de glicina e prolina a 5% em vaselina na cicatrização das lesões cutâneas. Embora não existam estudos comparativos que o confirmem, este manipulado parece ter uma eficácia superior ao utilizado anteriormente, constituído apenas por prolina a 5%^{14,15}. Terapêuticas sistêmicas, tais como dapsona, hormona de crescimento (tópica e oral), transfusões sanguíneas, combinação de vitamina C e manganésio, com ou sem prolina, associação de sulfato de zinco e vitamina C, têm sido referidas esporadicamente como tratamentos eficazes^{1,5,6,12,13}. As opções cirúrgicas são mais raramente reportadas, mas as mais bem sucedidas aparentam ser o desbridamento, o enxerto autólogo de pele parcial e, em último recurso, a amputação^{9,5,13}.

Em conclusão, a DP é uma genodermatose que, apesar de incomum, deve ser sempre considerada no

diagnóstico diferencial de úlceras de perna que surgem na infância ou adolescência. A raridade desta patologia dificulta a execução de estudos aleatorizados, prospectivos e controlados, os quais permitiriam o estabelecimento de *guidelines* orientadores da abordagem terapêutica destas úlceras. No entanto, o nosso caso reforça a ideia de que a aplicação de glicina e prolina tópicas parece proporcionar um benefício clínico significativo das manifestações cutâneas inflamatórias e ulceradas.

REFERÊNCIAS

1. Berardesca E, Fideli D, Bellosta M, Dyne KM, Zanaboni G, Cetta G. Blood transfusions in the therapy of a case of prolidase deficiency. *Br J Dermatol.* 1992;126:193-5.
2. Der Kaloustian VM, Freij BJ, Kurban AK. Prolidase deficiency: an inborn error of metabolism with major dermatological manifestations. *Dermatologica.* 1982;164:293-304.
3. Lupi A, Tenni R, Rossi A, Cetta G, Forlino A. Human prolidase and prolidase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids.* 2008;35:739-52.
4. Bissonnette R, Friedmann D, Giroux JM, Dolenga M, Hechtman P, Der Kaloustian VM, et al. Prolidase deficiency: a multisystemic hereditary disorder. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:818-21.
5. Trent JT, Kirsner RS. Leg ulcers secondary to prolidase deficiency. *Adv Skin Wound Care.* 2004;17:468-72.
6. Monafó V, Marseglia GL, Maghnie M, Dyne KM, Cetta G. Transient beneficial effect of GH replacement therapy and topical GH application on skin ulcers in a boy with prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:227-30.
7. Dunn R, Dolianitis C. Prolidase deficiency: the use of topical proline for treatment of leg ulcers. *Australas J Dermatol.* 2008;49(4):237-8.
8. Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, Endo F. Inborn errors of proline metabolism. *J Nutr.* 2008;138:2016S-2020S.
9. Milligan A, Graham-Brown RA, Burns DA, Anderson I. Prolidase deficiency: a case report and literature review. *Br J Dermatol.* 1989;121:405-9.
10. Dyne K, Zanaboni G, Bertazzoni M, Cetta G, Viglio S, Lupi A, et al. Mild, late-onset prolidase deficiency: another Italian case. *Br J Dermatol.* 2001;144:635-6.
11. Fimiani M, Rubegni P, de Aloe G, Bilenchi R, Andreassi L. Squamous cell carcinoma of the leg in a patient with prolidase deficiency. *Br J Dermatol.* 1999;140:362-3.
12. Arata J, Hatakenaka K, Oono T. Effect of topical application of glycine and proline on recalcitrant leg ulcers of prolidase deficiency. *Arch Dermatol.* 1986;122:626-7.
13. Ogata A, Tanaka S, Tomoda T, Murayama E, Endo F, Kikuchi I. Autosomal recessive prolidase deficiency. Three patients with recalcitrant ulcers. *Arch Dermatol.* 1981;117:689-97.
14. Jemec GB, Moe AT. Topical treatment of skin ulcers in prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol.* 1996;13:58-60.
15. García MP, Escolano MA, Segura P, Melgares ML. Effective therapy with a glycine-proline ointment in a patient with recurrent ulcers from prolidase deficiency. *Farm Hosp.* 2006;30:304-8.

Tratamento tópico
potente mas seguro...
...que se adequa a todas
as necessidades^{1,2,3}



