



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

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

Volume 70 - Número 4 - Outubro / Dezembro de 2012





noreva
LABORATOIRES

XERODIANE® PLUS

[AÇÃO INTENSIVA 24H
BEBÉS, CRIANÇAS, ADULTOS]

RELIPIDA • REESTRUTURA • ACALMA
Pele seca, muito seca, com tendência atópica



NUTRI-BAUME



EMOLIENTE



CREME LAVANTE

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Redação, Administração e Secretariado:

Serviço de Dermatologia Hospital de Curry Cabral
nº8, Rua da Beneficência, 1069-166 Lisboa
Telef +351 21 792 42 00 / FAX +351 21 792 42 87

Director:

Prof. Dr. Américo Figueiredo
Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia, Director
de Serviço, Hospitais da Universidade de Coimbra / *Head
of Dermatology Department, Professor of Dermatology and
Venereology of Coimbra University, Portugal*

Editor Chefe:

Dr.ª Gabriela Marques Pinto
Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e
Venereologia / *Graduated Consultant, Dermatology and
Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia,
Hospital de Curry Cabral, Lisbon, Portugal*

Continuação de:

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de
Dermatologia e Venereologia

Composição e Impressão

Sublinhado

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

Impressa em acid free paper / *Printed in acid free paper.*

Tiragem:

1400 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 Pinares 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 An-Goossens (Leuven, Belgium)
Dr. António Massa (Porto, Portugal)
Dr. António Picoto (Lisboa, Portugal)
Dr. António Pinto Soares (Lisboa, Portugal)
Professor Doutor António Pinares 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 Manuela Selores (Porto, Portugal)
Dr.ª Margarida Gonçalves (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 2011-2012

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: "Rituximab no tratamento de pênfigo vulgar refractário".
Proveniência: Dr^ª. Iolanda Conde Fernandes e cols., Serviço de Dermatologia,
Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal.

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



- A Queratose Actínica raramente se desenvolve através de lesões isoladas¹.
- O conceito *field cancerization* sugere que frequentemente existem alterações pré-neoplásicas nas áreas de pele próximas da Queratose Actínica^{2,3}.

A Queratose Actínica necessita de um tratamento de campo eficaz.

PTDCE107_Rev2012

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.

Tratamento tópico de 1ª linha na Queratose Actínica^{1,2}

- Eficácia no tratamento de lesões isoladas e tratamento de campo na Queratose Actínica²⁻⁴
- Os efeitos secundários observados são geralmente de intensidade ligeira a moderada e localizados à área de aplicação³

2 aplicações/dia⁵, eficácia máxima demonstrada com 90 dias de tratamento¹

 diclofenac sódio 3%
solaraze

PT00F0108_Dez2012

 **Almirall**
Soluções a pensar em si

Solaraze gel a 3% - **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada grama contém 30 mg de diclofenac sódio (3% p/p). **Indicações terapêuticas:** Solaraze gel a 3% está indicado no tratamento das queratose actínicas. **Farmacologia e modo de administração:** Utilização em adultos: Solaraze é aplicado localmente na pele, duas vezes por dia, e deve ser espalhado suavemente na pele. A quantidade necessária depende do tamanho da lesão. Normalmente, são utilizados 0,5 gramas (arrozinho de uma ervilha) de gel no local de uma lesão com 5 cm x 5 cm. A duração habitual da terapêutica é de 60 a 90 dias. Observa-se uma eficácia máxima com uma duração do tratamento próxima do limite superior deste intervalo. A cura completa da lesão ou lesões ou os efeitos terapêuticos ótimos podem não ser evidentes até 30 dias após a suspensão da terapêutica. Não se deve exceder um máximo de 5 gramas diários. Não foi estabelecida a eficácia a longo prazo. **Utilização nos idosos:** Pode utilizar-se a dose normal dos adultos. **Utilização em crianças:** As recomendações farmacológicas e as indicações de utilização de Solaraze não foram estabelecidas para utilização em crianças. **Contra-indicações:** Solaraze está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao diclofenac sódio ou a qualquer dos excipientes. Devido às reações cruzadas, o gel não deve ser utilizado em doentes que tiveram reações de hipersensibilidade, tais como sintomas de asma, rinite alérgica ou urticária, ao ácido acetilsalicílico ou a outros agentes anti-inflamatórios não esteróides. A utilização de Solaraze está contra-indicada durante o terceiro trimestre de gravidez. **Efeitos indesejáveis:** As reações notificadas com maior frequência incluem reações cutâneas localizadas tais como dermatite de contacto, eritema e exantema ou reações no local de aplicação tais como inflamação, irritação, dor e formação de bolhas. Nas estudos, não existiu aparentemente qualquer aumento ou padrão de reações específicas para a idade. **Frequentes (>1/100, <1/10):** conjuntivite; reações no local de aplicação (incluindo inflamação, irritação, dor e formigamentos ou formação de bolhas no local de tratamento), hiperestesia, hiperemia, parestesias localizadas, dermatite (incluindo dermatite de contacto), eczema, pele seca, eritema, edema, prurido, erupção cutânea, erupção descamativa, hipertrofia da pele, úlceras cutâneas, erupção vesiculobolhosa. **Pouco frequentes (>1/1.000, <1/100):** dor ocular, perturbação do lacrimejo, dor abdominal, diarreia, náuseas, azia, edema da face, exantema maculopapular, sonolência, hemorragia. **Raros (>1/10.000, <1/1.000):** dermatite bolhosa. **Muito raros (<1/10.000):** hemorragia gastrointestinal, reações de hipersensibilidade incluindo urticária, edema angioneurótico, erupção pustulosa, insuficiência renal, asma, reação de fotossensibilidade. Tem-se registado descoloração capilar temporária no local de aplicação, que habitualmente desaparece após interrupção do tratamento. O teste com penso de doentes previamente tratados indica uma probabilidade de 2,15% de sensibilização com dermatite de contacto do tipo alérgico (tipo IV) a diclofenac, com significado clínico ainda desconhecido. Não é provável que exista reatividade cruzada com outros AINEs. Testes de soro de mais de 100 doentes não indicaram qualquer presença de anticorpos antidiclofenac do tipo I. **Data da Revisão do Texto:** Fevereiro de 2012. Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado. Medicamento sujeito a receita médica. **Agências:** Solaraze, 30mg/g, gel. **Regime de comparticipação:** Não comparticipado. Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua do Central Park, Edifício 3, nº 6, 4º B, 2795-242 Linda-a-Velha, NIPC: 502381868

1 - Rivers JK, et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 94-100 2 - Stockfleth E. Development of a treatment algorithm for actinic keratosis: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (6): 1-10 3 - Nelson C, et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *Journal of Drugs in Dermatology* 2004; 3 (4): 401-7 4 - Nelson C, et al. Long term follow-up Diclofenac Sodium 3% in 2.5% Hyaluronic Acid gel for actinic keratosis. *Clinical Aesthetic* 2009; 2: 7 5 - RCM Solaraze revisão em Fevereiro 2012.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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

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

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

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

Autoria

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

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

Autores são todos que:

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

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

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

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

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

Conflitos de Interesse

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

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

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

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

Copyright / Direitos Autorais

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

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

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

Todos os Autores devem assinar

Data:

Nome (maiúsculas):

Assinatura:

Normas de Publicação/ Instruções aos 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 aos 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 1.600 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de quatro ilustrações/Tabelas, e 30 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 aos 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 aos 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.

INOVAÇÃO

PESQUISA L'ORÉAL

VICHY
LABORATOIRES

DERCOS NEOGENIC

Cuidado de "Renascimento" capilar



UM **NOVO** CONHECIMENTO

Os cientistas da pesquisa L'Oréal descobriram recentemente como despertar os bulbos em fase de inatividade, actuando no ambiente das células estaminais.

[STEMOXYDINE A 5%]

MOLÉCULA PATENTEADA

1ª molécula para favorecer o bom funcionamento das células estaminais, na origem de novos cabelos. Desperta os bulbos em fase de inatividade.

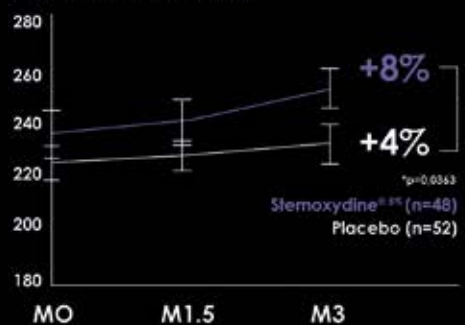
EFICÁCIA

+1700

NOVOS CABELOS EM 90 DIAS*



NÚMERO DE CABELOS/CM²



FÓRMULA NÃO COLANTE • ADAPTADO AO COURO CABELUDO SENSÍVEL HIPOALERGÉNICO** • APLICAÇÃO COM CÂNULA DE MASSAGEM
Disponível em embalagens de 14 e 28 monodoses

*Estudo clínico realizado vs placebo em 101 indivíduos - valor médio para uma cabeleira alopecica

** Formulado para minimizar os riscos de alergia

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 to

Guidelines for Authors

dermatology. The text should not exceed 1.600 words, excluding illustrations and references. A maximum of four Tables/Figures and 30 bibliographic references is permitted.

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

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

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

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

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

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

Abbreviations and Units of Measurement

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

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

Trade Names

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

References

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

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

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

Examples:

Journal Article:

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

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

1. Less than 6 authors

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

2. More than 6 authors

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

Book:

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

Guidelines for Authors

1. With author:

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

2. With editor:

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

Chapter in Book:

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

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

Dissertation:

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

Scientific and technical report:

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

Online Document:

1. CD-ROM

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

2. Online Book

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

3. Homepage/Website

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

Tables

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

Tables require a heading.

Figures

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

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

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

The number of figures should be limited as described above.

Figures require a legend.

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

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

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

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

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

IN MEMORIAM

Professor Charles Calnan

L. Garcia e Silva421

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Cicatrização de Feridas Crônicas – Algumas Opções Terapêuticas

Tiago Mestre, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 423

ARTIGOS DE OPINIÃO

Documento sobre o Rastreio da Tuberculose em Portadores de Doenças Inflamatórias Imunomediadas Candidatos a Terapêutica Biológica

Raquel Duarte, Sérgio Campinha, José Cotter, Bruno Rosa, Paulo Varela, Ana Maria Correia, Helena Canhão, João Eurico Fonseca 435

ARTIGOS DE REVISÃO

Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética

Rute Teotónio, Ana Brinca, José Carlos Cardoso, Bruno Rodrigues451

ARTIGOS ORIGINAIS

Mastocitose Cutânea na Infância – Estudo Retrospectivo de 32 Doentes

Vasco Coelho Macias, Cristina Amaro, Isabel Freitas, Raquel Vieira, Jorge Cardoso 459

População Bacteriana em Úlceras de Perna Crônicas Sobre-Infetadas numa Enfermaria de Dermatologia – Caracterização do Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

Ermelindo Tavares, Helena Brito, Joana Parente, Paula Pinto, César Martins 465

Criocirurgia no Tratamento de Cancro Cutâneo Não-Melanoma Palpebral e Periocular – Análise Retrospectiva De 78 Casos

Ermelindo Tavares, J.C. Almeida Gonçalves, João Aranha 475

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

Resistência aos Antibióticos em *Neisseria Gonorrhoeae* – Passado, Presente e Futuro

Ermelindo Tavares, Cândida Fernandes, Maria José Borrego, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 483

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz com Enxerto de Pele Total Colhido na Região Pré-Auricular

Ermelindo Tavares, José Rosa 495

Índice

Exostose Subungueal – Dois Casos Clínicos Ilustrativos <i>Hugo Barreiros</i>	501
CASOS CLÍNICOS	
Morfeia Linear e Líquen Escleroso Genital – Uma Associação a Ter em Mente <i>Neide Pereira, Rita Cabral, Margarida Gonçalo</i>	505
Paciente com Psoríase Mantendo o Uso de Imunobiológicos após Dois Episódios de Tuberculose Pulmonar <i>Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva, Flávia Estrela Maroja Marinho, Fátima Satomi Nishimori, Camila Nemoto Mendonça, João Carlos Regazzi Avelleira</i>	511
Eritema Nodoso – Manifestação Rara de Linfoma Não-Hodgkin <i>Dália Estêvão, José Pedro Carda, Emília Louro, Armando Carvalho, José Manuel Nascimento Costa</i>	519
Rituximab no Tratamento de Pênfigo Vulgar Refractário <i>Iolanda Conde Fernandes, Madalena Sanches, Glória Velho, Manuela Selores</i>	525
Histiocitose Cefálica Benigna <i>Neide Pereira, Ana Brinca, Óscar Tellechea, Margarida Robalo Cordeiro</i>	531
ANÚNCIOS	535
LISTA DE NOMES E MORADAS DOS MEMBROS DA SPDV	537
ÍNDICE – VOLUME 70 (2012)	
<i>Índice de Assuntos</i>	549
<i>Índice de Autores</i>	554
<i>Índice Geral</i>	557

IN MEMORIAM

Professor Charles Calnan

L. Garcia e Silva 421

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Wound Healing - Therapeutics

Tiago Mestre, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 423

OPINION ARTICLE

Position Paper on Tuberculosis Screening in Patients with Immune Mediated Inflammatory Diseases Candidates for Biological Therapy

Raquel Duarte, Sérgio Campinha, José Cotter, Bruno Rosa, Paulo Varela, Ana Maria Correia, Helena Canhão, João Eurico Fonseca 435

REVIEW ARTICLE

Treatment of Postherpetic Neuralgia

Rute Teotónio, Ana Brinca, José Carlos Cardoso, Bruno Rodrigues 451

ORIGINAL ARTICLES

Cutaneous Mastocytosis in Childhood – Retrospective Study of 32 Patients

Vasco Coelho Macias, Cristina Amaro, Isabel Freitas, Raquel Vieira, Jorge Cardoso 459

Bacterial Population Isolated in Over-infected Chronic Leg Ulcers – Characterization of the Antimicrobial Susceptibility Profile

Ermelindo Tavares, Helena Brito, Joana Parente, Paula Pinto, César Martins 465

Cryosurgery in the Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer of the Eyelid and Periocular Area – Retrospective Analysis of 78 Cases

Ermelindo Tavares, J.C. Almeida Gonçalves, João Aranha 475

GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES (GEIDST)

Antibiotic Resistance in Neisseria Gonorrhoeae – Past, Present and Future

Ermelindo Tavares, Cândida Fernandes, Maria José Borrego, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 483

SURGICAL DERMATOLOGY

Reconstruction of the Nose Defect Using Full-Thickness Skin Graft Collected in the Preauricular Region

Ermelindo Tavares, José Rosa 495

Contents

Subungual Exostosis – Two Demonstrative Clinical Cases <i>Hugo Barreiros</i>	501
CASE REPORTS	
Linear Morphea and Genital Lichen Sclerosus – An Association to Keep in Mind <i>Neide Pereira, Rita Cabral, Margarida Gonçalo</i>	505
Patient with Psoriasis keeping the use of Immunobiologicals after Two Episodes of Pulmonary Tuberculosis <i>Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva, Flávia Estrela Maroja Marinho, Fátima Satomi Nishimori, Camila Nemoto Mendonça, João Carlos Regazzi Avelleira</i>	511
Erythema Nodosum – A Rare Manifestation of Non-Hodgkin Lymphoma <i>Dália Estêvão, José Pedro Carda, Emília Louro, Armando Carvalho, José Manuel Nascimento Costa</i>	519
Rituximab in the Treatment of Refractory Pemphigus Vulgaris <i>Iolanda Conde Fernandes, Madalena Sanches, Glória Velho, Manuela Selores</i>	525
Benign Cephalic Histiocytosis <i>Neide Pereira, Ana Brinca, Oscar Tellechea, Margarida Robalo Cordeiro</i>	531
ANNOUNCEMENTS	535
SPDV MEMBERS: NAMES AND ADDRESSES	537
LIST OF CONTENTS – VOLUME 70 (2012)	
<i>Subject Index</i>	549
<i>Author Index</i>	554
<i>General Index</i>	557

Faleceu Charles Calnan

Pelo artigo de Terence Ryan no Newsletter da British Association of Dermatologists (Verão, 2012) tive conhecimento do recente falecimento de Charles Calnan aos 95 anos de idade. Como sou o único sobrevivente dum pequeno grupo de dermatologistas que com ele trabalharam e aprenderam nos anos 60 do século passado (Herman Neves, Brito Caldeira e o autor destas linhas) cumpre-me recordar a sua figura de profissional empenhado, exigente, de extrema gentileza e amabilidade. Hermano Neves, sabendo embora que eu estava no internato de medicina interna à data da minha saída de Portugal, procurou convencer-me a mudar para dermatologia. Para o efeito apresentou-me ao Prof. Calnan que, sabendo das minhas dificuldades económicas, me autorizou a frequentar graciosamente o Curso de pós-graduação em Dermatologia que ele dirigia, no Saint John's Hospital for Diseases of the Skin (Londres) até conseguir um lugar de interno na especialidade. E não só me incentivou no estudo da especialidade como me permitiu usar o seu nome como referência para qualquer concurso de interno a que pretendesse concorrer. No que foi acompanhado pelo Dr. S. Gold. Foram essas referências que permitiram a minha admissão, primeiro nos serviços de Dermatologia da Western Infirmary (Glasgow) e da Royal Victoria Infirmary (Newcastle-upon-Tyne) sendo autorizado a ingressar na primeira durante um ano sem prejuízo do ingresso na segunda, ao cabo desse período. E foi ao cabo destes dois anos que, tendo saído o micologista do serviço de Newcastle, me foi proposto ocupar o lugar vago mediante um estágio no laboratório de Micologia do Saint John's Hospital for Diseases of the Skin. Onde, a par da preparação micológica procurava, na medida do possível, participar nas sessões clínicas do Hospital. E foi assim que ao cabo de três anos regressei ao hospital londrino onde fui registar e voltei novamente a beneficiar dos ensinamentos de Calnan.

As nossas relações profissionais reataram-se, embora espaçadas, após o meu regresso do serviço militar em Angola. Enviei-lhe diversos doentes, entre os quais alguns colegas ou familiares de colegas, que sempre atendeu com a melhor atenção e me proporcionou adequado aconselhamento diagnóstico e terapêutico.

Voltei a encontrar Calnan em Coimbra, no decurso duma reunião clínica. A presença de alabardeiros na sala de jantar suscitou-lhe alguma admiração e curiosidade que procurei explicar o melhor que sabia. Calnan era dezasseis anos mais velho do que eu pelo que se reformou muito antes de mim. Guardo dele um profundo sentimento de gratidão, pelo muito que lhe devo em termos de ensinamento e apoio profissional.

Luís Garcia e Silva

*Dermatologista, Ex-Chefe de Serviço e Director da Unidade de Dermatopatologia da
Clínica de Dermatologia do Hospital de Santa Maria*

A cadeia de sinalização Hedgehog está desregulada na quase totalidade dos carcinomas basocelulares...¹



É se pudéssemos interromper esse sinal?

Para mais informações visite: www.hedgehogpathway.pt

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora
Telf. +351 214 257 000 • Fax +351 214 186 677
Cont. Nº. 500 233 810
www.roche.pt



CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÓNICAS – ALGUMAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Tiago Mestre¹, Ana Rodrigues², Jorge Cardoso³

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

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

³Director de Serviço Dermatologia e Venereologia / Head of Dermatology and Venereology Department
Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – As feridas crónicas representam um problema grave de saúde pública e uma das causas de grande consumo de recursos em saúde. Recentes avanços no conhecimento do mecanismo de cicatrização levaram ao desenvolvimento de novos tratamentos. Definir o papel e eficácia destes novos tratamentos é o próximo passo. Os autores procuraram neste trabalho abordar algumas terapêuticas, que não terapia compressiva e material de penso, na cicatrização de feridas crónicas.

PALAVRAS-CHAVE – Cicatrização; Feridas crónicas; Feridas/terapêutica.

WOUND HEALING – THERAPEUTICS

ABSTRACT – Chronic wounds represent a serious public health problem and a cause of great consumption of health resources. Recent advances in the understanding of the mechanism of healing led to the development of new treatments. Define the role and effectiveness of these new treatments is the next step. The authors of this study sought to address some therapeutic beyond compression therapy and dressing material, in the healing of chronic wounds.

KEY-WORDS – Wound healing; Skin ulcer, regeneration; Wounds and Injuries; Cicatrix.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Setembro/September 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Tiago Mestre

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência nº 8, 1069-166 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 21 792 4200
Fax: +351 217924392
Email: tiago.g.mestre@gmail.com

Educação Médica Contínua

1. INTRODUÇÃO

As feridas crónicas representam um problema grave de saúde pública e uma das causas de grande consumo de recursos em saúde. Atingem cerca de 1 % População (4-5 % após 80 anos)¹, com um prognóstico de não cicatrização 20% aos 2 anos, 8% aos 5 anos^{2,3} e uma recorrência anual de 6-15%³. Os custos estimados são de 8-10 biliões dólares EUA⁴ e de 1 bilião de libras no Reino Unido⁵ por ano, não havendo dados no nosso país. O aumento da esperança média de vida provocará um aumento destes números. Recentes avanços no entendimento do mecanismo de cicatrização levaram ao desenvolvimento de novos tratamentos. Definir o papel e eficácia destes novos tratamentos é o próximo passo.

2. FISIOPATOLOGIA

A cicatrização envolve uma complexa interacção entre células epiderme, derme, matriz extra celular, proteínas do plasma⁶ coordenadas por citocinas e factores

de crescimento, numa interacção dinâmica e sequencial, muitas vezes interrompida levando à cronicidade da ferida.

Este processo é classicamente dividido em 3 fases que se sobrepõem no tempo: inflamação, proliferação e remodelação (Fig. 1). Na primeira etapa promove-se a hemostase e coagulação (activação plaquetas e cascata da coagulação), seguindo-se uma fase celular onde predominam os neutrófilos que removem as bactérias e corpos estranhos. Tardiamente os neutrófilos são substituídos por macrófagos. Estes coordenam a transição para a passagem à fase proliferativa, através da libertação de mediadores nomeadamente factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), factor de crescimento tumoral (TGF), factor de crescimento da insulina-1 (IGF-1), e factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF)⁷.

Os fibroblastos são as células principais na produção de matriz extracelular, traduzida clinicamente pela formação de tecido de granulação. Eles produzem fibronectina, tenascina, ácido hialurónico, colagénio, metaloproteinasas e os inibidores destas, importantes

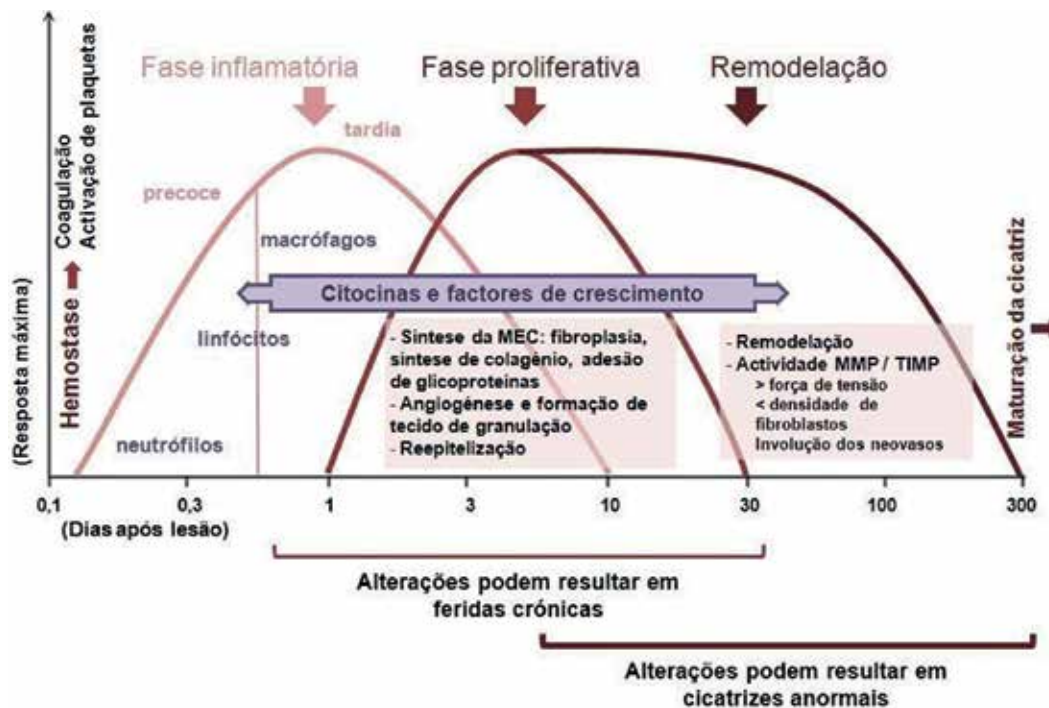


Fig. 1 - Evolução coordenada e sequencial da cicatrização (Fonte: Laureano A, Rodrigues A. Cicatrização de feridas. Revista da SPDV. 2011; 69(3): 355-65).

Educação Médica Contínua

também para impedir degradação da matriz recém formada. Nesta fase (proliferação), a migração dos queratinócitos (através de moléculas como factor de crescimento epidérmico-EGF e factor de crescimento dos queratinócitos-KGF) e a contração da ferida (através do PDGF, TGF- β , factor de crescimento dos fibroblastos- FGF) contribuem para o encerramento da úlcera.

Após este processo, ocorre a remodelação da cicatriz durante meses ou mesmo anos, havendo uma diminuição do número de células e da vascularização da cicatriz formada, através da intervenção das metaloproteinases, das inibidoras destas e da fibronectina⁹.

Porque falha então a cicatrização?

A disfunção neste processo fisiológico ocorre devido a factores locais como corpos estranhos, maceração, isquemia, infecção; ou factores sistémicos como a idade avançada, má nutrição, medicamentos, diabetes *mellitus* ou insuficiência renal. Torna-se importante reconhecer estes factores antes e durante a terapêutica.

Tais variáveis faladas anteriormente provocam um aumento da extensão e duração da inflamação e disfunção do processo fisiológico; desequilíbrio proteases/inibidores das proteases, disfunção espécies reactivas de oxigénio *versus* mecanismos protectores e uma inactivação de factores de crescimento/moléculas da matriz⁸.

É extensa a literatura sobre aparelhos, novos apósitos e novos suplementos para a cicatrização de feridas crônicas. É uma área em expansão com grandes recursos aplicados na investigação. Os autores procuraram neste trabalho abordar algumas terapêuticas, para além da terapia compressiva e material de penso, na cicatrização de feridas crônicas (Figs. 2 e 3) apoiando-se sempre que possível em estudos aleatórios e controlados, com amostras de doentes significativas. Faremos então uma breve revisão sobre os mecanismo fisiopatológicos da aplicação de factores de crescimento, terapêuticas físicas (Sistema de encerramento assistido por vácuo, terapêutica com oxigénio hiperbárico, Ultrassons, Laser de baixa potência) substitutos cutâneos, e células estaminais. Será efectuada igualmente uma breve abordagem da terapêutica sistémica.

3. FACTORES DE CRESCIMENTO

O interesse na utilização de factores de crescimento, teve uma rápida expansão e "publicidade" após o seu descobrimento pelas ciências básicas. Os factores



Fig 2 - Úlcera de perna extensa após celulite.



Fig 3 - Úlcera de perna venosa crônica.

de crescimento controlam várias etapas chave do ciclo celular, a migração das células, a angiogénese e a síntese da matriz celular.

Actualmente o único factor de crescimento aprovado nos EUA e União europeia para tratamento de úlceras diabéticas é o tópico **factor de crescimento derivado das plaquetas recombinante** (rh-PDGF-BB, Becaplermin, Regranex[®]). Produzido através de plasmídeos e técnicas de biologia molecular, aplica-se diariamente e directamente na ferida com propriedades de quimiotaxia e proliferação de células envolvidas na cicatrização de feridas. Diminui o tempo de cicatrização^{9,10}. Alguns estudos mostram também evidência da sua eficácia nas úlceras de pressão^{11,12}. No entanto foi emitido um alerta pela *Food and Drug Administration* (FDA) sobre este

Educação Médica Contínua

medicamento dado o aumento de risco de mortalidade por neoplasia com o uso excessivo (mais que duas embalagens) estando contra-indicado em doentes com história de neoplasia.

O **Plasma rico em plaquetas (PRP)** é usado desde 1985 em doentes com úlceras crónicas, cirurgia da cavidade oral e maxilofacial, trauma, cirurgia cosmética, queimaduras e *by-pass* cardíaco¹³. Não se pode considerar um factor de crescimento mas sim um concentrado de factores de crescimento, que vão participar em interacção e sequencialmente no processo de cicatrização. Os factores de crescimento são libertados através da desgranulação dos grânulos alfa das plaquetas. É produzido a partir de sangue total centrifugado e depois activado pela adição cálcio ou trombina produzindo-se um gel, que é aplicado na ferida. O produto mais usado é o *AutoloGel® System da Cytomedix, Inc., Rockville, MD* que permite ter uma concentração plaquetas superior a 1 milhão por mililitro¹³. Entre os factores de crescimento incluídos neste gel contam-se o PDGF, PF4, TGF- β , PDAF, PDEGF, ECGF, EGF, VEGF, IGF, TSP-1, fibrinogénio e a osteonectina. Apresenta assim propriedades de quimioatração, anti-inflamatórias, mitogénicas e estimuladoras da diferenciação celular e de atracção dos macrófagos. Alguns leucócitos presentes no PRP permitem-lhe ainda uma actividade antimicrobiana para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*. Tem também como vantagens ser autólogo, maior semi-vida e menor custo que rh-PDG-BB¹³ e possuir vários factores de crescimento.

Algumas investigações decorrem sobre o uso de **factor de estimulação colónias granulócito-macrófago (GM-CSF)** e **factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF)**. Estudos em linhagens celulares mostram que o GM-CSF promove epitelização, angiogénese, produção colagénio I e actina das células musculares¹⁴. O VEGF, já usado em angioplastias e cardiopatia isquémica¹⁵ promove o aumento de óxido nítrico, aumenta a deposição de colagénio, melhora a condução nervosa e oxigenação tecidual¹⁶. Requer aplicações tópicas frequentes. Actualmente procede-se ao estudo em modelo animal da sua associação a terapêutica génica utilizando como vector o adenovírus¹⁷.

Outros factores de crescimento como **Lisado de queratinócitos (LyphoDerm®)**¹⁴, **Péptido do gene relacionado da calcitonina (salcatonin®)**¹⁸ e **Factor crescimento queratinócitos tipo 2 (rh-KGF-2 repifermin®)**¹⁹ foram investigados, mas estudos subsequente, aleatórios e controlados, não mostraram diferenças na cicatrização em relação ao placebo.

4. TERAPÊUTICAS FÍSICAS

O **Sistema de encerramento assistido por vácuo** consiste numa espuma fenestrada ligada a uma bomba de vácuo que exerce uma pressão negativa (intermitente ou contínua) permitindo a manutenção de um ambiente húmido, a remoção do exsudado, redução da carga bacteriana e o aumento da circulação sanguínea e formação de tecido de granulação²⁰. O aparelho mais usado hoje em dia é o *Vaccum assisted closure device® (Kinetic Concepts Inc, San Antonio, Texas)*. Embora existam vasto número de artigos, poucos são aleatórios e controlados, e destes só alguns mostram evidência da eficácia, pelo que se pode inferir apenas uma pequena evidência científica de benefício clínico quando comparado com terapêuticas convencionais²⁰. No entanto alguns estudos referem menores custos e maior conforto para o doente²¹.

A **Terapêutica com oxigénio hiperbárico** tem como mecanismo aumentar a concentração de oxigénio no leito da ferida através da utilização de uma Câmara Hiperbárica (Fig. 4). Está comprovada a sua eficácia em vários estudos de pé diabético com a redução do risco de amputação major e maior probabilidade de cicatrização²². Na úlcera de perna de etiologia venosa há apenas a salientar um ensaio clínico, controlado e aleatório, com 16 doentes que mostrou diminuição da área da úlcera às 6 semanas quando comparada com terapêutica convencional²².

Todavia a utilização desta terapêutica é limitada pela dificuldade de acesso e número de câmara hiperbáricas disponíveis, número de sessões necessárias, custos e ainda pelas comorbilidades destes doentes que limitam o seu uso e os efeitos adversos nomeadamente o barotrauma, toxicidade cerebral e pulmonar²².



Fig. 4 - Câmara Hiperbárica da Marinha Portuguesa.

Educação Médica Contínua

Os **Ultrassons (US)** baseiam-se no princípio da vibração mecânica superior a 20 kHz. Os aparelhos usados para cicatrização de feridas usam frequências entre os 20-40 kHz (Fig. 5). Os US são já usados na Medicina em áreas como a Fisioterapia, Psiquiatria e Medicina do desporto e Oncologia. Eles produzem alteração da actividade da membrana celular e da conformação proteínas (através de processos de ressonância e cavitação)²³ provocando efeitos celulares como adesão leucocitária, produção de factores de crescimento e colagénio, aumento da angiogénese, aumento da resposta dos macrófagos, aumento óxido nítrico, aumento da fibrinólise²⁴⁻³⁰, activação de tirosina-cinases membranares, modificação de receptores de factores de crescimento e ainda de vias de sinalização intracelular³¹⁻³³. Uma revisão de 2008 da Cochrane³⁴ seleccionou 8 ensaios clínico controlados e aleatórios de doentes com úlceras venosas em que foi demonstrado a cicatrização em maior numero e em menos tempo.



Fig. 5 - Aparelho de Ultrassons para cicatrização de feridas.

LED e Laser de baixa potência

Sabemos que a radiação ultravioleta (UV) causa eritema, hiperplasia da epiderme, aumento da vascularização, fluxo sanguíneo e tem um efeito bactericida³⁵. Leva ainda ao aumento de produção e libertação de interleucina 1 (IL-1) pelos queratinócitos que causa à proliferação e quimioatração dos queratinócitos e fibroblastos favorecendo a cicatrização³⁶.

O uso de aparelhos de **LASER de baixa potência (LBP)** e **aparelhos LED** com fotões de comprimento de onda dentro do espectro da luz visível em feridas crônicas, levam a uma diminuição da resposta inflamatória, induzem a mudança da infiltração leucocitária neutrofílica

para linfoplasmocitária, aumentam o número de vasos formados e a síntese das fibras de colagénio³⁷. Quer no pé diabético quer na úlcera venosa crónica existem alguns estudos controlados e aleatórios que mostram diminuição significativa da área das lesões e aumento do número de doentes com cicatrização completa. São no entanto estudos de pequena dimensão³⁸⁻⁴⁰.

5. SUBSTITUTOS CUTÂNEOS

Os substitutos cutâneos ou pele artificial foram inicialmente usados em queimados. Estão actualmente aprovados para utilização nas úlceras venosas crónicas e úlceras pé diabético. No entanto descreve-se a sua utilização com bons resultados em doentes com epidermólise bolhosa adquirida, úlcera de perna associada a terapêutica com hidroxiureia e úlceras de etiologia traumática⁴¹. A aplicação dos substitutos cutâneos altera o perfil de citocinas e factores crescimento produzidos na ferida crónica, mesmo após a sua reabsorção passadas 4 semanas. Já existem imensos dispositivos de pele artificial que diferem no tipo de matriz, células e camadas (Tabela 1). O mais utilizado e com mais estudos é o *Apligraf*[®] (Novartis[®]) que consiste em uma matriz de colagénio bovino sobre a qual crescem queratinócitos e fibroblastos, ou seja é uma matriz de dupla camada, dérmica e epidérmica (Fig. 6).

Tabela 1 - Substitutos cutâneos

NOME	COMPOSIÇÃO
Biobrane (Bertek Pharmaceuticals; Morgantown, WV)	Colagénio ligado por rede de nylon, acelular
AlloDerm (LifeCell Corporation in Palo Alto CA)	Enxerto derme alogénico, acelular
Integra Artificial Skin (Integra Lifesciences; Plainsboro NJ)	Colagénio Bovino e Sulfato de Condroitina
TranCyte (Advanced Tissue Sciences; LA Jolla, CA)	Fibroblastos numa rede de nylon
Dermagraft (Smith & Nephew, LA Jolla, CA)	Fibroblastos humanos numa matriz absorvível (aprovado nos EUA para pé diabético)
Orcel (Ortec International, Inc, New York, NY)	Fibroblastos e queratinócitos humanos numa esponja de colagénio bovino
Apligraf (Novartis; East Hanover, NJ)	Fibroblastos e queratinócitos numa matriz de colagénio bovino (aprovado nos EUA para úlceras venosas e pé diabético)

Educação Médica Contínua



Fig 6 - Aplicação do Apligraf® em úlcera venosa (Fonte: Apligraf® Novartis® <http://www.apligraf.com>).

Estudos, bem desenhados, envolvendo várias centenas de pacientes com úlceras venosas crônicas e pé diabético, demonstraram que a utilização do Apligraf® promoveu uma mais rápida cicatrização, menor dor associada e menor número de amputações e osteomielites no último caso. Diferenças que se acentuavam quanto mais extensas e de maiores dimensões eram as úlceras^{42,43}.

6. MATRIZ EXTRACELULAR

Amelogeninas são proteínas da matriz extracelular que em condições fisiológicas se agregam e moldam em agregados globulares, formando um esqueleto temporário de matriz extracelular. A ligação dos fibroblastos a estas estruturas aumenta a secreção endógena de múltiplos factores de crescimento, diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias e estimula a angiogénese e proliferação celular. A utilização da amelogenina como tratamento adjuvante da terapia compressiva levou à cicatrização mais rápida, com menos dor de úlceras venosas crônicas de difícil cicatrização sem aumento dos efeitos adversos⁴⁴.

7. TERAPÊUTICA SISTÊMICA

O estado nutricional do paciente, o aumento das citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e estados pró-coagulantes podem levar a uma difícil cicatrização da ferida. Vários fármacos foram investigados como terapia sistémica adjuvante para o tratamento de úlcera de

perna. Descrevem-se os mais frequentemente utilizados e apoiados por estudos aleatórios e controlados.

Os **Flavonoides** são antioxidantes e antitrombóticos (inibem tromboxano A2). Através de uma revisão que inclui 3 estudos aleatórios e controlados, com 723 doentes com úlcera de perna crônica de etiologia venosa, foi demonstrado que os flavonoides em adição à terapêutica compressiva promoviam maior número de doentes com cicatrização aos 2 e 6 meses que esta última isolada⁴⁵.

A **Sulodexida** é um composto heparinóide com uma mistura de sulfato de heparina (80%) e sulfato de dermatano (20%), que permite a inibição dos factores da coagulação Xa e da trombina. Tem como indicações a utilização na doença vascular periférica e insuficiência venosa. Quatro estudos, aleatórios e controlados, em 488 doentes com úlceras venosas provaram que o uso deste suplemento permitiu uma maior percentagem de doentes com cicatrização completa da úlcera aos 2-3 meses quando comparado apenas com compressão⁴⁶⁻⁴⁹.