LOCOID[®]
17-BUTIRATO DE HIDROCORTISONA



Denominação do medicamento - Locoid 1mg/g creme; Locoid 1mg/g pomada; Locoid Lipocreme 1mg/g creme; Locoid Capilar 1mg/ml solução cutânea; Locoid Crelo 1mg/g emulsão cutânea. **Composição qualitativa e quantitativa** - **Locoid creme** contém 1 mg/g de 17-butilato de hidrocortisona, numa base tamponada constituída por uma emulsão óleo em água. **Locoid pomada** contém 1 mg/g de 17-butilato de hidrocortisona. **Locoid Lipocreme** contém 1mg/g de 17-butilato de hidrocortisona, numa base tamponada constituída por uma emulsão óleo em água (a fase oleosa é maioritária em relação à aquosa). **Locoid Capilar** contém 1mg/ml de 17-butilato de hidrocortisona, numa base tamponada constituída por dois álcoois: isopropanol e glicerol. **Locoid Crelo** contém 1 mg/g de 17-butilato de hidrocortisona por cada grama de emulsão, numa base tamponada constituída por uma emulsão óleo em água. **Forma farmacéutica** - Locoid 1mg/g creme; Locoid 1mg/g pomada; Locoid Lipocreme 1mg/g creme; Locoid Capilar 1mg/ml solução cutânea; Locoid Crelo 1mg/g emulsão cutânea. **Indicações terapêuticas** - Doenças inflamatórias da pele que não sejam causadas por microorganismos e que não respondem aos corticosteróides menos potentes. Tratamento de manutenção de dermatoses previamente tratadas com corticosteróides mais potentes. **Posologia e modo de administração** - Aplicar uma pequena porção de Locoid 1 a 3 vezes por dia, na pele. A aplicação diária ou 2 a 3 vezes por semana é suficiente após melhoria da lesão. Aplicar Locoid em camada fina e uniformemente sobre a pele afectada. Para promover a penetração na pele, deve massajar-se suavemente a área de aplicação. **Contra-indicações** - Lesões cutâneas causadas por infecções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias. Lesões ulceradas da pele, acne vulgar, acne rosácea e dermatite perioral. Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. **Efeitos indesejáveis** - Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência; **Raros** ($\approx 1/10.000$, $<1/1.000$) Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: atrofia da pele, por vezes irreversível, com diminuição da espessura da pele; telangiectasia, púrpura, estrias na pele, acne pustular, dermatite perioral, efeito "rebound", despigmentação da pele, dermatite e eczema, incluindo dermatite de contacto. **Muito raros** ($<1/10.000$) Doenças endócrinas: supressão adrenal. **Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) Doenças do sistema imunitário: hipersensibilidade. **Medicamentos sujeitos a receita médica.** Para mais informações deverá contactar o titular de autorização de introdução no mercado. **Data da revisão do texto: 03/2011.**

Referências bibliográficas: 1. Beuery J, Weber M, Galand C et al. [Comparative study of 17-butyrate hydrocortisone 0,1% (LOCOID Lipocreme) and betamethasone dipropionate ointment in treatment of sub acute and chronic eczema]. *Journal International de Médecine (JIM)* 1988; 107: 98-70. 2. Saarni H et al. Effect of five anti-inflammatory steroids on collagen and glycosaminoglycan synthesis in vitro. *Br J of Dermato*, 1980; 103: 167-173. 3. Pierard GE. [Hydrocortisone 17-butyrate (LOCOID), a thirty-year ongoing innovative drug]. *Rev Med Leg*, 2006; 6(12):128-130.

 **astellas**
Leading Light for Life
Edifício Oriana - Rua José Fontana, nº 1, 1º andar
2772-151 Paços de Arcos
Contribuinte nº 50240249

CONTRACTURA ISQUÉMICA CONGÉNITA DE VOLKMANN – A PROPÓSITO DE 1 CASO CLÍNICO

Ana Oliveira¹, Madalena Sanches², Alexandra Almeida³, Banquart Leitão⁴, Manuela Selores⁵

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

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology;

⁵Directora de Serviço de Dermatologia/ Head of Dermatology and Venereology Department;

Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Portugal.

³Assistente Hospitalar Graduada de Neonatologia/Graduated Consultant, Neonatology;

⁴Chefe de Serviço de Cirurgia Pediátrica/Chief of Pediatric Surgery;

Hospital Maria Pia – Centro Hospitalar do Porto, Portugal.

RESUMO – A contractura isquémica congénita de Volkmann é uma entidade rara, observada em recém-nascidos logo após o parto, caracterizada clinicamente por uma placa necrótica que atinge, geralmente, um dos membros superiores e que se faz acompanhar de paralisia flácida.

Ocorre no período intrauterino e surge devido a compressão mecânica do membro. O seu mau posicionamento, a constrição por banda amniótica, a existência de oligoâmnios e de distocias são alguns dos possíveis factores implicados. A compressão conduz a um síndrome de compartimento que induz isquemia e necrose da pele, músculos e nervos. O tratamento é cirúrgico, implicando desbridamento da placa de necrose e eventual recurso a um enxerto cutâneo.

Relatamos o caso clínico de um recém-nascido de 2 dias de vida com uma contractura isquémica congénita de Volkmann do membro superior esquerdo, induzida pela presença de oligoâmnios.

PALAVRAS-CHAVE – Contractura Isquémica Congénita, ; Recém-nascido; Úlcera Cutânea; Necrose Gorda.

CONGENITAL VOLKMANN ISCHEMIC CONTRACTURE – A CASE REPORT

ABSTRACT – Congenital Volkmann's ischemic contracture is a rare disease observed in infants soon after birth, characterized clinically by a necrotic plaque usually located on an upper limb and accompanied by flaccid paralysis. It occurs in the intrauterine period and arises due to mechanical compression of the limb. The malpositioning of the limb, the constriction by amniotic band, the presence of oligohydramnios and dystocia are some of the possible factors involved. The compression leads to a compartment syndrome that induces ischemia and necrosis of the skin, muscles and nerves. The treatment is surgical, requiring debridement of the necrosis and possible use of a skin graft.

We report a case of a 2-days-old newborn with a congenital Volkmann ischemic contracture of the left arm, induced by the presence of oligohydramnios.

KEY-WORDS – Ischemic Contracture/Congenital; Infant, Newborn; Fat Necrosis; Skin Ulcer.

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Ana Oliveira

Serviço de Dermatologia
Hospital de Santo António
Edifício das Consultas Externas (Ex-CICAP)
Rua D. Manuel II s/nº
4000 Porto
E-mail: anacsoliveira@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Contractura isquémica de Volkmann foi inicialmente descrita em 1869 por *Richard von Volkmann* como uma contractura de instalação progressiva, provocada por isquemia muscular em doentes sujeitos a uma lesão traumática¹. A doença tem sido descrita em crianças e adultos e é causada por aumento da pressão dentro de um compartimento fechado numa extremidade, condicionando isquemia e posterior necrose². As causas descritas de contractura isquémica incluem lesão por esmagamento, compressão externa prolongada, hemorragia interna e fracturas². A contractura isquémica congénita de Volkmann (CICV), também conhecida como síndrome de compartimento neonatal é causada por uma série de factores que, intrauterinamente condicionam um aumento de pressão intracompartimental que conduz a isquemia¹.

CASO CLÍNICO

Relatamos o caso clínico de um recém-nascido com 2 dias de vida, observado por extensa placa necrótica localizada ao antebraço esquerdo, presente desde o nascimento. O parto tinha ocorrido às 38 semanas de gestação, com necessidade de recurso a ventosa por distocia de ombros. O Apgar era de 7 e 8 ao 1º e 5º minutos, respectivamente e tanto o peso como a estatura ao nascimento correspondiam ao percentil 50. Não havia antecedentes familiares de doenças dermatológicas ou heredo-familiares nem havia história de consanguinidade. A gravidez tinha sido vigiada e não tinham ocorrido intercorrências para além de oligoâmnios detectado às 36 semanas de gestação.

Ao exame objectivo observavam-se três placas necróticas, bem delimitadas, de bordos eritematosos e

irregulares, com tamanhos variáveis entre 2 e 14 cm, localizadas na face anterior e posterior do antebraço, desde o punho até ao cotovelo (Fig. 1a e Fig. 1b). O recém-nascido encontrava-se apirético e hemodinamicamente estável, os pulsos periféricos eram palpáveis e não havia alterações da perfusão periférica. Constatava-se, no entanto, uma paralisia flácida do punho. O restante exame clínico era normal.

O doente tinha sido medicado empiricamente com vancomicina e cefuroxima EV. O estudo analítico, incluindo hemograma, bioquímica, estudo da coagulação e serologias para infecções do grupo TORCH não revelou alterações, assim como a radiografia e o Eco-Doppler venoso periférico do antebraço. A electromiografia confirmou a paralisia dos nervos cubital e mediano. As hemoculturas colhidas em pico febril mantiveram-se estéreis ao 7º dia de incubação.

Realizou-se biópsia cutânea do bordo de uma das placas, que mostrava necrose das camadas mais superficiais da pele e a presença de vasos trombosados na hipoderme (Fig. 2).

Os achados da anamnese, nomeadamente a existência de oligoâmnios, associados à presença de placa necrótica presente desde o nascimento e de paralisia flácida do punho permitiram o diagnóstico de contractura isquémica congénita de Volkmann.

O recém-nascido foi submetido a desbridamento cirúrgico da placa necrótica e foi precocemente orientado para Medicina Física e de Reabilitação, tendo iniciado fisioterapia diária. Ao 33º dia de vida foi realizado um enxerto cutâneo com pele dadora da coxa esquerda.

Aos três meses de seguimento era visível uma correcta cicatrização do enxerto cutâneo aliada a um certo grau de contractura do antebraço. Embora se constataste uma maior mobilidade do membro, a criança mantinha incapacidade em realizar a extensão activa do punho e dos dedos da mão.

Caso Clínico



Fig. 1a e 1b - Placas necróticas, bem delimitadas, de bordos eritematosos e irregulares, com tamanhos variáveis entre 2 e 14cm, ocupando a face anterior e posterior do antebraço esquerdo, desde o punho até ao cotovelo.

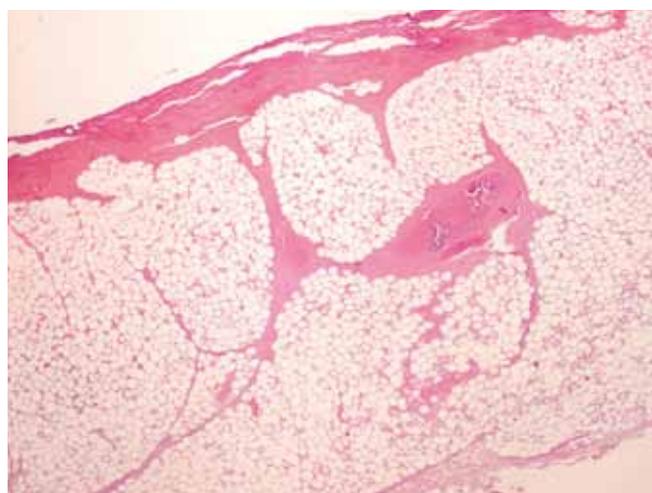


Fig. 2 - Necrose das camadas mais superficiais da pele e vasos trombosados na hipoderme (H&E, 10x).