A **Pentoxifilina**, comumente utilizada na doença arterial periférica, tem também efeito na cicatrização de feridas de insuficiência venosa crônica. Tem propriedades fibrinolíticas⁵⁰ e antitrombóticas⁵¹ e inibidoras de citocinas pró-inflamatórias (TNF)⁵². Uma revisão extensa da Cochrane sobre a aplicação da pentoxifilina no tratamento deste tipo de feridas, envolvendo 12 estudos controlados e aleatórios com 864 doentes demonstrou que a pentoxifilina é uma terapêutica eficaz adjuvante da terapêutica compressiva, sendo eficaz mesmo na ausência da última. A maioria dos efeitos adversos foram gastrointestinais⁵³.

O **Mesoglicato sódico** é um pro-fibrinolítico que também demonstrou em um estudo bem construído um aumento da cicatrização aos seis meses em 183 doentes com úlcera de perna venosa⁵⁴.

8. CÉLULAS ESTAMINAIS

Por ultimo um novo campo de investigação, ainda em estudos é a aplicação de células estaminais na cicatrização de feridas crônicas. As células estaminais derivadas dos adipócitos pela sua fácil colheita, possibilidade de serem criopreservadas e disponibilidade (não diminuem com a idade e são facilmente isoladas por citometria de fluxo) constituem um alvo apetecível e uma nova esperança como terapêutica para cicatrização. Ao serem aplicadas na ferida, diferenciam-se nas várias linhagens com produção dos diversos factores de

Educação Médica Contínua

crescimento. Demonstraram acelerar a epitelização e formação de tecido de granulação de feridas em ratos normais e diabéticos⁵⁵.

CONCLUSÃO/ FUTURAS DIRECÇÕES

A cicatrização de feridas crónicas é um processo complexo, com interacção de vários factores endógenos e exógenos. Novas descobertas na biologia molecular permitirão um tratamento mais individualizado para cada doente, com menores custos e tempos de cicatrização. Como futuras direcções destaca-se a administração de factores de crescimento de uma forma sequencial, terapia génica associada, o uso de *microarrays* para a determinação da expressão génica da úlcera e inibidores das proteinases⁵⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Korting HC, Calles R, Reusch M, Schlaeger M. Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Munchen 2000; 202-10.
2. Italian College of Phlebology. Guidelines for the diagnosis and therapy for the diseases of the veins and the lymphatic vessel: Evidence base report by Italian college of Phlebology, Int. Angiol 2001; 21:1-4.
3. Nicolaidis NA. Investigation of chronic Venous Insufficiency: a consensus statement, Circulation. 2000; 102:123-63.
4. Phillips T, Stanton B, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, socially and psychological implications. J Am Acad Dermatol. 1994; 31:49-53.
5. Ruckley CV. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. Angiology. 1997; 48:67-9.
6. Cooper DM, Yu EZ, Robson MC. Determination of endogenous cytokines in chronic Wounds. Ann Surg. 1994; 218:688-92.
7. Mauch C, Krieg T, Bauer EA. Role of the extracellular matrix in the degradation of connective tissue. Arch Derm Res. 1994; 287:107-14.
8. Sabine A. Eming, MDa, Thomas Krieg, MDa, Jeffrey M. Davidson. Gene therapy and wound healing. Clin Dermatol. 2007; 25:79-92.
9. Steed DL, Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. J. Vasc Surg. 1995; 21:71-8.
10. Ladin D. Becaplermin gel as topical wound therapy. Plastic Reconst Surg. 2000; 105: 1230-1.
11. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Lancet. 1992; 339:23-5.
12. Rees RS, Robson MC, Smiell JM, Perry BH. Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers: a phase II randomized, double blind, placebo controlled study. Wound Repair Regen. 1999; 7:141-7.
13. Lacci K, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for its use in wound healing. Yale J Biol Med. 2010; 83:1-9.
14. Brem H, Golinko M, Stojadinovic O, Kodra A, Diegelmann RF, Vukelic S et al. Primary cultured fibroblasts derived from patients with chronic wounds: a methodology to produce human cell lines and test putative growth factor therapy as GMCSF. J Transl Med. 2008; 6:234-53.
15. Stewart DJ, Hilton JD, Arnold JM, Gregoire J, Rivard A, Archer SL et al. Angiogenic gene therapy in patients with non revascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial AdVEGF versus medical treatment. Gen Ther. 12:1503-11.
16. Witte MB, Kiyama T, Barbul A. Nitric oxid enhances experimental wound healing in diabetes. Br J Surg. 2002; 89:1594-601.
17. Harold B, Kodra A, Golinko MS, Entero H, Stojadinovic O, Wang VM, et al. Mechanism of sustained release of Vascular Endothelial Growth Factor in Accelerating Experimental Diabetic Healing. J Invest Dermatol. 2009; 129: 2275-87.
18. Gherardini G, Gurlek A, Evans GR, Milner SM, Matarasso A, Wassler M, et al. Venous ulcers: improved healing by iontoporetic administration of calcitonin related gene peptide. Plast Reconstr Surg. 1998; 101:90-3.
19. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, Odenheimer DJ, Parish LC, Jensen JL, et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant keratinocyte growth factor type 2) to accelerate wound healing in venous ulcers. Wound repair Regen. 2001; 9:347-52.
20. Gregor S, Maegele M, Sauerland S et al. Negative Pressure Wound Therapy, A vacuum of evidence? Ach Surg. 2008; 143:189-96.
21. Braakenburg A, Objeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijn JH. The clinical

Educação Médica Contínua

- efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118:390-400.
22. Kranke P, Bennett M, Reckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD004123.
 23. Johns LD. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis. *J Athl Train.* 2002; 37:293-9.
 24. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16:261-9.
 25. Maxwell L, Collecutt T, Gledhill M, Sharma S, Edgar S, Gavin JB. The augmentation of leucocyte adhesion to endothelium by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20:383-90.
 26. Ito M, Azuma Y, Ohta T, Komoriya K. Effects of ultrasound and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on growth factor secretion in co-cultures of osteoblasts and endothelial cells. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26:161-6.
 27. Doan N, Reher P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 57:409-19.
 28. Young SR, Dyson M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16:809-16.
 29. Francis CW. Ultrasound-enhanced thrombolysis. *Echocardiography.* 2001; 18:239-46.
 30. Reher P, Harris M, Whiteman M, Hai HK, Meghji S. Ultrasound stimulates nitric oxide and prostaglandin E2 production by human osteoblasts. *Bone.* 2002; 31:236-41.
 31. Peng HB, Baker LP, Dai Z. A role of tyrosine phosphorylation in the formation of acetylcholine receptor clusters induced by electric fields in cultured *Xenopus* muscle cells. *J Cell Biol.* 1993; 120:197-204.
 32. Fang KS, Ionides E, Oster G, Nuccitelli R, Isseroff RR. Epidermal growth factor receptor relocalization and kinase activity are necessary for directional migration of keratinocytes in DC electric fields. *J Cell Sci.* 1999; 112:1967-78.
 33. Chernyavsky AI, et al. The Ras/Raf-1/MEK1/ERK signaling pathway coupled to integrin expression mediates cholinergic regulation of keratinocyte directional migration. *J Biol Chem.* 2005; 280:39220.
 34. Al-Kurdi-D, Bell-syer SE, Flemming K. Therapeutic Ultrasound for leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 23(1).
 35. Simon A, Low Level Laser therapy for wound healing: an update. Alberta Heritage foundation for Medical research 2004.
 36. Samson D, Lefevre F, Aronson N. Wound healing technologies: Low level Laser and vacuum assisted closure. Evidence report technology Assessment number 111, Agency for Healthcare Research and Quality 2004.
 37. Melo V, Anjos DC, Albuquerque Júnior R, Melo DB, Carvalho FU. Effect of low level laser on sutured wound healing in rats. *Acta Cir Bras.* 2011; 26:129-34.
 38. Landau Z, Migdal M, Lipoyky A, Lubart R. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29:399-404.
 39. Gupta AK, Filomenko N, Salansky N, Sauder DN. The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind placebo-controlled study 1998; 24:1383-6.
 40. Minatel DG, Frade MA, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers Surg Med.* 2009; 41: 433-41.
 41. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg.* 2002; 55:185-93.
 42. Falanga V. et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol.* 1998; 134:293-300.
 43. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 24:290-5.
 44. Romanelli M, Dini V, Vowden P, Ågren M. Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: Experimental and clinical evidence. *Clin Interv Aging.* 2008; 3:263-72.
 45. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous Leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30: 198-208.
 46. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al. Randomized Double blind, multicenter, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87:947-52.

Educação Médica Contínua

47. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini I. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*. 1999; 50:883-9.
48. Kucharzewki M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie*. 2003; 32:115-20.
49. Zou Y-, Feng X, Jing Z-P. Efficacy and safety of sulodexida in the treatment of venous leg ulcers. *Pharm Care Res*. 2007; 7:22-4.
50. Jarret PE, Moreland M, Browse NL. The effect of oxpentifyline on fibrinolytic activity and plasma fibrinogen levels. *Curr Med Res Opin*. 1977; 4: 492-5.
51. Ambrus JL, Ambrus CM, Mahfzah M, Markus JA, Klein E, Gastpar H. Mechanism of the potentiation of thrombolysis by pentoxifyline. *J Med*. 1987; 18:265-76.
52. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifyline. *Immunobiology*. 1993; 187:447-63.
53. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD001733.
54. Arosio E, Ferrari G, Santoro R, Gianese F, Coccheri S; Mesoglycan Venous Insufficiency Group. A placebo-controlled double blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. *Eur. J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 22:265-372.
55. Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. *Cell Transplantation*. 2011; 20:205-16.
56. Coulombe PA. Wound epithelisation: accelerating the pace of discovery. *J Invest Dermatol*. 2003; 121:219-30.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. A cicatrização é um processo dinâmico e sequencial. Qual das seguintes, não é uma fase da cicatrização:
 - a) Fase inflamatória
 - b) Remodelação
 - c) Fase proliferativa
 - d) Reepitelização
2. Qual dos seguintes não contribui para a desregulação do processo de cicatrização normal:
 - a) Infecção
 - b) Diabetes *mellitus*
 - c) Cicatrização por primeira intenção
 - d) Idade avançada
3. Qual a principal contra-indicação do factor de crescimento derivado das plaquetas recombinante:
 - a) Insuficiência cardíaca
 - b) Insuficiência renal
 - c) Antecedentes pessoais de neoplasia
 - d) Dermite de contacto alérgica ao níquel
4. Qual dos seguintes provou a sua eficácia, em estudos controlados, no aumento da cicatrização de feridas:
 - a) Lisado de queratinocitos
 - b) Péptido do gene relacionado da calcitonina
 - c) Factor crescimento queratinócitos tipo 2
 - d) Plasma rico em plaquetas
5. Qual dos seguintes efeitos adversos não se observa na terapêutica com oxigénio hiperbárico:
 - a) Barotrauma
 - b) Convulsões
 - c) Agravamento da insuficiência cardíaca
 - d) Aumento das infecções cutâneas
6. O Apligraf[®] é o substituto cutâneo mais utilizado. É constituído por:
 - a) Colagénio ligado por rede de nylon
 - b) Amelogeninas numa rede de colagénio
 - c) Fibroblastos numa rede de nylon
 - d) Fibroblastos e queratinócitos numa matriz de colagénio bovina
7. Qual o efeito adverso mais comum da pentoxifilina oral:
 - a) Parestesias
 - b) Fotossensibilidade
 - c) Efeitos gastrointestinais
 - d) Agravamento da insuficiência renal
8. A utilização de células estaminais dos adipócitos na cicatrização constitui um campo em investigação. Assinale a falsa:
 - a) A sua colheita é tecnicamente complicada
 - b) Podem ser criopreservadas
 - c) São separadas por citometria de fluxo
 - d) Demonstraram acelerar a epitelização e formação de tecido de granulação de feridas em ratos normais e diabéticos

Respostas: 1. d), 2. c), 3. c), 4. d), 5. d), 6. d), 7. c), 8. a)

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Laureano A, Rodrigues A. Cicatrização de feridas. *Rev Soc Port Dermatol.* 2011; 69: 355-65.
2. Ladin D. Becaplermin gel as topical wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105:1230-1.
3. Lacci K, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med.* 2010; 83:1-9.
4. Kranke P, Bennett M, Reckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 1 CD004123.
5. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg.* 2002; 55:185-93.
6. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD001733.
7. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clin Dermatol.* 2007; 25:73-8.
8. Coulombe PA. Wound epithelization: accelerating the pace of discovery. *J Invest Dermatol.* 2003; 121:219-30.

NOVO
APROVADO NA EUROPA

Para mais informações, visite o site: zelboraf.roche.pt

O Tratamento Personalizado para o Doente com Melanoma Metastizado*

A pessoa na imagem está apenas a representar um doente com melanoma metastizado

* positivo para a mutação BRAF V600

Zelboraf 240 mg comprimidos revestidos por película: Embalagem com blisters unidos perfurados alumínio/alumínio com 56 comprimidos. Cada comprimido contém 240 mg de vemurafenib. Excipientes: croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, hidróxido de alumínio, álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco e óxido de ferro vermelho (E172). **Indicações terapêuticas:** Zelboraf é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma inoperável ou metastático, positivo para a mutação BRAF V600. **Posologia e modo de administração:** Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado. A dose é de 960 mg (4 comprimidos), duas vezes por dia. A primeira dose deve ser administrada de manhã e a segunda dose deve ser administrada à noite, aproximadamente 12 horas depois. Cada dose da manhã/noite deve ser sempre administrada da mesma forma, isto é, com ou sem uma refeição. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Os comprimidos de vemurafenib não devem ser mastigados ou esmagados. O tratamento deve continuar até à progressão da doença ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável. A gestão de reações adversas ou o prolongamento do intervalo QTc podem reduzir a redução da dose, a interrupção temporária ou suspensão definitiva. Não são recomendadas ajustes posológicos que resultem numa dose inferior a 480 mg, duas vezes por dia. Utilização em pediatria ainda não foi estabelecida.

Contra-indicações: Hipersensibilidade ao medicamento. **Advertências e precauções:** O vemurafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma maligno sem mutação do BRAF. Suspender o tratamento em caso de reações de hipersensibilidade (anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea generalizada, eritema ou hipotensão) ou dermatológicas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) graves. Não se recomenda o início do tratamento em doentes

com intervalo QTc > 500 ms. O tratamento não é recomendado em doentes com anomalias incongruas dos eletrólitos (incluindo magnésio), síndrome de QT longo ou em doentes tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT. Monitorizar o eletrocardiograma (ECG) e os eletrólitos (incluindo magnésio) antes e após um mês de tratamento/modificação de dose. Monitorizar frequentemente os doentes para reações oftalmológicas. Realizar uma avaliação dermatológica antes do tratamento e monitorizar frequentemente durante a terapêutica. Qualquer lesão da pele suspeita deve ser excisada, enviada para avaliação dermatopatológica e tratada segundo as recomendações da terapêutica local. Nos doentes que desenvolvem carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), recomenda-se a continuação do tratamento sem ajuste de dose e monitorização até 6 meses após a descontinuação de vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. A monitorização de carcinoma espinocelular não cutâneo (CENEC) inclui a realização de um exame à cabeça e ao pescoço e de uma TC do tórax antes e durante o tratamento. Recomendam-se exames anais e pélvicos (nas mulheres) antes e no final do tratamento ou quando considerado clinicamente indicado. A monitorização deve continuar até 6 meses após o tratamento com vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Podem ocorrer novos melanomas primários. Nos ensaios clínicos, estes casos foram geridos com a excisão e os doentes continuaram o tratamento sem ajuste de dose. Monitorizar as enzimas hepáticas antes do tratamento e mensalmente durante o tratamento, ou como clinicamente indicado. Monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático moderado a grave após as primeiras semanas de tratamento e monitorizar mensalmente o ECG durante os primeiros três meses. Utilizar com precaução em doentes com compromisso renal grave e monitorizar cuidadosamente. Os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição solar enquanto estão em tratamento e a usar vestuário protetor e um protetor

solar UVA/UVB de largo espectro e um fator de FPS ≥ 30 quando estão no exterior. Considerar o ajuste de dose de medicamentos predominantemente metabolizados pelas vias CYP1A2 ou CYP3A4 antes do tratamento concomitante com vemurafenib. Evitar a administração concomitante de indutores potentes de gp-P, glucocorticóides e CYP3A4. Considerar a monitorização adicional do INR quando o vemurafenib é utilizado concomitantemente com a varfarina. **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: CEC, queratose seborreica, papiloma cutâneo, diminuição do apetite, cefaleia, disgeusia, tosse, diarreia, vómitos, náuseas, obstipação, reação de fotossensibilidade, queratose actínica, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapulosa, erupção papulosa, prurido, hiperqueratose, eritema, alopecia, pele seca, queimadura solar, irritação, malícia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor nas costas, fadiga, inchaço, edema periférico, astenia, gama-GT aumentada. Frequentes: foliúrite, basiloema, paralisia do 7º par craniano, uveíte, síndrome de entorocolestesia palmoplantar, eritema nodoso, queratose pilar, artrite, ALT aumentada, fosfatase alcalina aumentada, bilirrubina aumentada, diminuição de peso. Pouco frequentes: neuropatia periférica, oclusão da veia da retina, vasculite, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, AST aumentada. Para mais informação, consultar o RCM. Representado em Portugal por Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora, NC 500233810. Medicamento de receita médica restrita. Para mais informações deverá contactar a Roche Farmacêutica Química, Lda.

Fevereiro 2012

DOCUMENTO SOBRE O RASTREIO DA TUBERCULOSE EM PORTADORES DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS IMUNOMEDIADAS CANDIDATOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA

Raquel Duarte^{1,5,6,7}, Sérgio Campainha^{1,5,6}, José Cotter^{2,8}, Bruno Rosa^{2,8}, Paulo Varela^{3,9}, Ana Maria Correia^{1,10}, Helena Canhão^{4,11,12}, João Eurico Fonseca^{4,11,12}

On behalf of ¹Portuguese Society of Pulmonology, ²Portuguese Society of Gastroenterology, ³Portuguese Society of Dermatology and Venereology and ⁴Portuguese Society of Rheumatology

⁵Centro de Referencia de Tuberculose Multi-resistente da Região Norte

⁶Serviço de Pneumologia/Pulmonology Department, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

⁷Departamento de Epidemiologia Clínica/ Department of Clinical Epidemiology, Medicina Preventiva e Saúde Pública; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁸Serviço de Gastrenterologia/Gastroenterology Department, Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães

⁹Serviço de Dermatologia e Venereologia/Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

¹⁰Departamento de Saúde Pública/Public Health Department; Administração Regional de Saúde do Norte

¹¹Serviço de Reumatologia/Rheumatology Department, Hospital de Santa Maria

¹²Unidade de Investigação em Reumatologia/Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular; Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

RESUMO – A imunossupressão crónica é um reconhecido factor de risco para a tuberculose. O nosso objectivo foi o de obter um consenso para o rastreio e prevenção da tuberculose em portadores de doenças inflamatórias imunomediadas candidatos a terapêutica biológica. **Métodos:** Revisão crítica da literatura e opinião de peritos acerca das terapêuticas imunossupressoras e risco de tuberculose. **Resultados e Conclusão:** O método actualmente recomendado para o rastreio é o teste cutâneo da tuberculina e o doseamento do interferão gama, após exclusão da tuberculose activa. Doentes com rastreio positivo devem receber tratamento para a tuberculose latente. Estes doentes podem iniciar a terapêutica biológica após 1 a 2 meses, desde que a sua adesão seja rigorosa e apresentem boa tolerância à terapêutica profilática.