DISCUSSÃO

A Contractura isquémica congénita de Volkmann é uma dermatose rara, que ocorre no período intrauterino e que é provocada por um síndrome de compartimento³. Este define-se como um aumento da pressão num espaço anatómico restrito, do qual resulta um comprometimento da perfusão sanguínea muscular e nervosa². Como potenciadores desta situação, estão descritos factores que condicionam compressão mecânica extrínseca do membro afectado, como constrição por banda amniótica, compressão por feto-morto em

gravidez gemelar, oligoâmnios, como neste caso em particular, e má posição do membro¹. O síndrome de compartimento pode dever-se também a factores que condicionam um parto distóxico, como desproporção feto-pélvica, diabetes gestacional e excessivo aumento de peso materno¹.

Clinicamente traduz-se por uma extensa placa de necrose, unilateral e geralmente circunferencial, aliada a paralisia flácida do membro afectado. Em todos os casos descritos houve atingimento apenas dos membros superiores^{1,3-10}. Um achado invariável nesta dermatose é a existência de contractura. Esta pode estar presente ao nascimento ou manifestar-se mais tarde, como consequência da isquemia muscular e da lesão nervosa⁵.

É crucial a realização de um diagnóstico atempado e a exclusão de outros diagnósticos diferenciais potencialmente emergentes⁴. A fascíte necrotizante é uma infecção aguda e grave dos tecidos moles, que cursa com necrose da fáscia superficial, progredindo rapidamente para os planos aponevróticos musculares e para a hipoderme¹¹. Tem um carácter acentuadamente destrutivo e pode ser fatal se não for rapidamente diagnosticada e tratada cirurgicamente e com recurso a antibióticos de largo espectro¹¹.

A gangrena neonatal deve-se à oclusão de uma artéria de grande calibre. A grande maioria das vezes ocorre em membros inferiores e é devida, sobretudo, a cateterização da artéria umbilical¹². Outros possíveis factores implicados são prematuridade e policitemia. Cursa com acrocianose e ausência de pulsos periféricos, facilmente confirmáveis por EcoDoppler. O grau de isquemia é mais severo que na CICV, estando afectada

Caso Clínico

toda a região do membro distal à oclusão¹². Se a intervenção não for precoce, o membro torna-se inviável e é necessário o recurso à amputação¹².

A necrose gorda subcutânea do recém-nascido em fase de ulceração é outro dos diagnósticos diferenciais. É uma paniculite que surge em recém-nascidos de termo ou pós-termo nas primeiras 4 semanas de vida e em associação com trauma obstétrico¹³. Apresenta-se clinicamente como placas eritemato-violáceas ou nódulos subcutâneos firmes e móveis, sobre proeminências ósseas, como os ombros e as nádegas, que por vezes ulceram¹³. É facilmente distinguível da CICV pela sua localização, pelo aparecimento no pós-parto e por não se associar a lesão neurológica.

O síndrome da banda amniótica é caracterizado por constrictões congénitas circunferenciais, amputações intrauterinas e sindactilia¹⁴. As constrictões circunferenciais podem exercer compressão suficiente para provocar um aumento da pressão intra-compartimento, suficiente para promover isquemia e subsequente necrose. Assim, o síndrome da banda amniótica não invalida o diagnóstico de CICV, podendo até ser uma das suas etiologias¹⁴.

O diagnóstico de CICV é clínico, baseado nos achados colhidos na anamnese e na observação clínica e na exclusão dos restantes diagnósticos diferenciais¹. Não existe nenhum exame cujo resultado seja patognomónico desta dermatose. Não estão descritos achados histológicos específicos, sobretudo porque foi realizada biópsia cutânea em apenas quatro dos casos relatados na literatura^{1,4,9,10}. Todas as biópsias demonstraram necrose isquêmica da epiderme, em duas delas com progressão para o tecido celular subcutâneo. Uma das biópsias revelou ainda calcificações do tecido adiposo subjacente¹ e outra a presença de bolha subepidérmica⁴. Em todos os casos não se observou infiltrado inflamatório^{1,4,9,10}.

O tratamento tem como base o desbridamento cirúrgico da placa de necrose, com eventual recurso a enxerto cutâneo³. A fisioterapia é primordial devendo ser iniciada o mais precocemente possível³.

Neste caso em particular, a presença de oligoâmnios parece ter condicionado uma compressão do antebraço contra a parede do útero, suficiente para causar um aumento da pressão naquela localização específica e provocar isquemia de todas as camadas da pele, dos músculos subjacentes e dos nervos cubital e mediano. Apesar da celeridade do tratamento cirúrgico e do início da fisioterapia, aos 3 meses de vida o doente apresentava contractura e mantinha alguma incapacidade funcional.

A CICV é uma dermatose rara e com um forte im-

pacto na qualidade de vida da criança. O dermatologista tem um papel importante no seu reconhecimento e na exclusão dos restantes diagnósticos diferenciais. Um diagnóstico atempado permite o início rápido do tratamento e melhora o prognóstico

REFERÊNCIAS

1. Raimer L, McCarthy R, Raimer D, Colome-Grimmer M. Congenital Volkmann ischemic contracture: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(3):352-4.
2. Prasarn ML, Ouellette EA. Acute compartment syndrome of the upper extremity. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(1):49-58.
3. Dandurand M, Michel B, Fabre C, Stoebner P, Meunier L. Neonatal Volkmann's syndrome. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(11):785-9.
4. Cham PMH, Drolet BA, Segura AD, Esterly NB. Congenital Volkmann ischemic contracture: a case report and review. *Br J Dermatol*. 2004;150:357-63.
5. Léauté-Labrèze C, Depaire-Duclos F, Sarlangue J, Fontan D, Sandler B, Maleville J, et al. Congenital cutaneous defects as complications in surviving co-twins. *Arch Dermatol*. 1998;134:1121-4.
6. Tsur H, Yaffe B, Engel Y. Impending Volkmann's contracture in a newborn. *Ann Plast Surg*. 1980;5:317-20.
7. Caouette-Laberge L, Bortoluzzi P, Egerszegi EP, Marton D.. Neonatal Volkmann's ischemic contracture of the forearm: a report of five cases. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90:621-8.
8. Kline SC, Moore JR. Neonatal compartment syndrome. *J Hand Surg*. 1992;17A:256-9.
9. Silfen R, Amier A, Sirota L, Hauben DJ. Congenital Volkmann-Lesser ischemic contracture of the upper limb. *Ann Plast Surg*. 2000;44:313-7.
10. Tsujino A, Hooper G. Neonatal compression ischaemia of the forearm. *J Hand Surg*. 1997;22B:612-4.
11. Guerra RF, Marques-Gomes M, Mayer-da-Silva A, Filipe PL. Fasceíte necrosante. In: *Dermatologia: Fichero clínico e terapêutico*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian 2010:393.
12. Alpert J. Clinically recognized limb ischemia in the neonate after umbilical artery catheterization. *Am J Surg*. 1980;140:413-8.
13. Perrotta R, Virzi D, Tarico MS. A rare case of congenital ulcerated subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(11):801-2.
14. Walter JH, Goss LR, Lazzara AT. Amniotic band syndrome. *J Foot Ankle Surg*. 1998;37(4):325-33.

PROPRANOLOL NO TRATAMENTO DO HEMANGIOMA INFANTIL – A PROPÓSITO DE 2 CASOS

Rodrigo Carvalho¹, Isabel Freitas², Martinha Henrique³, Jorge Cardoso⁴

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

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

⁴Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

³Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo André, Leiria, Portugal.

RESUMO – Introdução: O Hemangioma infantil é o tumor benigno mais frequente na idade pediátrica. A maioria tem evolução favorável, no entanto dependendo da sua localização, podem levar à distorsão de estruturas anatómicas ou a outras complicações locais ou sistémicas, tornando necessária uma abordagem terapêutica precoce e eficaz. Neste contexto, desde que Léauté-Labréze e colaboradores publicaram a sua experiência com o propranolol em 2008, têm-se multiplicado na literatura internacional, casos clínicos e pequenas séries em que este fármaco é utilizado “off-label” como terapêutica de primeira linha. O presente trabalho visa reportar a experiência de um serviço na utilização de propranolol como terapêutica de primeira linha no tratamento do hemangioma infantil em 2 doentes.

Casos clínicos: O doente 1, do sexo feminino, tinha um hemangioma infantil desde as 5 semanas, localizado na pirâmide nasal. O doente 2, do sexo masculino, tinha dois hemangiomas infantis ulcerados: um localizado na face, com atingimento do mento, lábio inferior, mucosa gengival e labial; um segundo de localização escrotal. Ambos os doentes realizaram indução terapêutica com propranolol em regime de internamento com uma dose alvo de 2 a 3 mg/Kg/dia. Ao fim de 6 meses de *follow-up*, assistiu-se a uma resposta muito satisfatória, sem complicações documentadas.

Discussão: O propranolol constitui uma alternativa segura e eficaz no tratamento do hemangioma. Embora não tenham ocorrido complicações, elas estão descritas e ocorrem principalmente durante a fase de indução terapêutica, tornando importante a monitorização durante esse período.

PALAVRAS-CHAVE – Hemangioma, Infantil; Propranolol; Tratamento; Neoplasias da Pele.

PROPRANOLOL IN INFANTILE HEMANGIOMA TREATMENT – EXPERIENCE IN 2 CASES

ABSTRACT – Introduction: Infantile hemangioma is the benign tumor more frequent in pediatric age. The majority was a good outcome however, depending on location they can distort important anatomic structures or take to local or systemic complications. In this context, since Léauté-Labréze published in 2008 their experience with propranolol, multiple case reports and small series have been reported in international literature where this drug is used “off-label” as first line therapeutic agent. The present work aims to report the experience of a department with propranolol as first line drug in infantile hemangioma treatment in 2 patients.

Clinical cases: The patient 1 was a female with infantile hemangioma since 5 weeks old localized at the nose. The patient 2 was a male with two ulcerated infantile hemangiomas: one at the face, and another at the scrotum. Both underwent therapeutic induction with propranolol on an inpatient basis, with a target dose of 2-3 mg/Kg/day. After a 6 months follow-up period, a good response was achieved with no complications noted.

Discussion: Propranolol is a safe and effective alternative in hemangioma treatment. Although no complications were noted, they are described and occur mainly during the therapeutic induction, making important the clinical vigilance during this period.

Caso Clínico

KEY-WORDS – Infant, Hemangioma; Propranolol; Skin Neoplasms; Therapy.