PALAVRAS-CHAVE – Tuberculose latente; Terapêutica biológica; Terapêutica anti-TNF; Doenças inflamatórias imunomediadas.

POSITION PAPER ON TUBERCULOSIS SCREENING IN PATIENTS WITH IMMUNE MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES CANDIDATES FOR BIOLOGICAL THERAPY

ABSTRACT – Chronic immunosuppression is a known risk factor for tuberculosis. Our aim was to reach a consensus on screening and prevention of tuberculosis in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates to biological therapy. **Methods:** Critical appraisal of the literature and expert opinion on immunosuppressive therapies and risk of tuberculosis. **Results and Conclusion:** The currently recommended method for screening is the tuberculin skin test and the interferon gamma assay, after exclusion of active tuberculosis. Positively screened patients should be treated for latent tuberculosis infection. Patients may start biological therapy after 1 to 2 months, as long as they are strictly adhering to and tolerating their preventive regimen.

Artigo de Opinião

KEY-WORDS – Latent tuberculosis; Immunologic factors; Biological therapy; Tumor necrosis factor-alpha; Immunosuppressive agents; Immune system diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Correspondência:

Dr.^ª Raquel Duarte

Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preventiva e Saúde Pública

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof Hernani Monteiro

4200-319 Porto, Portugal

Email: rdmelo@med.up.pt

INTRODUCTION

In populations with high incidence of tuberculosis (TB), there have been an increased number of TB cases reported in patients treated with tumor necrosis factor antagonists (anti-TNF)¹. In fact, the relative risk (RR) of developing TB is 1.6-25.2 times higher in Rheumatoid Arthritis (RA) patients under anti-TNF therapy than in RA patients treated with conventional immunosuppressive therapy, depending on the clinical setting and the anti-TNF used¹⁻⁷.

Active TB in the context of anti-TNF therapy usually results from the reactivation of a latent infection, shortly after the beginning of the treatment^{5,8}. TB often presents an atypical behaviour, which may pose difficulties to the diagnosis⁹. In countries with high incidence of TB, cases caused by new infection are also particularly frequent. TNF is fundamental for the immunological defence against *Mycobacterium tuberculosis*, especially in the formation and maintenance of granulomas. Animal models confirmed that it is possible to reactivate TB after administering anti-TNF antibodies¹⁰.

Besides anti-TNFs, other biological agents were approved for immune mediated inflammatory disease's treatment. Data on the risk of developing TB infection in patients treated with these other agents are scarce. Even though this risk might be lower for some of the biological agents that do not interfere with TNF until more data is available this group assumed that

this position paper should be applied to all biological treatments.

Preventive chemotherapy can significantly reduce the incidence of active TB in individuals with latent infection, identified by positive tuberculin skin test (TST) or interferon- γ release assay (IGRA)¹¹.

The currently available evidence about the best management to prevent TB in patients receiving biological therapy is limited. In this position paper on the screening and prevention of TB in patients treated with biological therapy, delegates from the Tuberculosis Committee (TC) of the Portuguese Pulmonology Society (SPP), the Rheumatoid Arthritis Study Group (GEAR) of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR), the Portuguese Society of Dermatology and Venereology (SPDV) and the Portuguese Society of Gastroenterology (SPG), have revised and updated recommendations that had been previously developed by the GEAR-SPR and by the TC-SPP, first published in 2006¹² and latter updated in 2008¹³.

The main objective of this position paper is to contribute for the reduction of the number of cases of reactivated TB and new TB infections in patients with immune mediated inflammatory diseases who are candidates for treatment with biological therapy in Portugal. An additional objective is to standardize the procedures used to screen and prevent TB in the initial assessment of these patients, preferably at disease onset, before the beginning of any immunosuppressant therapy.

RECOMMENDATIONS

Who should be screened?

All patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for the use of biological therapy should be screened for latent TB infection (LTBI) prior to starting therapy (Evidence level C).

Patients eligible for anti-TNF therapy have an increased risk of developing TB upon starting this treatment. TB in this setting can present with severe, atypical and life-threatening manifestations. This risk exists not only due to the biological importance of TNF in the initiation and maintenance of the response against *Mycobacterium tuberculosis*, but also because the underlying diseases (eg. RA) and concomitant treatments (eg. steroid therapy) increase the risk of TB per se¹⁴⁻¹⁸. Most of the active TB cases in patients treated with anti-TNF are due to reactivation of LTBI. It is well known that screening for LTBI before starting anti-TNF therapy is effective in preventing reactivation of TB¹⁷. Therefore, all national guidelines recommend the exclusion of active TB disease and LTBI in patients in whom biological therapy is considered¹⁹⁻²¹.

When to screen?

Patients with immune mediated inflammatory diseases should be screened for TB before starting biologic treatment and ideally when the disease is diagnosed (Evidence level C)

Any candidate to biological therapy should be screened for the presence of specific immune response to *M. tuberculosis* (including TST and IGRA) before starting these drugs and ideally when the immune mediated inflammatory disease is diagnosed, except in patients with mild forms of psoriasis, treated with topical drugs¹⁹⁻²¹.

It has been shown that certain diseases, such as RA, as well as chronic immunosuppressive therapy, such as corticosteroids (> 15mg/day for more than 2 weeks) increase the risk of TB. In addition, it is also well known that immunosuppressive therapy compromises the sensitivity of the TST and IGRA, being this especially true for TST^{16,18,22-25}. Therefore, it is highly desirable that the first screen for TB should be done at the moment of diagnosis, before any kind of immunosuppressive treatment or phototherapy is started.

Which tests should we use?

After exclusion of active TB, LTBI should be screened with TST and IGRA (Evidence level C and D)

In the light of current knowledge, and in the absence of a *gold standard* test for LTBI diagnosis¹⁹, the

screening process for LTBI requires a combination of a detailed medical history (which should include ethnicity, country of birth, history of or recent exposure to TB, previous TB and respective treatment, co-morbidities associated with increased risk of TB, professional activities with increased risk of exposure to TB), travel to endemic areas, chest radiograph (searching for changes indicative of active or residual previous TB) and tests for immunological memory against *M. Tuberculosis* (TST and IGRA)¹⁹. In erythrodermic psoriasis TST may be impossible to perform, reinforcing the need of IGRA in these cases.

The sensitivity of both tests may be compromised in patients receiving immunosuppressive therapy, although published evidence suggests that IGRA has a higher sensitivity than TST in patients with immune mediated inflammatory diseases, even after starting immunosuppressive therapy²⁶⁻³⁰.

Currently, different guidelines are adopted regarding the use of TST and IGRA, reflecting the difficulty of choosing the best strategy^{19,31-33}. Overtreatment, implying the risk of drug toxicity due to a false-positive screening and undertreatment due to a false-negative screening are the main concerns.

Since the increase in sensitivity and specificity provided by IGRA in different studies is controversial and their positive and negative predictive values are yet to be defined, the role of IGRA is still under investigation. In this sense, IGRA cannot yet be used as a single test for immunological memory to *M. Tuberculosis*. Thus, currently it is prudent to use both TST and IGRA in order to maximize sensitivity^{19,31,32}.

Since patients may have false negative TST due to immunosuppression, a two step approach is advised – repeat TST 1-3 weeks after the initial negative screening.

How to exclude active TB in patients with Crohn's disease?

Acid fast bacilli smear and culture should be performed in endoscopic biopsies (Evidence level C)

The distinction between Crohn's disease and intestinal TB is a diagnostic challenge, as they present similar clinical, radiological, endoscopic and histological features.

Investigation of patients with suspected Crohn's disease should always include differential diagnosis with intestinal TB. Acid fast bacilli smear and culture are warranted in pathological examination of endoscopic biopsies. Other tests such as nucleic acid amplification, immunohistochemistry or in situ hybridization are promising techniques that have been evaluated in some

Artigo de Opinião

studies, but they are not widely available and require further validation³⁵⁻⁵².

How to interpret the TST?

TST is considered positive if induration is ≥ 5 mm in previously immunosuppressed patients and if > 10 mm in patients not previously exposed to immunosuppressors. (Evidence level D)

In order to increase the sensitivity of TST (at the expense of lower specificity) different guidelines recommend, in the immunocompromised population, an induration of ≥ 5 mm to be the cut-off for a positive TST^{19,21,53,54}.

The Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) recommends a cut-off value of 10mm, stating that the loss of sensitivity to detect infection by increasing the cut-off from 5 to 10mm is marginal, while the gain in specificity is substantial¹⁹. Taking this into consideration, TBNET suggests that a TST ≥ 10 mm should lead to LTBI treatment, without requiring IGRA confirmation. This evidence is based on results of non controlled and non randomized trials and on observational studies.

According to the Portuguese clinical practice, patients with immune mediated inflammatory diseases, who are candidates for anti-TNF therapy, should undergo a TST: the test is considered positive in previously immunosuppressed patients if the induration is ≥ 5 mm and in patients not previously exposed to immunosuppressors if the induration is ≥ 10 mm.

Who should start LTBI treatment?

Patients with epidemiological risk factors for TB (history of exposure to TB, previous TB, emigrants from high TB prevalence areas, residents in high incidence areas, co morbidities associated with increased risk of TB, professional activities with increased risk of exposure to TB, travel to endemic areas), or chest X-ray sequelae of untreated previous TB, or positive TST and/or IGRA, should start LTBI treatment, after exclusion of active TB. (Evidence level C and D).

Whenever there is evidence of exposure to TB (regardless the results of the screening and after exclusion of active TB) or LTBI (positive TST and/or IGRA or changes in chest radiograph suggestive of previous untreated TB), after exclusion of active TB, preventive treatment should be offered before initiating biological therapy, as these patients have a high risk of progression to disease^{19,21,55,57,58}.

Due to the risk of serious forms of disease, treatment must be offered to candidates for biological therapy regardless of age and presumed date of infection.

Which LTBI treatment regimen should be used?

Isoniazid for 9 months (Evidence level C and D):

Several therapeutic strategies have been proposed. Isoniazid is classically recommended as this drug in immunocompromised patients has proven to be effective (data derived from multiple studies in HIV patients)⁵⁹⁻⁶¹. Isoniazid for a period of 9 months is the most commonly used regimen and has an estimated efficacy of around 90%. This regimen is recommended by the American Thoracic Society (ATS)⁶² and Canadian Tuberculosis Standards⁶³, while the 6 months regimen, in which effectiveness varies between 65-69%, is proposed by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁶⁴.

TBNET recommends treatment with isoniazid for 9 to 12 months or isoniazid and rifampicin for 3 months (3HR)¹⁹. However, the later is associated with a lower efficacy (around 60%). Some studies indicate that 4 months of rifampicin (4R) are at least as effective as 3HR and this regime has the advantage of being better accepted by patients, having fewer adverse effects when compared with regimens based on isoniazid and is associated with a lower cost to the health system⁶⁵⁻⁶⁹. These are very relevant advantages but effectiveness remains uncertain, as this regimen has not yet been tested extensively in randomized trials.

In light of current knowledge, treatment with isoniazid for 9 months is the most consensual option^{19,60,61}. One month is defined as the minimum LTBI treatment duration before starting biological drugs¹⁹. This recommendation is based on expert opinion.

Evaluation of the risk for toxicity due to LTBI treatment

Patient education, clinical monitoring, baseline and monthly laboratory testing of liver enzymes (Evidence level C and D):

Given the high risk of TB in patients starting anti-TNF, the risk of age-related hepatotoxicity⁷⁰ should not prevent patients from receiving treatment for LTBI. In addition to liver toxicity, isoniazid is associated with toxicity to the nervous system⁷¹. Vitamin B6 reduces central and peripheral effects of isoniazid and should be given to individuals with a history of alcoholism, diabetes, pregnant, postpartum, infants, malnourished, HIV-positive, people with active liver disease, cancer or history of pre-existing peripheral neuropathy⁷².

In case of choosing rifampicin-based regimens, interactions with other drugs should be considered, since this drug is a potent inducer of CYP450⁷³.

Artigo de Opinião

Besides patient education and clinical monitoring, baseline and monthly (or biweekly) laboratory testing of liver enzymes is recommended for people older than 35 years, chronic alcohol abusers, HIV-infected persons, females during pregnancy and within 3 months after delivery and for those with chronic liver disease or taking potentially hepatotoxic concomitant medications. Transient transaminase elevations are common and may reflect the process of hepatic adaptation. However, isoniazid and/or rifampicin should be withheld as recommended if the serum transaminase level is higher than three times the upper limit of normal in a symptomatic patient or five times the upper limit of normal in the absence of symptoms^{61,62}.

A change of the therapeutic regimen for a less hepatotoxic one (as 4R, at the expense of effectiveness) should be considered when serious hepatotoxicity is limiting LTBI treatment with isoniazid.

How should follow up be performed?

Patients should be re-screened for LTBI if the previous screen had been negative and the patient had not started biologicals, to exclude possible infection in the meantime (in the absence of a known contact with a TB patient, the screen would be valuable for 6 months).

In the event of contact with active TB, TB screening should be promptly performed and in the absence of disease and LTBI, chemoprophylaxis should be guaranteed¹⁹.

Annual testing is recommended for patients, who live, travel or work in environments where TB exposure is likely, while they continue treatment with biologic agents. Patients who tested positive for TST and IGRA should only be monitored for clinical signs of TB.

SUMMARY

1. All candidates for biologic therapy should be screened for TB.
2. TB screening procedures should include risk assessment, evaluation of TB signs and symptoms, chest radiography, TST and IGRA.
3. After exclusion of active TB, the presence of a positive TST (≥ 10 mm in immunocompetent or ≥ 5 mm in immunocompromised conditions) or positive IGRA indicates the possibility of LTBI and LTBI therapy should be offered.
4. The existence of an untreated or inadequately treated previous TB (determined by chest X-ray sequelae and/or clinical history) should be evaluated for active

TB and, if that is excluded, LTBI treatment should be given.

5. In the event of a recent exposure to a TB patient, LTBI therapy should be offered, even in the presence of negative screening tests.
6. The recommended regimen for LTBI treatment is 9 months of isoniazid.
7. Annual testing is recommended while on biological treatment.

REFERENCES

1. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2122-7.
2. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7): 1986-92.
3. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8): 2368-76.
4. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11): 3013-22.
5. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8): 2122-7.
6. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(2): 372-9.
7. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumour necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(8): 1254-5.
8. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al.. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor

Artigo de Opinião

- alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15): 1098-1104.
9. Vidal CG, Fernandez SR, Lacasa JM, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carballeira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 756-9.
 10. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001; 69: 1847-55.
 11. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(5): 756-61.
 12. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. *Rev Port Pneumol.* 2006; 12:603-13.
 13. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port.* 2008; 33:77-85.
 14. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2287-93.
 15. De Keiser P. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev.* 2011; 7(1):77-87.
 16. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010; 36(4):925-49.
 17. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1766-72.
 18. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 19-26.
 19. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36(5):1185-206.
 20. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax.* 2005; 60:800-5.
 21. Fonseca J, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Vilar M, et al. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. *Rev Port Pneumol.* 2006; 12 (5): 603-13.
 22. Lalvani A, Millington K. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2008; 8: 147-52.
 23. Kezer I, Kocabas H, Melikoglu MA, Arman M. Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients who are not receiving immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol.* 2009; 28:53-7.
 24. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:800-6.
 25. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med.* 1976; 84:261-5.
 26. Ponce de Leon D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1360-1.
 27. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemoter.* 2009; 136:198-204.
 28. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculous infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149:177-84.
 29. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin

Artigo de Opinião

- testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol.* 2008;35(7): 1271-6.
30. Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lehman M, Puechal X. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1610-5.
 31. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59:800-6.
 32. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009;33:586-93.
 33. Behar SM, Shin DS, Maier A, Coblyn J, Helfgott S, Weinblatt ME. Use of T-SPOT.TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 2009;36:546-51.
 34. Keystone E, Papp L, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2011;38:1234-43.
 35. Pulimood AB, Peter S, Rook GW, Donoghue HD. In situ PCR for *Mycobacterium tuberculosis* in endoscopic mucosal biopsy specimens of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:846-51.
 36. Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, Epstein DP, Watermeyer G, Friederich PW. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol.* 2006;59:840-4.
 37. Makharia G, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:642-51.
 38. Park D, Kim J, Choi K, Lee JS, Lee CH, Sol MY, et al. Comparison of polymerase chain reaction with histopathologic features for diagnosis of tuberculosis in formalin-fixed, paraffin-embedded histologic specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:326-30.
 39. Amarapurkar D, Patel N, Amarapurkar A, Agal S, Baigal R, Gupte P. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:863-7.
 40. Kim K, Lee A, Choi K, Lee KY, Kwak JJ. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:606-9.
 41. Gan H, Chen Y, Ouyang Q, Bu H, Yang XY. Differentiation between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1446-51.
 42. Ramadass B, Chittaranjan S, Subramanian V, Ramakrishna BS. Fecal polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 to distinguish Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *Indian J Gastroenterol.* 2010;29:152-6.
 43. Singh S, Verma R, Shah D. Molecular fingerprinting of clinical isolates of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* from India by restriction fragment length polymorphism (RFLP). *J Vet Sci.* 2004;5:331-5.
 44. Xian J, Joon K, Hyung K, Kim L, Choi SJ, Park IS, et al. Histopathology and TB-PCR kit analysis in differentiating the diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(20):2496-503.
 45. Amarapurkar D, Patel N, Rane P. Diagnosis of Crohn's disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):741-6.
 46. Almadi M, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1003-12.
 47. Leung V, Law S, Lam CW, Luk IS, Chau TN, Loke TK, et al. Intestinal tuberculosis in a regional hospital in Hong Kong: a 10-year experience. *Hong Kong Med J.* 2006;12:264-71.
 48. Balamurugan R, Venkataraman S, John KR, Ramakrishna BS. PCR amplification of the IS6110 insertion element of *Mycobacterium tuberculosis* in fecal samples from patients with intestinal tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:1884-6.
 49. Pulimood A, Amarapurkar D, Ghoshal U, Phillip M, Pai CG, Reddy DN, et al. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol.* 2011;17(4):433-43.
 50. Gan H, Ouyang Q, Bu H, Li S, Chen D, Li G, et al. Value of polymerase chain reaction assay in diagnosis of intestinal tuberculosis and differentiation from Crohn's disease. *Chin Med J (Engl).* 1995;108:215-20.
 51. Li J, Lo S, Ng C. Molecular detection of *Mycobacterium tuberculosis* in tissues showing granulomatous

Artigo de Opinião

- inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Diagn Mol Pathol*. 2000;9:67-74.
52. Preethi G, Venkatesh K, Navaneethan U. Mimickers of Intestinal Tuberculosis: Could this be Crohn's Disease? An Unsolved Enigma. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(2):95-6.
 53. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N, et al. Comparison of screening procedures for *Mycobacterium tuberculosis* infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2009; 36(9):1876-84.
 54. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 806-14.
 55. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.
 56. Brassard P, Kezouh A, Suissa A. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:717-22.
 57. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor receptor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1884-94.
 58. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2010; 50: 372-9.
 59. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004; 1: CD000171.
 60. Leung C, Rieder H, Lange C, Ywe W. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J*. 2011; 37: 690-711.
 61. Duarte R, Villa M, Carvalho A. Latent tuberculosis infection treatment. Current recommendations. *Rev Port Pneumol*. 2010; 16(5):809-14.
 62. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000; 49: 1-51
 63. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association. Canadian Tuberculosis Standards. Ottawa:PHAC,CLA; 2007.
 64. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. London: NIHCE; 2006.
 65. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 670-6.
 66. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 689-97.
 67. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs. isoniazid for treatment of latent tuberculosis: A retrospective study. *Arch Intern Med*. 2006; 166:863-70
 68. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest*. 2006; 130: 1712-7.
 69. Aspler A, Long R, Trajman A, Dion MJ, Khan K, Schwartzman K, et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax*. 2010;65:582-7.
 70. Kunst H, Khan K. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010. 14(11):1374-81.
 71. Kass J, Shandera W. Nervous System Effects of Antituberculosis Therapy. *CNS Drugs*. 2010; 24(8): 655-67.
 72. Snider DE Jr. Pyridoxina supplementation during Isoniazid therapy. *Tubercle*. 1980; 61(4):191-6.
 73. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci*. 2008; 335: 126-36.

ANEXOS

PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO PARA RASTREIO E DOENTES CANDIDATOS A TRATAMENTO IMUNOSUPRESSOR

ACes:		CDP/Consulta TB:	
Data: / /	N.º Processo:		Médico:
1. Identificação do doente			
Nome:			
Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Data nascimento: / /		Profissão:
Hábitos tabágicos: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> (UMA)		Observações:	
Consumo álcool: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> (g/dia)			
2. Informação sobre a doença			
Diagnóstico:		Data do diagnóstico: / /	
Tem indicação actual para iniciar tratamento imunossupressor? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Se medicação biológica, qual?			
Se outros imunossupressores, quais?			
VIH positivo ou outro estado de imunossupressão?			
Medicação em curso ou suspensa há menos de um mês			
Medicamento	Sim	Não	Dose
			Data início/Data fim
Corticóides			/ / ; / /
Metotrexato			/ / ; / /
Ciclosporina			/ / ; / /
Azatioprina			/ / ; / /
Ciclofosfamida			/ / ; / /
Outros			/ / ; / /
3. Informação sobre antecedentes			
Exposição anterior a caso de TB? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Se sim, em que ano?		Tipo de exposição:	
Rastreio TB anterior? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		Se sim, resultados:	
Fez tratamento de infecção latente por Mt? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		Se sim, durante quanto tempo (meses)?	
Antecedentes de TB activa? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		Se sim, em que ano?	
Fez tratamento de TB activa? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		Se sim, qual o tratamento e durante quanto tempo (meses)?	

Artigo de Opinião

4. Rastreio actual	
Sintomas? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Quais?	Observações:
Rx tórax? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Resultado:	
Se sintomas sugestivos e/ou alterações compatíveis com TB no Rx:	
Baciloscopia? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Data: / /	Resultados/Observações:
TC tórax? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Data: / /	Resultados/Observações:
Se diagnóstico de Doença de Crohn, fez:	
TAAN na biopsia intestinal? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Resultado/Observações:	
Exame directo da biopsia intestinal? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Resultado/Observações:	
Cultura da biopsia intestinal? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Resultado/Observações:	
Se foi excluída TB doença:	
TST (two steps): Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Resultado: (mm)/ (mm)	
IGRA: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Resultado:	
5. Algoritmo de decisão para elegibilidade para tratamento de infecção tuberculosa latente (Se sequelas de TB ou nódulos de Gohn em doente que nunca efectuou tratamento antibacilar ou se história de exposição a tuberculose ativa, passa a elegível para tratamento independentemente do resultado do TST ou do IGRA)	
<pre> graph TD A[Doente candidato a tratamento imunossupressor] --> B[Imunodeprimido] A --> C[Imunocompetente] B --> D[TST (2 steps) < 5 mm] B --> E[TST (2 steps) ≥ 5 mm] C --> F[TST ≥ 10 mm] C --> G[TST < 10 mm] D --> H[IGRA negativo] D --> I[IGRA positivo] E --> J[Elegível para tratamento] F --> K[IGRA positivo] F --> L[IGRA negativo] G --> M[IGRA positivo] G --> N[IGRA negativo] H --> O[Não elegível para tratamento (vigilância anual)] I --> J K --> J L --> P[Não elegível para tratamento (vigilância anual)] M --> J N --> P </pre>	

6. Risco de toxicidade		
Consumo álcool: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> (g/dia)		
Patologia hepática: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Observações:		
Consumo habitual de medicamentos: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Quais?		
Estudo analítico:		
Análise	Data	Resultado
TGO	/ /	
TGP	/ /	
Outra	/ /	
7. Proposta terapêutica (após avaliação do risco de toxicidade)		
Tratamento de infecção tuberculosa latente: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		Esquema: Duração prevista: (meses)
Tratamento de tuberculose activa: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		Esquema: Duração prevista: (meses)
8. Vigilância do tratamento		
Vigilância	Deve incluir	Em relação ao início do tratamento
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> Sinais ou sintomas de efeitos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> 15 dias, 1 mês, 2 meses e depois de 2/2 meses
Laboratorial	<ul style="list-style-type: none"> TGP/TGO Hemograma e bilirrubina (se tratamento com R) 	<ul style="list-style-type: none"> 15 dias, 1 mês, 2 meses e depois de 2/2 meses Mensal se VIH, álcool, doença hepática prévia, fármacos hepatotóxicos, gravidez ou pós-parto, utilizador de drogas, idade > 35 anos
Principais efeitos adversos		
Isoniazida		Rifampicina
<ul style="list-style-type: none"> Hepatite Neuropatia periférica (parestésias, hipostésias, diminuição força muscular extremidades) Sonolência, letargia Rash cutâneo 		<ul style="list-style-type: none"> Hepatite (colestática) Síndrome flu-like Gastro-intestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos) Reacção cutânea generalizada Púrpura trombocitopénica

Artigo de Opinião

CARTA TIPO DE ENVIO À CONSULTA DE TUBERCULOSE

Caro Colega,

Envio-lhe o doente _____ seguido por mim com o diagnóstico de _____, estabelecido em (data) _____ (se se tratar de doença de Chron especificar se foi feito estudo micobacteriológico e resultado)

Está atualmente medicado com _____ e o meu objetivo é iniciar terapêutica com _____ dentro de ____ meses..

(Se tiver estudo analítico recente com transaminases, enviar)

O colega ao dispor,

XXXXXX

O contacto para qualquer esclarecimento adicional: _____

CARTA TIPO DE RESPOSTA DA CONSULTA DE TUBERCULOSE

Caro Colega,

Enviou-nos o/a Sr/a _____ seguido/a por si por _____, medicado com _____ e candidato a iniciar _____.

Da avaliação de fatores de risco para infeção por *Mycobacterium tuberculosis*

- Com/Sem história de exposição a doentes com tuberculose no passado
- Com/Sem história pessoal de tuberculose

Se houver história de exposição a tuberculose no passado:

A exposição a doente com tuberculose decorreu há _____ meses/anos. Foi efetuado/Não foi efetuado rastreio, tendo/não tendo feito medicação preventiva com _____ durante _____ meses.

Se houver história de tuberculose no passado:

O diagnóstico de TB no passado foi baseado em _____ (confirmação cultural/histologia/clínica e radiologia sugestiva). Teve/Não teve resultado do teste de suscetibilidade aos fármacos. Fez/Não fez tratamento.

Se fez tratamento

Fez tratamento com _____ durante _____ meses em regime de _____ (toma observada diretamente ou livre).

Se foram efectuados rastreios anteriores:

DATA	Com medicação Imunossupressora? (sim/não)	Exposição conhecida (sim/não)	Radiografia	TST (mm)	IGRA	Fez medicação preventiva? Se sim que esquema?

Artigo de Opinião

Do rastreio actual

Com/sem sintomas sugestivos de doença

Radiografia pulmonar _____ (Normal/alterada. Se alterada descrever as alterações).

Teste tuberculínico (two steps): _____ mm

IGRA: _____ (positivo/negativo/indeterminado)

Se IGRA indeterminado: mitogénio _____ controlo _____

Da avaliação de fatores de risco para toxicidade com antibacilares

Efectuado estudo analítico com transaminases que foram _____

(normais/alteradas). Não há/ há outros fatores de risco para toxicidade para antibacilares (se sim, quais) _____.

Assim, o doente tem indicação/não tem indicação para iniciar tratamento preventivo com isoniazida/rifampicina/isoniazida+rifampicina durante um período de _____ meses. Poderá iniciar medicação biológica dentro de 4 semanas se não ocorrerem intercorrências.

_____, ____/____/____

O colega ao dispor,

XXXXXX

O contacto para qualquer esclarecimento adicional: _____

Tratamento Antiqueda

CYSTINE B6

A experiência dos Laboratórios Bailleul
com cistina desde 1949.

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

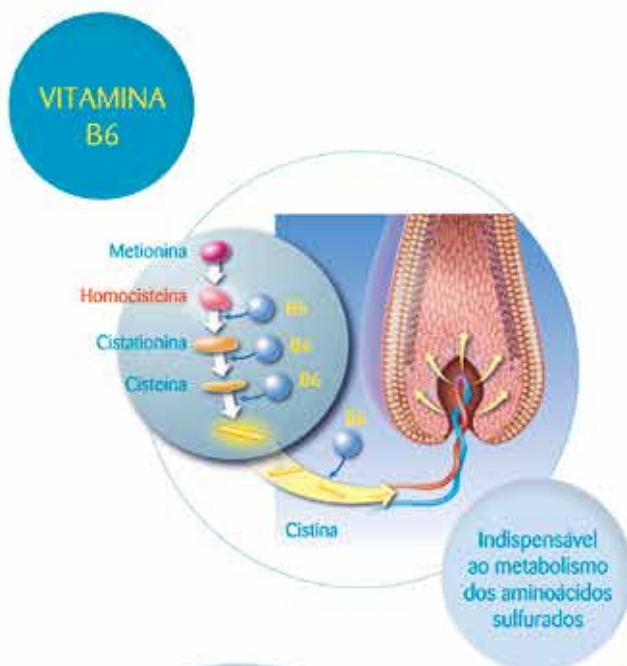


* Estudo clínico sob controlo dermatológico realizado em 43 pacientes do Hospital de Saint Louis (Paris) ** Apreciação dos pacientes constatada às 12 semanas

CYSTINE B6 Bailleul Zinc

Suplemento alimentar

Crescimento do cabelo e unhas



POSOLOGIA

4 comprimidos/dia

2000 mg
de Cistina

+

1,4 mg
de Vitamina B6

1 embalagem
(120 comprimidos) =
1 mês de tratamento



TRATAMENTO DA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

Rute Teotónio¹, Ana Brinca², José Carlos Cardoso³, Bruno Rodrigues⁴

¹Interna do Internato Complementar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/
Resident of Neurology, Neurology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

²Interna do Internato Complementar de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra / Resident of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

³Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/
Consultant of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

⁴Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/
Consultant of Neurology, Neurology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – A Neuralgia Pós-Herpética (NPH) é uma complicação frequente da infecção por herpes zoster, especialmente em doentes idosos. Por ser uma patologia complexa e de difícil controlo, peritos têm-se reunido com o propósito de estabelecer *guidelines* de tratamento farmacológico da NPH. Recentemente a *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) juntou um desses grupos com este mesmo objectivo. Neste trabalho, os autores pretendem fazer uma revisão e actualização do tema, discutindo o papel de fármacos, nomeadamente os antivirais, antidepressivos tricíclicos, alguns anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina) e a lidocaína tópica, cuja eficácia terapêutica na NPH está bem estabelecida. A importância dos opióides e da capsaicina é também objecto de reflexão, bem como de algumas terapêuticas recentemente apontadas como possíveis alternativas. Dentro destas destacamos a estimulação eléctrica transcutânea nervosa (TNS), a toxina botulínica e os inibidores do factor de necrose tumoral alfa. É largamente reconhecido que o controlo da dor na NPH revela-se frequentemente um desafio, exigindo um frágil equilíbrio entre a eficácia terapêutica e os efeitos secundários muitas vezes sentidos por uma população que, na maioria das vezes, é idosa, encontra-se sob politerapia e apresenta múltiplas comorbilidades.

PALAVRAS-CHAVE – Neuralgia Pós-Herpética; *Guideline*; Tratamento farmacológico.

TREATMENT OF POSTHERPETIC NEURALGIA

ABSTRACT – Postherpetic Neuralgia (PHN) is a common complication of acute Herpes Zoster, particularly in elderly patients. Being a complex disorder of difficult control, experts have been trying to establish *guidelines* for pharmacological treatment of PHN. Recently, the *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) gathered one of these work groups with this same purpose. In this paper, the authors intend to review and update this subject discussing the role of drugs like antivirals, antidepressants, certain anticonvulsants (gabapentin and pregabalin) and topical lidocaine, whose therapeutic efficacy is well established in PHN. The role of opioids and capsaicin is also subject of reflection, as well as certain therapeutic strategies recently identified as promising alternative options. Among these, the authors highlight transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS), botulinum toxin and inhibitors of tumor necrosis factor alpha. It is widely recognized that control of pain in PHN often proves to be a challenge, requiring a delicate balance between therapeutic efficacy and side effects commonly experienced by an elderly population, often polymedicated and with multiple comorbidities.

KEY-WORDS – Drug therapy; Combination; Neuralgia, Postherpetic/drug therapy; *Guideline*.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Artigo de Revisão

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dra. Rute Teotónio
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Email: rute.teotonio@gmail.com

INTRODUÇÃO

Como é largamente reconhecido, o *herpes zoster* (HZ) é causado por uma reactivação do vírus da *varicela zoster* (VZV) que, após uma infecção primária, se encontra latente nos gânglios da raiz dorsal^{1,2}. A sua incidência aumenta com a idade, sendo inferior a 1 por cada 1000 indivíduos com idade menor que 45 anos e quatro vezes maior em indivíduos com mais de 75 anos².

A apresentação clínica clássica é antecedida, em mais de 90% das situações, por um pródromo caracterizado por uma sensação de queimadura, choque eléctrico, hiperestesia ou prurido intenso a moderado, localizados unilateralmente ao longo da distribuição de um nervo sensitivo espinhal ou craniano. Não raramente estas queixas fazem-se acompanhar por sintomas sistémicos como febre, mal-estar geral e cefaleia³. Segue-se uma erupção cutânea caracterizada por pápulas ou placas eritematosas localizadas a um dermatomo. Dentro de horas e, sob este fundo eritematoso, surgem habitualmente vesículas, tipicamente umbilicadas que geralmente evoluem sucessivamente com a formação de pústulas e crostas ao longo de um período de um a cinco dias. As lesões vesiculosas podem tornar-se confluentes formando bolhas de maiores dimensões e, em alguns doentes, a evolução do quadro pode resultar em lesões hemorrágicas ou necróticas. As lesões cutâneas surgem mais frequentemente localizadas ao tronco (55%), sendo o envolvimento de pares cranianos, nomeadamente o trigémio (V par craniano), a segunda localização mais comum (20%)^{2,4}.

A complicação mais frequentemente observada em indivíduos imunocompetentes é a Nevralgia Pós-Herpética (NPH), presente em aproximadamente 15% dos casos de *herpes zoster*⁴. Esta complicação é

caracterizada pela persistência da dor pelo menos um mês após a resolução das lesões cutâneas. De notar, contudo, que esta definição não é consensual entre autores. Há quem considere que este intervalo deve ser alargado para pelo menos três meses, já que a inflamação do nervo não raramente resolve apenas ao fim deste tempo^{5,6}. Tem-se procurado identificar possíveis grupos ou factores de risco associados ao desenvolvimento da NPH de forma a prevenir e otimizar uma terapêutica dirigida e adequada, numa fase tão precoce quanto possível. Assim têm-se apontado como factores predisponentes de apresentação e severidade, a idade avançada, com apenas 2% dos indivíduos com 40 anos a desenvolverem nevralgia pós-herpética em oposição a 75% dos doentes com idade superior a 70 anos². Menos consensuais são a severidade das queixas algícas iniciais, a presença de pródromo e a terapia antiviral tardia^{1,7}.

PATOFISIOLOGIA DA DOR

Uma vez reactivado, o vírus da *varicela zoster* replica-se nos gânglios da raiz dorsal, invadindo os nervos sensitivos cutâneos. Esta replicação conduz a uma reacção inflamatória, com aumento de células mononucleares ao longo das fibras nervosas e eventual desmielinização focal associada ou não a lesão axonal⁶.

Dois mecanismos patogénicos distintos, a *sensibilização nociceptiva* e *desaferentação*, estão propostos como mecanismos potencialmente responsáveis pelo desenvolvimento das queixas algícas habitualmente associadas ao *herpes zoster*. Pensa-se que fibras nervosas A δ e fibras de menor calibre, fibras C, após lesão viral por *varicela zoster*, apresentam uma hiperexcitabilidade com aumento da estimulação do neurónio de

Artigo de Revisão

segunda ordem presente no corno posterior da espinhal medula (*sensibilização periférica*). De igual modo, esta hiperexcitabilidade pode conduzir a um aumento da área sensitiva aferente de um dado neurónio do corno dorsal (*sensibilização central*). A perda de função ou destruição dos neurónios presentes no corno dorsal da medula pode, por sua vez, antagonizar o efeito inibitório que estes exercem em neurónios adjacentes, com um incremento da condução de aferências algicas ao longo da espinhal medula (*desaferentação*). Estas alterações contribuem no seu conjunto para uma alodinia e hiperalgesia que sendo habitualmente auto-limitadas podem, em situações particulares, tornarem-se prolongadas e/ou até permanentes^{2,6,8}.

TRATAMENTO

Atendendo à patofisiologia inerente a esta condição, há autores que advogam a importância da promoção precoce de uma adequada protecção neuronal. Para tal, a terapêutica antiviral é recomendada logo que possível em todos os indivíduos com idades superiores a 50 anos, mesmo que esta terapêutica não seja realizada nas primeiras 96 horas da erupção². A terapêutica antiviral parece reduzir o número de dias de dor associada ao herpes zoster e a proporção de pacientes com NPH aos 6 meses. A associação de corticoterapia oral parece, por sua vez, reduzir a dor aguda, sem alterar de forma significativa a incidência de NPH⁶. Dentro dos antivirais recomendados contamos com o aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, estes últimos com maior comodidade de administração⁹. Uma metanálise de 12 estudos randomizados com um total de 7277 doentes imunocompetentes sob terapêutica antiviral durante pelo menos 7 dias revelou que o valaciclovir e o famciclovir são superiores ao aciclovir na prevenção da NPH devendo por isso e, sempre que possível, ser os antivirais de primeira linha no tratamento do *herpes zoster*¹⁰ (Tabela 1). Não existem estudos conclusivos relativamente à eficácia da toma de antidepressivos tricíclicos, gabapentina ou antivirais tópicos durante a fase aguda do *herpes zoster* para a prevenção da NPH^{11,12}. O papel da imunização na profilaxia do *herpes zoster* e subsequentemente na diminuição da NPH nos indivíduos com mais de 60 anos tem sido objecto de estudo. A evidência actual é ainda insuficiente para recomendar a vacinação na prevenção da NPH, não sendo reconhecido nenhum efeito protector para além do seu papel na redução da incidência do próprio *herpes zoster*¹³.

Tabela 1 - Normas de Orientação para o Tratamento da Varicella Zoster (Antivirais)

Adulto Imunocompetente	<ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir 500mg po, 3id, 7 dias • Famciclovir 500mg po, 3id, 7 dias • Aciclovir 800mg po 5id, 7-10 dias
Adulto Imunodeprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 10mg/kg (500mg/m³) iv 8/8h, 7-10 dias

Uma vez estabelecida a dor neuropática, esta é, por regra, de difícil controlo. Não é incomum à dor crónica se associarem sintomas de humor depressivo que aumentam, por si só, a refractariedade e o desafio terapêutico. Os doentes com NPH apresentam uma reconhecida diminuição da qualidade de vida com aumento dos níveis de ansiedade e perturbação da qualidade do sono^{14,15}.