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

Correspondência:

Dr. Rodrigo Araújo Carvalho
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência
1069-166 Lisboa, Portugal
Tel./Fax: 00351 217924274
E-mail: rodrigoaraujocarvalho@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Hemangioma infantil (HI) cutâneo é o tumor vascular benigno mais frequente na idade pediátrica, com uma incidência que varia entre 2,5 a 5%. As lesões são observadas maioritariamente durante o primeiro mês de vida e a frequência no sexo feminino é 3 a 5 vezes maior que no masculino^{1,2}. O baixo peso ao nascer³, a prematuridade⁴, e a idade materna avançada⁵ são reconhecidos como alguns dos factores de risco para o seu desenvolvimento.

O HI é caracterizado por uma proliferação endotelial pré ou pós-natal, crescimento por hiperplasia e hipertrofia celular. A sua génese permanece por esclarecer totalmente, mas teorias propostas incluem alterações intrínsecas do feto, resposta inadequada das células endoteliais aos factores estimuladores e inibidores da angiogenese, modulação hormonal materna e defeitos clonais nos precursores das células endoteliais⁶.

De acordo com a sua localização, os HI podem ser classificados em cutâneos ou viscerais. A forma cutânea é dividida sob dois aspectos: profundidade e extensão. Quanto à profundidade, podem ser superficiais, profundos ou mistos. Quanto à extensão, podem ser localizados ou segmentares¹.

O quadro clínico apresenta três fases bem definidas: proliferativa, involutiva e involuída. Durante a fase proliferativa, ocorre um crescimento rápido, mais marcado nos primeiros 3 a 6 meses de vida e, na maior parte dos casos, o tamanho máximo da lesão é atingido aos 9 a 12 meses de vida¹. Durante a proliferação, o tumor consiste numa lesão sólida, compressível, quente, bem

delimitada e sem sinais de hiperfluxo. Pode ser observado um aumento da vascularização peritumoral, o que explica o aumento de volume com o esforço e o choro. A fase de involução ocorre posteriormente, caracterizada pela mudança de cor, do vermelho vivo para o cinzento, e torna-se mais compressível à medida que é substituído por tecido fibro-adiposo, num processo biologicamente caracterizado por indução de apoptose celular, do centro para a periferia da lesão¹. Estima-se que o ritmo de involução seja cerca de 10% ao ano e que cerca de 70% das lesões estejam involuídas aos 7 anos de idade. Uma vez concluída esta fase, considera-se o hemangioma involuído que pode dar lugar a um tumor residual, atrofia cutânea, áreas cicatriciais, telangiectasias, hipo/hipercromia ou alopecia^{7,8}. A maioria dos HI tem resolução favorável para regressão completa, sem complicações e sem necessidade de intervenção terapêutica activa. No entanto, alguns deles podem apresentar complicações locais como distorsão de estruturas anatómicas, ulceração, infecção e hemorragia ou complicações sistémicas durante sua evolução. São exemplos de complicações sistémicas a insuficiência cardíaca congestiva, obstrução de vias aéreas, síndrome de Kasabach-Merritt e alterações oftalmológicas⁸.

Doentes em risco de desenvolvimento de complicações, locais ou sistémicas, correspondem aos casos em que há indicação para uma terapêutica precoce e eficaz. Neste caso, diversas opções terapêuticas estão descritas, dividindo-se classicamente em terapêutica cirúrgica e médica. No que respeita à terapêutica médica, a primeira linha nas últimas décadas tem consistido na utilização de corticoesteróides⁹. Taxas de eficácia

Caso Clínico

até 89% são conhecidas quando utilizado na fase expansiva em doses elevadas¹⁰. No entanto até 35% dos doentes desenvolvem efeitos secundários que incluem irritabilidade, perturbação do eixo supra-renal e hipertensão¹¹. A utilização experimental de outras moléculas incluiu o interferão alfa, vincristina e a ciclofosfamida, no entanto a sua utilização nunca foi amplamente difundida devido aos seus efeitos colaterais.

O propranolol é um beta-bloqueante não selectivo, desenvolvido para a prática clínica na década de 50, pelo Nobel da medicina *Sir James White Black*. É utilizado desde há décadas para o tratamento de HTA, arritmias, doença isquémica cardíaca, patologia endocrinológica, neurológica e oftalmológica. Em 2008 *Léauté-Labrèze* e colaboradores¹² publicaram a sua experiência com o propranolol para o tratamento do HI, com boa resposta e bom perfil de segurança. Curiosamente tratou-se de um achado accidental que decorreu da utilização do propranolol para o tratamento dos efeitos acessórios do uso de corticóides no HI. Desde então têm-se multiplicado na literatura internacional, casos clínicos e pequenas séries em que este fármaco é utilizado "off-label" como terapêutica de primeira linha.

O presente trabalho visa reportar a experiência de um serviço na utilização de propranolol como terapêutica de primeira linha no tratamento do hemangioma infantil em 2 doentes.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1: Criança do sexo feminino, observada pela primeira vez com 7 semanas de vida. Tinha um hemangioma infantil misto desde as 5 semanas, em fase expansiva, localizado na pirâmide nasal (dorso, ala e

columela), com extensão ao sulco nasogeniano esquerdo. Após contacto com serviço de Cardiologia Pediátrica, programou-se internamento para indução terapêutica, tendo alta ao fim de 5 dias com uma dose de 2mg/Kg/dia de propranolol, administrado per os de 8 em 8 horas. Após 48 horas era já evidente uma diminuição do volume e da consistência. Manteve doses terapêuticas entre os 2 a 3mg/Kg/dia, sem complicações documentadas e encontra-se actualmente com 6 meses de *follow-up*, com uma resposta clínica muito favorável (Fig. 1).