Um painel de peritos reunidos pela European Federation of Neurological Societies (EFNS) elaborou em 2010, após revisão exaustiva da literatura, um consenso relativo a recomendações para o tratamento médico da neuropatia associada a infecção por *herpes zoster*¹⁶. O manejo terapêutico é muitas vezes produto de um equilíbrio frágil entre a eficácia terapêutica e os efeitos secundários associados à medicação.

Os fármacos sugeridos como primeira linha foram os antidepressivos tricíclicos, alguns antiepilépticos como a gabapentina ou pregabalina e, nos indivíduos mais idosos, lidocaína tópica em emplastro (Tabela 2)¹⁶.

Tabela 2 - Normas de Orientação para o Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética de acordo com a European Federation of Neurological Societies (EFNS)

PRIMEIRA LINHA	SEGUNDA LINHA
<ul style="list-style-type: none"> • Pregabalina • Gabapentina • Antidepressivos Tricíclicos • Lidocaína tópica 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsaicina tópica • Opióides

Os antidepressivos tricíclicos têm reiterado, em diferentes estudos, a sua eficácia sobre o placebo no tratamento da NPH¹⁷. Dentro deste grupo contamos com a amitriptilina e a nortriptilina que parecem ter uma eficácia sobreponível, com redução da intensidade da dor em cerca de 50%, em aproximadamente 47% dos doentes¹⁷. Em alguns estudos, os antidepressivos tricíclicos mostraram uma superioridade sobre os Inibidores de Recaptação Selectiva de Serotonina (SSRIs)^{18,19}.

Artigo de Revisão

Pensa-se que esta superioridade advenha eventualmente do facto dos antidepressivos tricíclicos serem, ao contrário dos SSRIs, potentes bloqueadores dos canais de sódio¹⁹.

A gabapentina e pregabalina são anti-epilépticos com mecanismos de acção muito próximos. Ambos se ligam à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio, reduzindo a corrente de cálcio, com diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios. Ambos mostraram também uma eficácia no tratamento da NPH^{17,20,21}. Um estudo demonstrou uma maior eficácia da pregabalina sobre os antidepressivos tricíclicos²². Contudo, estudos com amostras maiores têm de ser realizados de forma a validar os resultados obtidos por estes autores.

A lidocaína tópica a 5%, um bloqueador dos canais de sódio, encontra-se também nos fármacos de primeira linha, embora com um grau de evidência não tão

forte como os prévios¹⁶. Este fármaco é recomendado principalmente em indivíduos mais idosos, habitualmente sob politerapia e com comorbilidades^{16,23,24}. Os efeitos secundários referidos à aplicação deste apósito podem ocorrer em até cerca de 18% dos casos, mas são habitualmente ligeiros a moderados e encontram-se fundamentalmente relacionados com reacções locais^{23,25}. Escassos são ainda os estudos que permitem uma adequada avaliação entre a eficácia deste tópico com outras terapêuticas sistémicas. Contudo, parece haver alguma evidência que a lidocaína tópica possa ser tão eficaz no controlo da dor como a pregabalina oral²⁵.

Opióides, como a morfina e a metadona, mostraram ser também eficazes no tratamento da NPH¹⁷. No entanto, apresentam uma maior taxa de descontinuação por efeitos secundários¹⁶.

Tabela 3 - Características de alguns dos fármacos comumente usados no tratamento da NPH

FÁRMACO	POSOLOGIA	EFEITOS SECUNDÁRIOS MAIS FREQUENTES	OBSERVAÇÕES
Amitriptilina	Dose inicial: 10 (idosos) a 25mg po ao deitar. Dose máxima: 150mg id; Nos idosos até 75mg id.	Xerostomia Retenção Urinária Obstipação Sonolência	Utilização cautelosa na população idosa.
Gabapentina	Dose inicial: 300mg po id no dia 1; 300mg po bd no dia 2; 300mg po td no dia 3. Titulação: Aumento de 300mg cada 1-2 dias. Dose terapêutica usualmente entre os 900 e 1800mg/dia. Dose máxima: até 2400mg/dia, em 3 tomas diárias.	Sonolência Fadiga Tonturas Diplopia Ataxia	Não é metabolizado. Reduzida interacção medicamentosa. Eliminação renal (a dose deve ser ajustada em doentes com Insuficiência Renal)
Pregabalina	Dose inicial: 75mg 2id. Titulação: Aumento de 75 a 150mg por semana. Dose de manutenção habitualmente é 150mg bd. Dose máxima: até 600mg /dia, em 2 ou 3 tomas diárias.	Sonolência Tonturas Diplopia Ataxia	Metabolização hepática negligenciável (<2%). Reduzida interacção medicamentosa. Eliminação renal (a dose deve ser ajustada em doentes com Insuficiência Renal)
Lidocaína	Aplicação do transdérmico na área dolorosa até um máximo de 12h num período de 24h.	Dermatite de contacto alérgica.	Ausência de absorção sistémica significativa. Não deve ser aplicada na pele lesada ou inflamada, como nas lesões activas por <i>Varicela Zoster</i> .
Tramadol	50 a 100mg cada 4horas, com dose máxima de 400mg/dia.	Náuseas Vómitos Confusão Hipotensão Obstipação	Utilização cautelosa na população idosa.
Capsaicina 8% emplastro	Aplicação do transdérmico na área dolorosa durante 30min nos pés e 60 min nos restantes áreas do corpo. Tratamento pode ser repetido com intervalo de 3 meses.	Dor e eritema no local de aplicação	Não deve ser aplicada na pele lesada ou inflamada, como nas lesões activas por <i>varicela zoster</i> . Necessita de anestesia tópica antes da aplicação.

Artigo de Revisão

De entre outros fármacos de segunda linha contamos com a capsaicina, um potente agonista selectivo do receptor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV1), um canal iónico transmembranar envolvido na condução nervosa de estímulos nociceptivos. A libertação de doses elevadas de capsaicina conduz a uma hiperestimulação do receptor TRPV1 com subsequente dessensibilização do mesmo e diminuição da resposta dos receptores nociceptivos²⁶. Nos anos mais recentes, têm surgido apósitos com concentrações maiores (8%) deste fármaco que se têm mostrado mais eficazes e seguros no controlo temporário da dor, principalmente nos primeiros 3 meses de aplicação²⁷⁻²⁹. Teoricamente, a principal vantagem na utilização destes apósitos tópicos prende-se, assim como com a lidocaína, a uma menor interacção medicamentosa, maior tolerabilidade e ausência de uma titulação mais lenta.

Quando a monoterapia não se revela eficaz, o clínico pode optar pela associação de fármacos. A selecção da associação mais adequada deve ser baseada em mecanismos de acção distintos e, eventualmente, farmacocinéticas complementares. A politerapia pode ser também uma alternativa quando se pretende uma redução de efeitos secundários, através da utilização de menores doses de fármacos que, em conjunto, tenham igual ou maior eficácia terapêutica do que em monoterapia. É importante, contudo, não esquecer que medicamentos com efeitos secundários semelhantes podem, quando em associação, potenciar e predispor ao aparecimento desses mesmos efeitos adversos. Assim e, a título de exemplo, lembrar que a associação de opióides e antidepressivos tricíclicos deve ser realizada de modo cauteloso em idosos, já que ambos predispoem uma população já por si vulnerável a períodos de maior desorientação e confusão³⁰.

Terapêuticas emergentes têm surgido nos últimos anos como alternativa às terapêuticas tradicionais. Inibidores do factor de necrose tumoral alfa como o adalimumab realizado aquando do início do herpes zoster parecem reduzir a incidência de NPH para 0,9%^{28,31}. O papel da fototerapia com UVB de banda estreita na prevenção e tratamento da NPH tem sido também objecto de investigação com resultados promissores²⁸. Alternativas como a ablação química do gânglio da raiz dorsal têm sido estudadas. Alguns grupos têm mostrado o benefício desta técnica em relação ao placebo no controlo eficaz da dor, sem complicações significativas⁸. De igual modo, a injeção intradérmica de toxina botulínica tem sido avaliada como eventual opção de recurso. Embora sejam ainda reduzidos os estudos que detenham a sua atenção sobre este procedimento, os

resultados têm mostrado que a eficácia terapêutica vai decrescendo após a primeira semana de administração³². A estimulação eléctrica transcutânea do nervo (TENS) parece, numa investigação preliminar, reduzir significativamente a dor associada à NPH^{28,33}.

CONCLUSÃO

Os antidepressivos tricíclicos, a gabapentina, a pregabalina e a lidocaína tópica constituem os fármacos de primeira linha no tratamento da NPH. Os antidepressivos tricíclicos em doses mais elevadas levantam, no entanto, algumas questões de segurança na população mais idosa, sendo a lidocaína tópica uma alternativa razoável neste grupo. Alguns estudos parecem mostrar uma maior eficácia da pregabalina sobre os antidepressivos tricíclicos, contudo estes últimos são economicamente mais acessíveis. A pregabalina tem uma farmacocinética mais cómoda do que a gabapentina, sendo necessário apenas duas administrações diárias em oposição às três da gabapentina. Como opções de segunda linha contamos com os opióides e a capsaicina tópica, esta última muito promissora quando utilizada em concentrações mais elevadas. A combinação de fármacos, nomeadamente a associação da gabapentina a antidepressivos tricíclicos ou opióides é recomendada quando a resposta à monoterapia é parcial. Algumas terapêuticas como a TNS têm mostrado resultados promissores no tratamento da NPH, sendo necessário aguardar pelos resultados de amostras mais significativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*. 2007;128(1-2):148-56.
2. James WD, Berger TG, Elston DN. Viral Diseases. In: James Wd, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrew's diseases of the Skin, Clinica Dermatology*. 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.p 372-7.
3. Cao H, Zhu C, Liu J, Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials. *Altern Ther Health Med*. 2010;16(6):48-54.
4. Madkan V, Sra K, Brantley J, Carrasci J, Mendonza N, Trying S. Human Herpesviruses. In: Bolognia

Artigo de Revisão

- JL, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*. 2nd Ed. New York: Mosby Elsevier; 2008. p. 1204-8.
- Irving GA, Backonja MM, Duntzman E. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2011; 12:99-109.
 - Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*. 2001;93:1-5.
 - Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic, neuralgia. *J Med Virol*. 2008; 80: 1646-52.
 - Chun-Jing H, Yi-Ran L, Hao-Xiong N. Effects of dorsal root ganglion destruction by adriamycin in patients with postherpetic neuralgia. *Acta Cir Bras*. 2012;27(6): 404-9.
 - Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med*. 2000; 9:863-9.
 - McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther*. 2012;17(2):255-64.
 - Watson P. Postherpetic Neuralgia. *Clinical Evidence Handbook*. 2011; 84(6):301-3.
 - Fett N. Gabapentin not shown to prevent postherpetic neuralgia. *Arch Dermatol*. 2012; 148(3):400-1.
 - Chen N, Li Q, Zhang Y, Zhou M, Zhou D, He L. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3): CD007795.
 - Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68:1178-82.
 - Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life *BMC Med*. 2010; 8:37.
 - Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Federation of Neurological Societies, Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
 - Hempstead K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2:e164.
 - Attal N, Cruccu G, Haanpa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13:1153-69.
 - Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain*. 2005; 6:741-6.
 - Rice AS, Maton S, Post Herpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia; a randomised, double-blind, controlled study. *Pain*. 2001; 94:215-24.
 - Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65(1):111-8; 119-20.
 - Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, Biswas A, Guharay T. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20(2):89-94.
 - Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(8):1337-46.
 - Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*. 2001;93:1-5.
 - Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(5):295-309.
 - Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A Randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*. 1993 15:510-26.
 - Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan Jr P, Rauck R, et al. A high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008 7:1106-12.
 - Kapoor S. Pain management in postherpetic neuralgia: emerging new therapeutic options besides spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2012;15(3):267.
 - Sayanlar J, Guleyupoglu N, Portenoy R, Ashina S. Trigeminal postherpetic neuralgia responsive to treatment with capsaicin 8 % topical patch: a case report. *J Headache Pain*. 2012 (in press).
 - Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*. 2011;12(2):157-66.

Artigo de Revisão

31. Javed S, Kamili QU, Mendoza N, Tying SK. Possible association of lower rate of postherpetic neuralgia in patients on anti-tumor necrosis factor-alpha. *J Med Virol* 2011;83:2051-5.
32. Emad MR, Emad M, Taheri P. The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13(5):323-7.
33. Kolšek M. TENS - An alternative to antiviral drugs for acute herpes zoster treatment and postherpetic neuralgia prevention. *Swiss Med Wkly*. 2012;141:w13229.
34. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain*. 2012;153(4):869-75.

ATL®

cuida da pele



edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Mêfrc. na C.R.C. Cascais sob o n.º 17642 - Contrib. N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

MASTOCITOSE CUTÂNEA NA INFÂNCIA – ESTUDO RETROSPETIVO DE 32 DOENTES

Vasco Coelho Macias¹, Cristina Amaro², Isabel Freitas², Raquel Vieira², Jorge Cardoso³

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: A designação de mastocitose engloba várias entidades clinicamente distintas caracterizadas pela acumulação tissular de mastócitos. A pele é o órgão mais frequentemente envolvido. Consideram-se 4 padrões clínicos de mastocitose cutânea: urticária pigmentosa (UP), mastocitose cutânea difusa, mastocitoma e telangiectasia macularis eruptiva perstans. Na infância, a doença é habitualmente autolimitada e exclusivamente cutânea. **Material e Métodos:** Apresenta-se um estudo retrospectivo dos doentes com mastocitose cutânea observados na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral entre 2001 e 2010. **Resultados:** Foram englobados 32 doentes (20 do sexo masculino e 12 do sexo feminino). Em 90.6% dos casos, as manifestações surgiram antes dos 2 anos. Apenas foram observadas UP (53,1%) e mastocitomas (46,9%). O tronco e a raiz dos membros foram as localizações preferenciais. O sinal de Darier estava presente em 87,5% dos casos (94,1% das UP e 80% dos mastocitomas). As manifestações associadas foram: prurido (40,6%), formação de bolha (28,1%), flushing (18,8%) e dermatografismo (12,5%). Não foram documentados casos de mastocitose sistémica. Dois doentes tinham história familiar de mastocitose cutânea. Não foram detetadas alterações laboratoriais significativas. Nos 16 casos determinados, os níveis séricos de Triptase-alfa foram normais. **Discussão:** Estes resultados estão de acordo com a literatura, nomeadamente em relação às formas clínicas mais frequentes, localizações habituais, elevada frequência do sinal de Darier e idade precoce de início. Quando determinados, os níveis séricos de Triptase-alfa foram normais, o que está de acordo com a ausência de envolvimento sistémico. A maior prevalência no sexo masculino tem sido relatada em alguns estudos.

PALAVRAS-CHAVE – Mastocitose cutânea; Criança.

CUTANEOUS MASTOCYTOSIS IN CHILDHOOD – RETROSPECTIVE STUDY OF 32 PATIENTS

ABSTRACT – Introduction: Mastocytosis is a broad term that includes a set of clinically distinct entities characterized by the accumulation of mast cells in tissues. The skin is the organ most frequently involved. There are four clinical patterns of cutaneous mastocytosis: urticaria pigmentosa (UP), diffuse cutaneous mastocytosis, mastocytoma and telangiectasia macularis eruptiva perstans. In childhood, the disease is usually limited to the skin. **Material and Methods:** Retrospective study of patients with cutaneous mastocytosis of the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic at Hospital de Curry Cabral between 2001 and 2010. **Results:** Thirty-two patients were included (20 male and 12 female). In 90.6% of the cases, the manifestations began before two years of age. Only urticaria pigmentosa (53.1%) and mastocytomas (46.9%) were observed. The trunk and proximal portion of the limbs were the preferred locations. Darier's sign was present in 87.5% of cases (94.1% of UP and 80% of mastocytomas). The associated manifestations were pruritus (40.6%), blistering (28.1%), flushing (18.8%) and dermatographism (12.5%). There were no cases of systemic mastocytosis. Two patients had a family history of cutaneous mastocytosis. No significant laboratory abnormalities were detected. In the 16 cases determined, serum levels of alpha-tryptase were within normal range. **Discussion:** These results are consistent with the literature, particularly in relation to common clinical forms, the usual locations, high frequency of Darier's sign

Artigo Original

and early age of onset. Once determined, the serum levels of alpha-tryptase were normal, which is consistent with the absence of systemic involvement. The higher prevalence in males has been reported before.

KEY-WORDS – Mastocytosis, cutaneous; Child.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Correspondência:

Dr. Vasco Macias

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, nº 8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: vmcmacias@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os mastócitos são células que têm origem na célula hematopoética pluripotente CD34+ que terminam a sua maturação nos tecidos periféricos, onde adquirem os grânulos citoplasmáticos que lhes são característicos¹. Durante este processo de proliferação e diferenciação, o fator das células estaminais (SCF) desempenha um papel fundamental através da ligação ao respetivo recetor na membrana celular dos mastócitos (c-kit)².

No indivíduo saudável, os mastócitos distribuem-se na derme, sistema respiratório, aparelho gastrointestinal e trato genitourinário onde desempenham funções de defesa, libertando o conteúdo dos seus grânulos (histamina, proteoglicanos, proteases, prostaglandina D2, leucotrieno C4 e outras citocinas) após estimulação.

A designação genérica de mastocitose engloba um conjunto de entidades, clinicamente distintas, caracterizadas pela proliferação e acumulação de mastócitos nos tecidos³. A pele é o órgão mais frequentemente envolvido⁴. Habitualmente a mastocitose surge durante a infância sendo, nestes casos, formas maioritariamente cutâneas e autolimitadas em oposição às formas do adulto, onde o envolvimento sistémico e a evolução para a cronicidade são frequentes⁵.

A etiologia é ainda tema de debate, no entanto, estudos recentes demonstraram presença da mutação ativadora c-kitD816V, sobretudo implicada nas formas não familiares do adulto⁶.

Consideram-se quatro formas clínicas de mastocitose cutânea: mastocitoma, urticária pigmentosa, *telangiectasia macularis eruptiva perstans* e mastocitose cutânea difusa.

O presente estudo teve como objetivo determinar as formas de apresentação e manifestações mais frequentes nos doentes com mastocitose, observados na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral entre 2001 e 2010.

MATERIAL E MÉTODOS

Apresenta-se um estudo retrospectivo e descritivo, efetuado a partir da análise dos processos clínicos referentes aos doentes com diagnóstico de mastocitose cutânea observados na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral entre 01.01.2001 e 31.12.2010. O diagnóstico foi confirmado através de biópsia cutânea em 23 doentes, nos restantes o diagnóstico foi clínico. Foi recolhida a seguinte informação clínica: sexo, idade à altura do diagnóstico, localização e morfologia das lesões, história familiar e pessoal, manifestações associadas e resultados analíticos.

RESULTADOS

Do total de 32 doentes identificados, 12 (37,5%)

Artigo Original

eram do sexo feminino e 20 (62,5%) do sexo masculino. A idade dos doentes na data do diagnóstico está ilustrada na Fig. 1. Em cerca de 60% dos casos, o diagnóstico foi estabelecido antes dos 6 meses de idade e em 90% antes dos 2 anos. As formas clínicas observadas foram urticária pigmentosa (UP) em 17 doentes (53,1%) e mastocitoma em 15 doentes (46,9%) (Fig. 2 e Fig. 3).

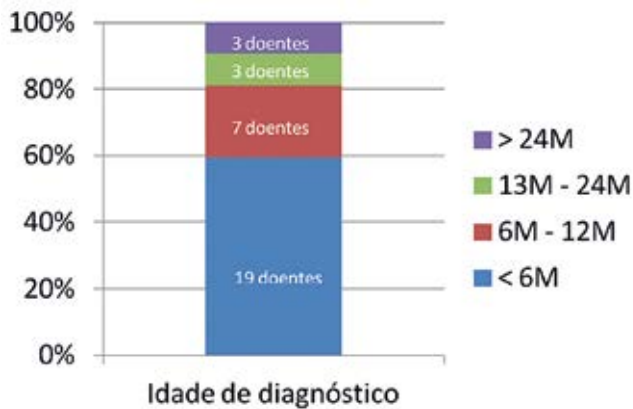


Fig 1 - Idade de diagnóstico.



Fig 2 - Urticária pigmentosa (UP).



Fig 3 - Mastocitomas.

A localização das lesões está detalhada na Tabela 1. As manifestações cutâneas associadas estão registadas na Tabela 2. Apenas um doente com um mastocitoma do braço não tinha manifestações associadas. Foram registados episódios de hipotensão e dispneia num doente de seis meses de idade, com mastocitoma da perna esquerda (3x1cm) desde os dois meses. A avaliação analítica complementar, para despiste de envolvimento sistémico, incluindo os níveis séricos de Triptase-alfa, não revelou alterações. O doente foi submetido a exérese da referida lesão com regressão dos sintomas.

Apurou-se provável história familiar de UP em dois casos: no irmão de doente seguido por UP e no tio de um doente seguido por mastocitoma, ambos os familiares não foram observados na consulta. Verificou-se história pessoal de rinite alérgica num doente com UP.

Todos os doentes foram submetidos a avaliação analítica complementar (hemograma e IgE) que não revelou alterações significativas. Em 16 doentes (11 UP e 5 mastocitomas) foram determinados os níveis séricos de Triptase-alfa (análise disponível após 2005). Todos tinham valores dentro do intervalo da normalidade (valor médio 5,5ng/mL).

Tabela 1 - Distribuição das lesões cutâneas

LOCALIZAÇÃO	URTICÁRIA PIGMENTOSA	MASTOCITOMA
Face	5 (29,4%)	1 (6,7%)
Tronco	16 (94,1%)	9 (60%)
Membros	9 (52,9%)	3 (20%)
Acral	1 (5,9%)	2 (13,3%)*

*Nota: documentou-se presença de mastocitoma plantar.

Artigo Original

Tabela 2 - Manifestações cutâneas associadas

MANIFESTAÇÕES	URTICÁRIA PIGMENTOSA	MASTOCITOMA	TOTAL
Sinal de Darier	16 (94,1%)	12 (80%)	87,5%
Prurido	11 (64,7%)	2 (13,3%)	40,6%
Bolha	3 (17,7%)	6 (40%)	28,1%
Flushing	2 (11,8%)	4 (26,7%)	18,8%
Dermografismo	4 (23,5%)	0	12,5%

DISCUSSÃO

Apesar de se considerar que a mastocitose cutânea tem uma incidência semelhante em ambos os sexos, no presente estudo verificou-se um predomínio de doentes do sexo masculino o que está de acordo com outras séries anteriormente publicadas (56,6%⁷ - 65%⁸). À altura do diagnóstico, a maioria dos doentes tinha menos de 6 meses de idade, sendo que, na quase totalidade, o diagnóstico foi efetuado antes dos 2 anos. Estes dados são consistentes com os publicados⁷⁻¹⁰.

A UP, seguida pelo mastocitoma, foi a forma de mastocitose cutânea mais frequente, no entanto alguns estudos demonstraram resultados díspares. Torrelo et al¹¹, Azaña et al⁹, Stein³ e Kiszewski et al⁸, à semelhança do presente estudo, documentaram uma maior prevalência de UP (58,4-90% dos casos) seguido pelo mastocitoma (10-40% dos casos). Em oposição, no trabalho de Hannaford e Rogers⁷ o mastocitoma foi a forma mais frequente (51%).

As lesões cutâneas podem ter qualquer localização, no entanto, o tronco, seguido dos membros, foi a localização mais frequente, especialmente nas formas de UP, onde esta localização foi registada em mais de 90% dos doentes. No total, apenas três doentes tinham lesões acrais: um doente com lesões de UP e dois com mastocitomas, o que está de acordo com as séries anteriormente publicadas¹². De salientar que se verificou a presença de um mastocitoma na planta do pé, localização pouco frequente, estando descritos na literatura apenas dois casos com lesões palmares^{7,13}.

Com exceção de um doente com mastocitoma localizado ao braço, todos os restantes tinham manifestações cutâneas associadas. O sinal de Darier, foi documentado em mais de 90% das UP e 80% dos mastocitomas. Este achado tem uma sensibilidade de 88-92%^{3,11,14-17} e, apesar de considerado patognomónico de mastocitose, pode ser, raramente, encontrado noutras patologias¹⁸⁻²³. De acordo com o publicado por Kettelhut et al²⁴ e Uzzaman et al²⁵, o prurido foi o sintoma mais frequentemente verificado nos doentes com UP. De referir, contudo, que existem séries onde este sintoma foi mais

raro⁷. A formação de bolha foi mais frequente nos mastocitomas, o que poderá estar em relação com a libertação das proteases contidas nos grânulos dos mastócitos. Habitualmente esta manifestação resolve entre os 3 e 5 anos de idade. À semelhança de outros dados publicados, o flushing ocorreu em cerca de 18% dos doentes²⁶. O facto de ter ocorrido com maior frequência nos mastocitomas pode indicar que esta manifestação poderá estar relacionada com o volume de mastócitos presente.

Dois doentes tinham provável história familiar de mastocitose cutânea. Apesar de habitualmente ser considerada uma doença esporádica, estão descritos na literatura cerca de 50 casos familiares²⁷⁻²⁹. Alguns autores defendem um padrão de transmissão autossómica dominante para a forma de mastocitose cutânea difusa³⁰. Apenas um doente com UP tinha história de atopia (rinite alérgica) o que reforça os resultados de outros estudos, onde não se verificou uma maior prevalência de atopia nos doentes com mastocitose em relação à população geral³¹.

Em 16 doentes foi pedida avaliação analítica complementar com doseamento sérico de Triptase-alfa. Todos os doentes tinham valores inferiores a 20ng/mL (critério *minor* para diagnóstico de mastocitose sistémica, de acordo com a OMS). Este valor de *cut-off* parece um bom indicador preditivo de envolvimento sistémico, uma vez que doentes com níveis superiores a 22ng/mL têm 98% de risco de envolvimento medular³², sendo que valores inferiores são normalmente típicos de formas exclusivamente cutâneas³³.

A mastocitose cutânea na infância tem, habitualmente, um prognóstico favorável. O tratamento médico, com antihistamínicos, é apenas sintomático não alterando a história natural da doença. Deve, contudo, salientar-se a importância da evicção dos estímulos que podem provocar desgranulação dos mastócitos: exercício físico, calor, alguns alimentos e fármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Metcalfe DD.

- Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol.* 1991;46:1410:1415.
2. Kitamura Y, Kasugai T, Arizono N, Matsuda H. Development of mast cells and basophils: processes and regulation mechanisms. *Am J Med Sci.* 1993;306:185-91.
 3. Stein DH. Mastocytosis: a review. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:365-75.
 4. Soter NA. Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(3):537-55.
 5. Heide R, Beishuizen A, de Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Ped Dermatol.* 2008;25:493-500.
 6. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal P, et al. Pediatric Mastocytosis is a Clonal Disease Associated with D816V and Other Activating c-KIT Mutations. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:804-15.
 7. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Austral J Dermatol.* 2011;42:15-21.
 8. Kizewski AE, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarubias L, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous Mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:285-90.
 9. Azana JM, Torrelo A, Mediero I, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:102-6.
 10. Caplan R. The natural course of urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol.* 1963;87:146-57.
 11. Torrelo FA, Navarro CL, Escribano ML, Zambrano AZ. Estudios clínicos y de laboratorio: diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. *Actas Dermosif.* 1998;89:461-76.
 12. Flageul B. Mastocytose cutanée. *Rev Prat.* 2006;56:1745-51.
 13. Lee H, Yoon D, Kim C, Kim T. Solitary mastocytoma on the palm. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:386-7.
 14. Longley J, Dufft TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:545-61.
 15. Golkar L, Bernhard DJ. Mastocytosis. *Lancet.* 1997;349:1379-85.
 16. Fine JD. Mastocytosis. *Int J Dermatol.* 1980;19:117-22.
 17. Loubeyres S, Léaute-Labrière C, Roul S, Labbe L, Bioulac-Sage P, Taieb A. Classification et prise en charge des mastocytoses de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126:20-5.
 18. Nagayo K, Sakai M, Mizuno N. Juvenile xanthogranuloma with Darier's sign. *J Dermatol.* 1983;10: 283-5.
 19. Yen A, Sanchez R, Oblender M, Raimer S. Leukemia cutis: Darier's sign in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:375-8.
 20. Raj S, Khopkar U, Wadhwa SL, Kapasi A. Urticaria-pigmentosa-like lesions in acute lymphoblastic leukaemia (2 cases). *Dermatology.* 1993;186:226-8.
 21. Foucar E, Piette WW, Tse DT, Goeken J, Olmstead AD. Urticating histiocytosis: A mast cell rich variant of histiocytosis X. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:867-73.
 22. Ollivaud L, Cosnes A, Wechsler J, Gaulard P, Bagot M, Haioun C, et al. Darier's sign in cutaneous large T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:506-7.
 23. Lewis FM, Colver GB, Slater DN. Darier's sign associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Dermatol.* 1994;130:126-7.
 24. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 1991;96:15-8.
 25. Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:629-34.
 26. Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:969-73.
 27. Rosbotan JL, Malik NM, Syrris P, Jeffery S, Bedlow A, Gharraie S, et al. Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol.* 1999;140:849-52.
 28. Fowler JF, Parsley WM, Cotter PG. Familial urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol.* 1986;122:80.
 29. Anstey A, Lowe DG, Kirby JD. Familial mastocytosis: a clinical, immunophenotypic, light and electron microscopic study. *Br J Dermatol.* 1991;125:583-7.
 30. Oku T, Hashizume H, Yokote R, Sano T, Yamada M. The familial occurrence of bullous mastocytosis (diffuse cutaneous mastocytosis). *Arch Dermatol.* 1990;126:1478.
 31. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, López RN, Muñoz LS, Agustín MC. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1547-55.
 32. Donker ML, van Doormaal JJ, van Doormaal FF, Kluin PM, van der Veer Em, de Monchy J, et al. Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis. *Hematol J.* 2008;93:120-3.
 33. Heide R, van Doorn K, Mulder PG, van Toorenbergen AW, Beishuizen A, de Groot H, et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing Mastocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;34:462-8.

POPULAÇÃO BACTERIANA EM ÚLCERAS DE PERNA CRÓNICAS SOBRE-INFETADAS NUMA ENFERMARIA DE DERMATOLOGIA – CARATERIZAÇÃO DO PERFIL DE SUSCETIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Ermelindo Tavares¹, Helena Brito¹, Joana Parente¹, Paula Pinto², César Martins³

¹Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém

²Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia/Clinical Pathology Department, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia// Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém

RESUMO – Introdução: As úlceras crónicas de perna (UCP) são motivos frequentes de prescrição antibiótica geralmente indiscriminada, facto que tem contribuído para o aumento das resistências bacterianas. **Objetivo:** Caracterização retrospectiva da flora microbiana presente nos exsudados de UCP sobre-infetadas e o respetivo perfil de suscetibilidade antibiótica, em doentes internados entre 2007 e 2011 (5 anos). **Material e Métodos:** Revisão dos processos clínicos e estudo estatístico das variáveis sexo, idade, etiologia e localização das úlceras, estirpes isoladas e perfil de sensibilidade antibiótica. **Resultados:** Um total de 78 amostras colhidas em 23 (31%) homens e 51 (69%) mulheres (idade média total de 70,5 anos) foi enviado ao laboratório de microbiologia. As culturas foram positivas em 72 (92.3%) casos, tendo sido isolados 13 espécies de bactérias. Predominaram a *Pseudomonas aeruginosa* (n=34; 47.2%), o *Proteus mirabilis* (n=11; 15.3%), o *Staphylococcus aureus* (n=10; 13.9%), sendo 7 (70%) metilino-resistentes, e o *Enterobacter cloacae* (n=5; 6.9%). No primeiro, o perfil de sensibilidade antibiótica encontrado foi o seguinte: piperacilina/tazobactam (92%), ceftazidima (90.6%), gentamicina (89.7%), imipenem (96.7%), meropenem (100%) e ciprofloxacina (53.3%). No segundo: piperacilina/tazobactam (75%), amoxicilina/ácido clavulânico (77.8%), cefotaxima (100%), ciprofloxacina (22.2%), cotrimoxazol (36.4%) e meropenem (100%). No terceiro: ciprofloxacina (11.5%), cotrimoxazol (80%), vancomicina (80%), ácido fusídico (90%), linezolida (100%) e tigeciclina (100%). No último, piperacilina/tazobactam (80%), ceftazidima (80%), cefotaxima (80%), gentamicina (100%), imipenem (100%), meropenem (100%), ciprofloxacina (100%) e cotrimoxazol (80%). **Conclusão:** As bactérias Gram-negativas foram as principais causas de sobre-infeção. No geral, o meropenem, a cefotaxima, a linezolida e a tigeciclina apresentaram maior sensibilidade.

PALAVRAS-CHAVE – Úlcera de Perna; Antibiótico; Resistência antibiótica; *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus mirabilis*; *Staphylococcus aureus*.

BACTERIAL POPULATION ISOLATED IN OVER-INFECTED CHRONIC LEG ULCERS – CHARACTERIZATION OF THE ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PROFILE

ABSTRACT – Introduction: The chronic leg ulcers (CLU) are frequent reasons for indiscriminate antibiotics prescribing which has contributed to increase the bacterial resistance to many drugs. **Objective:** Retrospective characterization of the bacterial population and antimicrobial susceptibility profile in patients with CLU admitted between 2007 and 2011 (5 years). **Methods:** Review of clinical charts and statistical study of the variables gender, age, etiology and location of the ulcers, species and antibiotic profile. **Results:** Seventy-eight swab specimens from 23 (31%) men and 51 (69%)

Artigo Original

women (both gender mean age of 70.5 years) were sent to the medical microbiology laboratory. The cultures were positive in 72 (92.3%) cases, being isolated 13 species. *Pseudomonas aeruginosa* ($n=34$, 47.2%), *Proteus mirabilis* ($n=11$, 15.3%), *Staphylococcus aureus* ($n=10$, 13.9%), being methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) seven (70%), and *Enterobacter cloacae* ($n=5$; 6.9%) were the most observed. For the former, the antimicrobial profile was as follows: piperacillin/tazobactam (92%), ceftazidime (90.6%), gentamicin (92.9%), imipenem (96.7%), meropenem (100%) and ciprofloxacin (53.3%). For the second one: piperacillin/tazobactam (75%), amoxicillin/clavulanic acid (77.8%), cefotaxime (100%), ciprofloxacin (22.2%), cotrimoxazol (36.4%) and meropenem (100%). For the third one: ciprofloxacin (11.5%), cotrimoxazol (80%), vancomycin (80%), fusidic acid (90%), linezolid (100%) and tigecycline (100%). For the latter one: piperacillin/tazobactam (80%), ceftazidime (80%), cefotaxime (80%), gentamicin (100%), ciprofloxacin (100%), cotrimoxazol (80%), imipenem (100%) and meropenem (100%). **Conclusion:** The Gram-negative bacteria were the main isolated agents. In general, meropenem, cefotaxime, linezolid and tigecycline showed greater sensitivity for the tested agents.

KEY-WORDS – Leg ulcer; Anti-bacterial agents; Drug resistance; *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus mirabilis*; *Staphylococcus aureus*.

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

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém, EPE

Av. Bernardo Santareno

2005-177 Santarém

Portugal

Tel.: +351 963115200

Email: tavares.ermelindo@gmail.com

INTRODUÇÃO

Á úlcera de perna crónica (UPC) é um motivo frequente de consulta e internamento em dermatologia. Trata-se de um importante problema de saúde pública mundial por inúmeras razões, nomeadamente elevada morbilidade, isolamento social, custos exorbitantes para o doente e sistemas de saúde, e resistências bacterianas, sendo esta última, em termos globais, associada ao uso indiscriminado de antibióticos no ambulatório e meio hospitalar.

A maior parte das UPC contêm microrganismos de número e tipo variado, sem que isso afete o processo de cicatrização. No entanto, estima-se que até metade

das lesões pode sofrer sobre-infeção bacteriana que, em termos clínicos, manifesta-se por infeção localizada (superficial) e/ou sistémica (profunda). Na primeira são frequentemente constatados aparecimento ou aumento da intensidade da dor, tecido de granulação friável, alteração do exsudado (cor, cheiro e volume), inflamação e/ou alargamento dos bordos e atraso da cicatrização. Da segunda fazem parte as dermo-hipodermite agudas bacterianas (celulite e erisipela) e a septicemia^{1,2}.

O exame bacteriológico de exsudado e a antibio-terapia sistémica não devem constituir prática corrente nos doentes com UPC, estando reservadas apenas para os casos de infeção localizada sem resposta ao tratamento com antissépticos locais simples (solução de

Dakin®) ou de libertação lenta e prolongada (apósitos contendo prata), e/ou envolvimento sistémico. Desta forma, o antimicrobiano deve ser prescrito de acordo com o antibiograma, por 8-14 dias, estando contra-indicados antibióticos tópicos¹.

A finalidade deste trabalho foi caracterizar a população bacteriana presente nos exsudados de UPC e o respetivo perfil de sensibilidade antibiótica em doentes internados no nosso serviço entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2011 (5 anos) e comparar os resultados com os obtidos em estudos nacionais e internacionais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuado um estudo retrospectivo e descritivo onde foram incluídos apenas doentes com UPC associadas a sinais de infeção localizada e/ou sistémica. Foram revistos os processos clínicos e estudadas as variáveis idade, sexo, etiologia e localização da UPC, estirpes bacterianas isoladas e o padrão de sensibilidade antibiótica.

Os exsudados foram colhidos com zaragatoa estéril após lavagem das feridas com solução salina a 0.9%. Seguiu-se o processamento laboratorial das amostras que compreendeu três etapas subsequentes: primeira, cultura nos meios gelose sangue, MacConkey e gelose chocolate, seguida de incubação em aerobiose (gelose sangue, meio de MacConkey) e microaerobiose (gelose chocolate), a 37°C, durante 48-72h; segunda, identificação das espécies de acordo com as suas características macroscópicas (morfologia das colónias), microscópicas (coloração Gram) e bioquímicas (testes enzimáticos executados pelo sistema semi-automático Vitek 2® Compact; e por fim, o antibiograma recorrendo ao sistema semi-automático Vitek 2® Compact ou ao método de disco-difusão em placa de Kirby-Bauer.

Os grupos de antibióticos testados foram as penicilinas e associação (piperacilina, piperacilina/tazobactam, ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, oxacilina), as cefalosporinas (ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima, cefoxitina, ceftriaxone), os monobactams (aztreonam), as quinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), os macrólidos (eritromicina), os aminoglicosídeos (gentamicina, ampicacina), os glicopeptídeos (vancomicina), os carbapenemes (imipenem, meropenem) as sulfonamidas e associação (cotrimoxazol), o ácido fusídico, a rifampicina, a clindamicina, a linezolida e a tigeciclina.