Caso clínico 2: Criança do sexo masculino, prematuro com 30 semanas de gestação, com dois hemangiomas superficiais ulcerados em fase expansiva: um localizado na face, com atingimento do mento, lábio inferior e mucosa gengival; um segundo localizado no escroto. Tinha iniciado terapêutica com propranolol em internamento às 3 semanas de vida, com boa resposta inicial. Entre as 7 e 10 semanas, apenas doses infra-terapêuticas foram administradas em ambulatório por iniciativa materna por suspeita de hipotensão e hipoglicémia, não confirmadas clinicamente. Optou-se pela optimização da dose terapêutica com 2,4 a 2,7mg/Kg/dia antes de ponderar a introdução de outro agente terapêutico, com uma resposta clínica muito favorável. Manteve doses terapêuticas entre os 2 a 3mg/Kg/dia, sem complicações documentadas, e encontra-se actualmente com 6 meses de *follow-up* com uma resposta global muito satisfatória (Fig. 2).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nestes dois doentes, são concordantes com aqueles que têm sido publicados onde o propranolol é utilizado como fármaco de primeira linha,



Fig. 1 - Criança do sexo feminino; a) 7 semanas de vida, com HI localizado na pirâmide nasal; b) 1 mês de *follow-up*; c) 6 meses de *follow-up*.

Caso Clínico

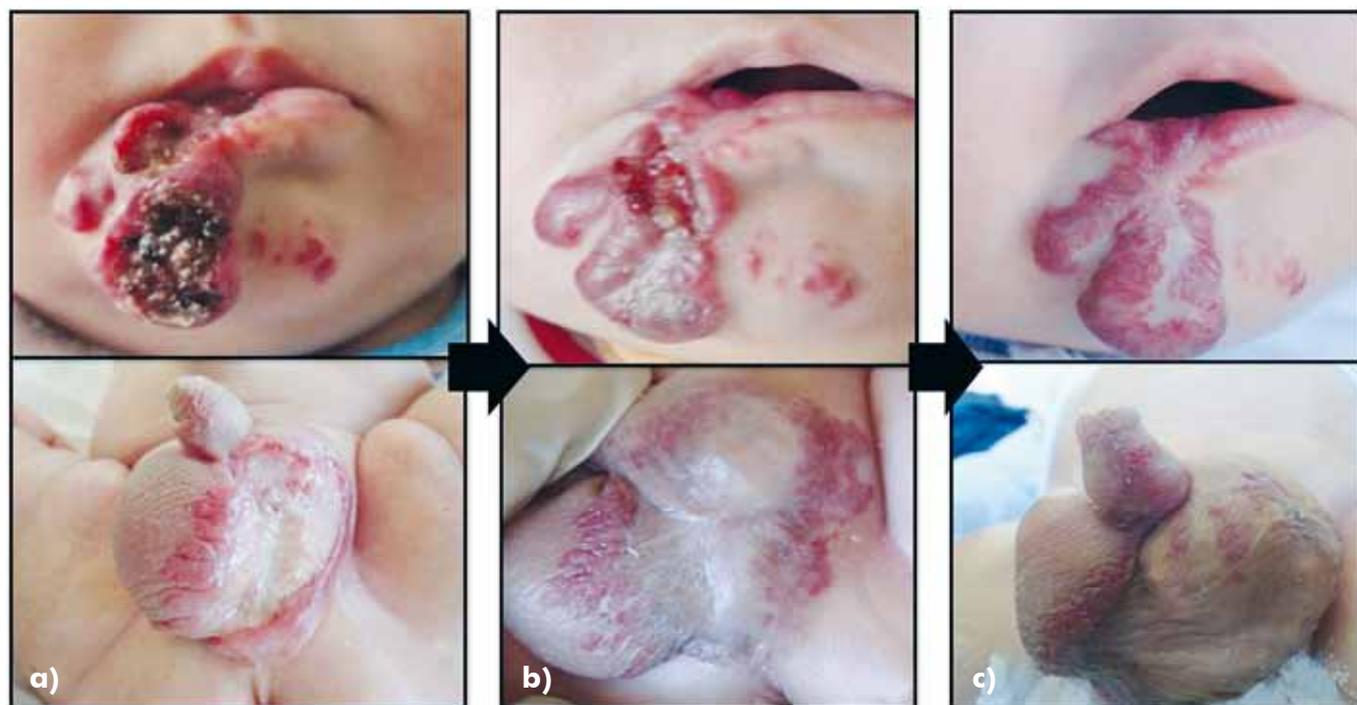


Fig. 2 - Criança do sexo masculino, 10 semanas de vida, com dois HI's: a) na face e no escroto; b) 1 mês de *follow-up*; c) 6 meses de *follow-up*.

parecendo constituir uma alternativa segura e eficaz no tratamento do HI em doses que variam entre 2 a 3mg/Kg/dia¹². Por outro lado, a própria descoberta da utilidade terapêutica do propranolol no HI tem dado pistas quanto à sua patogénese. Assim, sendo o propranolol um bloqueador beta não selectivo (receptores beta 1 e beta 2), é legítimo pressupor o eventual papel da libertação de catecolaminas na génese dos HI, em que stress induzido por uma diminuição da tensão de oxigénio, favorecido por alterações da placenta e prematuridade poderiam ser responsáveis por um desequilíbrio da angiogénese. Além disso, identificam-se alterações nas células do estroma reconhecidas pela imunohistoquímica com um padrão específico para os HI. Entre os marcadores de proliferação celular, são reconhecidos elevados valores de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e bFGF (*basic fibroblast growth factor*). Também foram encontrados marcadores positivos para GLUT-1 (*Glucose Transporter 1*), proteína transportadora de glicose, que é também expresso na placenta, tecidos embrionários e fetais¹³.

O mecanismo de acção do propranolol no tratamento do hemangioma embora ainda se encontre por esclarecer, parece envolver mecanismos de vasoconstrição, bloqueio na angiogénese e indução da apoptose celular^{1,2}. Os receptores beta-adrenérgicos são expres-

sos na membrana de diferentes tipos celulares. Nas células endoteliais, além de contribuírem na regulação do tónus vascular, vão levar à activação de proteínas intracelulares responsáveis pela regulação de funções biológicas como a proliferação celular e apoptose. Uma das acções dos receptores beta endoteliais consiste na modulação da libertação de óxido nítrico (ON) e consequente vasodilatação. Assim, o seu bloqueio explica a vasoconstrição que clinicamente se reflecte na resposta a curto prazo com descoloração e diminuição de dimensões. Por outro lado, a resposta a longo prazo resulta do bloqueio da angiogénese e indução da apoptose. O bloqueio das proteínas intracelulares vai originar a inibição da expressão do VEGF e bFGF, com consequente interrupção da proliferação endotelial e ao mesmo tempo induzir a morte celular quer pela acumulação de espécies reactivas de oxigénio, quer pelo bloqueio das GLUT-1.

Embora não tenham ocorrido complicações nos dois doentes submetidos ao propranolol, elas estão descritas e ocorrem principalmente durante a fase de indução terapêutica, tornando importante a monitorização durante esse período. Ocorrem em função da sua acção beta-bloqueante não selectiva e incluem bradicardia, hipotensão e hipoglicémia, que se manifestam clinicamente

por letargia, insônia, dificuldade respiratória, atraso preenchimento capilar e diminuição do apetite. Deve existir a consciência da possibilidade de ocorrência deste tipo de complicações tendo em conta a inexistência de dados da farmacocinética do propranolol nesta faixa etária. Neste contexto, a coordenação de esforços com a cardiologia pediátrica, familiarizada com a manipulação deste fármaco em outras indicações, assume particular importância. São preferidos protocolos que assentem no aumento gradual da dose e monitorização atenta da frequência cardíaca, tensão arterial e glicose sérica (maior risco de hipoglicémia nas crianças com menos de 3 meses de idade) nas primeiras doses administradas, e preferencialmente 1 hora após cada administração (corresponde ao pico de absorção), vigilância esta otimizada com curtos períodos de internamento. Após o período de indução, os prestadores de cuidados deverão ser educados para o reconhecimento precoce de sinais de alerta para hipotensão, bradicardia e hipoglicémia, sabendo que refeições frequentes, principalmente 2 a 3 horas após a administração do fármaco ajudam a prevenir estes efeitos¹⁴.

Após a obtenção dos resultados pretendidos, também a interrupção do fármaco parece mais segura quando realizada de forma gradual, estando descrito um período de 2 semanas como suficiente¹⁴. Esta interrupção gradual parece diminuir o risco de hipersensibilidade cardíaca que pode ocorrer 24 a 48 horas após a sua interrupção, com um pico entre os 4 e 8 dias, tornando também nesta fase importante a articulação com a cardiologia pediátrica.

CONCLUSÃO

O HI cutâneo é o tumor vascular benigno mais frequente na idade pediátrica, no entanto apenas uma minoria estão em risco de desenvolvimento de complicações e são estes os casos em que há indicação para uma terapêutica precoce. Neste contexto, o propranolol parece constituir uma alternativa segura e eficaz. No entanto, embora não tenham ocorrido complicações nos 2 doentes em questão apresentados pelos autores, elas estão descritas e ocorrem principalmente durante a fase de indução terapêutica, tornando importante a monitorização durante esse período.

REFERÊNCIAS

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999; 341(3):173-81.
2. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol.* 2000; 136(7):905-14.
3. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr.* 1997; 130(4):631-40.
4. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest.* 1994; 93(6):2357-64.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118(3):882-7.
6. Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(2):29e-35e.
7. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(4):477-93.
8. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37(4):631-7.
9. Pandey A, Gangopadhyay AN, Gopal SC et al. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma – a developing country's perspective. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 688-94.
10. Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F, Roul S, Labbé L, Marlière V, et al. Surveillance tensionnelle des nourrissons traités par corticothérapie générale pour un hémangiome. *Ann Dermatol Venerol.* 2002; 129: 183-5.
11. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104: 1616-23.
12. Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2649-51.
13. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg.* 2009;20(Suppl1):678-84.
14. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26: 610-4.