RESULTADOS

1. Úlceras crónicas de perna (Tabela 1)

Foram avaliados 89 UPC presentes em 74 doentes, 23 (31%) do sexo masculino e 51 (69%) do feminino, com idade média total de 70.5 anos (mínimo de 41 e máximo de 91 anos). Setenta e uma (79.8%) lesões localizavam-se no terço inferior da perna, sendo a área peri-maleolar interna e/ou externa a localização mais comum. A maior parte dos doentes (79.7%) tinha envolvimento unilateral. Nos casos referidos, a evolução média das feridas foi de 29 meses. Oitenta e cinco (95.5%) úlceras eram de etiologia venosa. Em termos clínicos, a UPC esteve associada a sinais de infeção localizada em 94.6% dos internados.

Tabela 1 - Caracterização clínica das úlceras de perna crónicas. *Erisipela (n=1); celulite (n=3)

CARACTERÍSTICAS	(N) %
Localização anatómica <ul style="list-style-type: none">• 1/3 inferior• 1/3 médio + 1/3 inferior• Não referida	71 (79.8) 2 (2.2) 16 (18)
Lateralidade <ul style="list-style-type: none">• Unilateral• Bilateral	59 (79.7) 15 (20.3)
Evolução <ul style="list-style-type: none">• Não referida• Mínima – 2 semanas• Máxima – 20 anos• Média – 29 meses	66 (74.2) - - -
Etiologia <ul style="list-style-type: none">• Venosa• Mista (arterial e venosa)• Pós-erisipela• Pós-criocirurgia	85 (95.5) 2 (2.3) 1 (1.1) 1 (1.1)
Quadro clínico <ul style="list-style-type: none">• Infeção localizada• Infeção localizada + Sistémica*	70 (94.6) 4 (5.4)

2. Exame bacteriológico de exsudado

Foram enviadas ao laboratório de microbiologia 78 amostras. O exame bacteriológico foi negativo em seis (7.7%) casos e positivo em 72 (92.3%). A flora foi polimicrobiana (isolamento de *Citrobacter koseri* e *Aeromonas hydrophila*) em um (1.4%) exsudado e monomicrobiana em 71 (98.6%). Foram isolados 13 espécies, sendo 12 (92.3%) Gram negativas e 1 (7.9%) Gram positiva. As quatro principais estirpes encontradas foram a *Pseudomonas aeruginosa* (n=34; 47.2%), o *Proteus mirabilis* (n=11; 15.3%), o *Staphylococcus aureus* (n=10; 13.9%), a única bactéria Gram positiva, e o *Enterobacter cloacae* (n=5; 6.9%) (Fig. 1).

Artigo Original

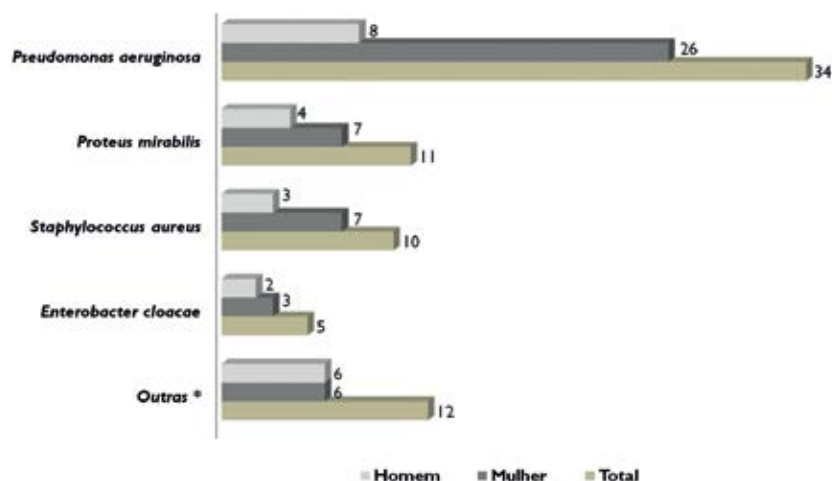


Fig. 1 - Espécies isoladas.

**Escherichia coli* (n=2); *Klebsiella pneumoniae* (n=2); *Morganella morganii* (n=2); *Providentia stuartii* (n=1); *Citrobacter Koseri* (n=1); *Enterobacter faecalis* (n=1); *Aeromonas hydrophila* (n=1); *Serratia marcescens* (n=1); *Klebsiella oxytoca* (n=1).

3. Perfil de sensibilidade antibiótica

Pseudomonas aeruginosa (Tabela 2)

Foi sempre sensível ao meropenem. Sensibilidade superior a 90% foi constatada para a piperacilina/tazobactam (92%), ceftazidima (90.6%), aztreonam (90.5%), amicacina (96.3%) e imipenem (96.7%). Todas as estirpes eram resistentes ao cotrimoxazol e 46.7% à ciprofloxacina. No geral constataram-se 13 (32.8%)

Pseudomonas aeruginosa multirresistentes, isto é, com resistência comprovada a três ou mais grupos de antibiótico. A taxa de resistência global durante os 5 anos foi de 20%.

Proteus mirabilis (Tabela 3)

Foi sempre sensível à ceftazidima, cefotaxima e meropenem. Taxa de resistência superior a 50% foi

Tabela 2 - *Pseudomonas aeruginosa* – Perfil de sensibilidade antibiótica

ANTIBIÓTICO		ANTIBIOGRAMA		TOTAL TESTADO
Grupo	Fármacos testados	Sensível n (%)	Resistente n (%)	
Penicilinas e associação	Piperacilina	21 (87.5)	3 (12.5)	24
	Piperacilina + Tazobactam	23 (92)	2 (8)	25
	Amoxicilina + Ácido clavulânico	-	-	-
	Ampicilina	-	-	-
Cefalosporinas	Ceftazidima	29 (90.6)	3 (9.4)	32
	Cefotaxima	-	-	-
	Ceftriaxone	-	-	-
	Cefoxitina	-	-	-
	Cefuroxima	-	-	-
Monobactamos	Aztreonam	19 (90.5)	2 (9.5)	21
Aminoglicosídeos	Amicacina	26 (96.3)	1 (3.7)	27
	Gentamicina	26 (89.7)	3 (10.3)	29
Quinolonas	Ciprofloxacina	16 (53.3)	14 (46.7)	30
	Levofloxacina	-	-	-
Carbapenemes	Imipenem	29 (96.7)	1 (3.3)	30
	Meropenem	21 (100)	0	21
Sulfonamidas e associação	Cotrimoxazol	0	33 (100)	33

observada com a ampicilina (72.7%) e ciprofloxacina (77.8%). Duas bactérias foram resistentes à piperacilina/tazobactam, amoxicilina/ácido clavulânico, cefoxitina, cefuroxima, gentamicina e tobramicina e apenas uma ao imipenem. No geral sete (63.6%) *Proteus mirabilis* eram multirresistentes. A taxa de resistência global (5 anos) foi de 33%.

Staphylococcus aureus (Tabela 4)

Das 10 estirpes isoladas, sete (70%) eram *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes (MRSA). A sensibilidade foi de 100% para os carbapenemes (imipenem, meropenem), linezolida e tigeciclina. Quase metade era resistente à gentamicina. Resistência igual ou superior a 50% foi detetada na ciprofloxacina (88.9%),

Tabela 3 - *Proteus mirabilis* – Perfil de sensibilidade antibiótica

ANTIBIÓTICO		ANTIBIOGRAMA		TOTAL TESTADO
Grupo	Fármacos testados	Sensível n (%)	Resistente n (%)	
Penicilinas e associação	Piperacilina	-	-	-
	Piperacilina + Tazobactam	6 (75)	2 (25)	8
	Amoxicilina + Ácido clavulânico	7 (77.8)	2 (22.2)	9
	Ampicilina	3 (27.3)	8 (72.7)	11
Cefalosporinas	Ceftazidima	9 (100)	0	9
	Cefotaxima	10 (100)	0	10
	Ceftriaxone	-	-	-
	Cefoxitina	3 (60)	2 (40)	5
	Cefuroxima	7 (77.8)	2 (22.2)	9
Monobactamos	Aztreonam	-	-	-
Aminoglicosídeos	Amicacina	8 (72.7)	3 (27.3)	11
	Gentamicina	4 (66.7)	2 (33.3)	6
Quinolonas	Ciprofloxacina	2 (22.2)	7 (77.8)	9
	Levofloxacina	-	-	-
Carbapenemes	Imipenem	3 (75)	1 (25)	4
	Meropenem	10 (100)	0	10
Sulfonamidas e associação	Cotrimoxazol	4 (36.4)	7 (73.6)	11

Tabela 4 - *Staphylococcus aureus* – Perfil de sensibilidade antibiótica

ANTIBIÓTICO		ANTIBIOGRAMA		TOTAL TESTADO
Grupo	Fármacos testados	Sensível n (%)	Resistente n (%)	
Penicilinas	Oxacilina	3 (30)	7 (70)	10
Monobactamos	Aztreonam	-	-	-
Aminoglicosídeos	Amicacina	-	-	-
	Gentamicina	5 (55.6)	4 (44.4)	9
Quinolonas	Ciprofloxacina	1 (11.1)	8 (88.9)	9
	Levofloxacina	2 (25)	6 (75)	8
Carbapenemes	Imipenem	10 (100)	0	10
	Meropenem	10 (100)	0	10
Sulfonamidas e associação	Cotrimoxazol	8 (80)	2 (20)	10
Glicopeptídeos	Vancomicina	8 (80)	2 (20)	10
Macrólidos	Eritromicina	2 (22.2)	7 (77.8)	9
Outros	Ácido fusídico	9 (90)	1 (10)	10
	Rifampicina	4 (50)	4 (50)	8
	Clindamicina	2 (22.2)	7 (77.8)	9
	Linezolida	9 (100)	0	9
	Tigeciclina	9 (100)	0	9

Artigo Original

levofloxacina (75%), eritromicina (77.8%), rifampicina (50%) e clindamicina (77.8%). Observaram-se apenas duas estirpes resistentes ao cotrimoxazol e uma ao ácido fusídico, todas meticilino-sensíveis. Todos os patógenos multirresistentes eram igualmente MRSA. A taxa de resistência global (5 anos) foi de 38.4%.

Enterobacter cloacae (Tabela 5)

Foi sempre sensível aos aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), carbapenemes (imipenem, meropenem) e à ciprofloxacina. A ampicilina apresentou a mais elevada taxa de resistência (60%), seguida de cefoxitina (40%). Uma estirpe era resistente à piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefotaxima e cotrimoxazol. Apenas um *Enterobacter cloacae* era multirresistente. A taxa de resistência global (5 anos) foi de 17.6%.

Outras bactérias

As duas *Escherichia coli* apresentaram resistência à piperacilina/tazobactam, gentamicina e ciprofloxacina e as duas *Klebsiella pneumoniae* apenas à ampicilina. Das *Morganella morganii* (n=2), uma foi sensível a todas as classes de antibióticos testadas e a outra foi resistente ao cotrimoxazol, gentamicina, ampicilina e amoxicilina/ácido clavulânico. A *Providentia stuartii* (n=1) revelou-se resistente apenas à ampicilina e amoxicilina/ácido clavulânico, o *Citrobacter Koseri* (n=1) à ampicilina, o *Enterobacter faecalis* (n=1) à ampicilina

e rifampicina, a *Aeromonas hydrophila* (n=1) à piperacilina, gentamicina, ciprofloxacina e cotrimoxazol, a *Serratia marcescens* (n=1) a nenhum, e a *Klebsiella oxytoca* (n=1) à ampicilina e ciprofloxacina.

DISCUSSÃO

A insuficiência venosa crônica é, segundo vários autores^{3,4}, a causa mais frequente de ulceração dos membros inferiores, dado também constatado neste estudo. Tal facto justifica o predomínio da UPC no sexo feminino, onde esta patologia é mais comum, e das lesões no terço inferior da perna, particularmente na área maleolar e/ou peri-maleolar. Na UCP, embora se constatem ausência de barreira cutânea e dos seus mecanismos físicos, químicos e imunológicos de prevenção da invasão bacteriana, a infeção profunda é, ao contrário da localizada, uma complicação pouco frequente. Nesta revisão, apenas dois doentes apresentaram sinais de infeção profunda.

Contrariamente ao observado nesta série, vários autores demonstraram o predomínio de uma flora polimicrobiana nas UPC⁵⁻⁸. Inúmeros estudos prospetivos e retrospectivos revelaram que o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus coagulase-negativo* são os agentes mais frequentemente isolados, sendo a *Pseudomonas aeruginosa*, a mais observada nesta revisão,

Tabela 5 - *Staphylococcus aureus* – Perfil de sensibilidade antibiótica

ANTIBIÓTICO		ANTIBIOGRAMA		TOTAL TESTADO
Grupo	Fármacos testados	Sensível n (%)	Resistente n (%)	
Penicilinas e associação	Piperacilina	-	-	-
	Piperacilina + Tazobactam	4 (80)	1 (20)	5
	Amoxicilina + Ácido clavulânico	-	-	-
	Ampicilina	2 (40)	3 (60)	5
Cefalosporinas	Ceftazidima	4 (80)	1 (20)	5
	Cefotaxima	4 (80)	1 (20)	5
	Ceftriaxone	-	-	-
	Cefoxitina	3 (60)	2 (40)	5
	Cefuroxima	2	1	3
Monobactams	Aztreonam	1	1	2
Aminoglicosídeos	Amicacina	3 (100)	0	3
	Gentamicina	5 (100)	0	5
Quinolonas	Ciprofloxacina	5 (100)	0	5
	Levofloxacina	-	-	-
Carbapenemes	Imipenem	5 (100)	0	5
	Meropenem	4 (100)	0	4
Sulfonamidas e associação	Cotrimoxazol	4 (80)	1 (20)	5

mencionada em 7-33% das lesões⁹⁻¹¹. Para além destas, a *Escherichia coli*, o *Enterobacter cloacae* e as espécies de *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Proteus* também são isoladas num número considerável de úlceras¹²⁻¹⁵. De forma idêntica, a maior parte destas bactérias foi também encontrada nos doentes presentes neste estudo.

Nesta revisão constataram-se, em todas as bactérias, taxas de sensibilidade acima dos 90% para os antibióticos de utilização predominantemente hospitalar, como é o caso dos carbapenemes e piperacilina/tazobactam na *Pseudomonas aeruginosa*; meropenem, ceftazidima e cefoxitina no *Proteus mirabilis*; carbapenemes, linezolida e tigeciclina no *Staphylococcus aureus*; e aminoglicosídeos e carbapenemes no *Enterobacter cloacae*. Embora se verifique elevada heterogeneidade nos grupos de antibióticos testados, a comparação dos resultados com os obtidos em estudos onde a *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente prevalente revelou, de forma concordante, maior sensibilidade aos carbapenemes^{6,7}, aminoglicosídeos^{5,7} e ceftazidima^{6,7}, e maior resistência à ciprofloxacina^{5,6}.

A prescrição inapropriada de antimicrobianos de largo espectro (ciprofloxacina, amoxicilina/ácido clavulânico, cotrimoxazol, clindamicina, entre outros) é uma prática bastante comum no ambulatório e, indubitavelmente tem contribuído para o aumento de estirpes multirresistentes¹⁶. A maior parte dos doentes incluídos nesta série tinha sido submetida a vários ciclos de antibioterapia antes do internamento. Desta forma, justificam-se as elevadas taxas de resistência aos fármacos prescritos frequentemente em meio extra-hospitalar, como é caso da ciprofloxacina na *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*, da clindamicina neste último, e do cotrimoxazol na *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*.

Desde o seu aparecimento, os antissépticos de libertação lenta e prolongada (por exemplo: apósitos contendo prata) ganharam grande protagonismo no tratamento das UPC, isoladamente ou associados a antibioterapia sistémica. O receio da citotoxicidade induzida pelos antissépticos clássicos (por exemplo: solução de Dakin®) resultou na diminuição da sua utilização em vários centros. Porém, dois estudos não comprovaram o efeito nefasto de vários antissépticos no processo de cicatrização de feridas^{17,18} e outro demonstrou a sua eficácia na redução da colonização bacteriana¹⁸. Desta forma, ambas representam excelentes coadjuvantes da antibioterapia no tratamento das UPC sobre-infectadas, sendo os agentes clássicos uma alternativa eficaz em caso de indisponibilidade de materiais contendo prata.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a elevada prevalência de bactérias multirresistentes desaconselha a instituição de antibioterapia sistémica antes do resultado da cultura de exsudado e respetivo antibiograma em doentes portadores de UPC com sinais de infeção localizada e/ou sistémica. Por outro lado, caso seja necessário ou urgente, a antibioterapia empírica deve ser direcionada contra o patógeno mais comum, isto é, a *Pseudomonas aeruginosa*. Para tal, em ordem crescente de eficácia, a piperacilina/tazobactam, a ceftazidima, o imipenem e o meropenem seriam os fármacos mais adequados.

Agradecimentos

Os autores agradecem às equipas de enfermagem do departamento cirúrgico e da consulta externa de Dermatologia e Venereologia e às técnicas do laboratório de microbiologia.

REFERÊNCIAS

1. Pina E, Furtado K, Albino AP. Boas práticas no tratamento e prevenção das úlceras de perna de origem venosa. GAIFF; 2007:1-59.
2. Taiwo SS, Okeshina AB, Onile BA. *In-vitro* antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates from wound infections in University of Ilorin Teaching Hospital. Afr J Clin Exp Microbiol. 2002; 3(1):6-10.
3. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology - a cross sectional population study. J Vasc Surg. 1991; 14(4):557-64.
4. Baker SR, Stacey MC, Singh G, Hoskin SE, Thompson PJ. Aetiology of chronic leg ulcers. Eur J Vasc Surg. 1992; 6(3):245-51.
5. Fadeyi A, Adigun IA, Rahman GA. Bacteriological pattern of wound swab isolates in patients with chronic leg ulcer. Int J Health Res. 2008; 1(4):183-8.
6. Fernandes LF, Pimenta FC, Fernandes FF. Isolation and susceptibility profile of bacteria in diabetic foot and venous stasis ulcer of patients admitted to the emergency room of the main university hospital in the state of Goiás, Brazil. J Vasc Bras. 2007; 6(3):211-7.
7. Pereira MA, Baudier T, Mota A, Cotta F, Fonseca C, Azevedo F. População bacteriana e resistência aos antimicrobianos em úlceras de perna crônicas – Evolução numa década. Trab Soc Port Dermatol Venereol. 2007; 65(4):487-93.

Artigo Original

8. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(2):143-9.
9. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds.* 1999; 11:72-8.
10. Hansson C, Hoborn J, Möller A, Swanbeck G. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75(1):24-30.
11. Schmidt K, Debus ES, St Jessberger, Ziegler U, Thiede A. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa.* 2000; 29(1):62-70.
12. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Infection in superficial diabetic foot ulcers. *Clin Infect Dis.* 1997; 25 Suppl 2:S184-5.
13. Kontiainen S, Rinne E. Bacteria in ulcera crurum. *Acta Derm Venereol.* 1988; 68(3):240-4.
14. Hansson C, Hoborn J, Möller A, Swanbeck G. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75(1):24-30.
15. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroyd K. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2002; 19(12):1032-4.
16. Valencia IC, Kirsner RS, Kerdel FA. Microbiologic evaluation of skin wounds: alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(6):845-9.
17. Bennett LL, Rosenblum RS, Perlov C, Davidson JM, Barton RM, Nanney LB. An in vivo comparison of topical agents on wound repair. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(3):675-87.
18. Niedner R. Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents. *Dermatology.* 1997; 195 Suppl 2:89-92.
19. Pereira MA, Baudier T, Mota A, Cotta F, Fonseca C. Estudo da influência da desinfeção com hipoclorito de sódio a 0.5% nas populações bacterianas das úlceras de perna crónicas. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2005; 63(4):527-36.

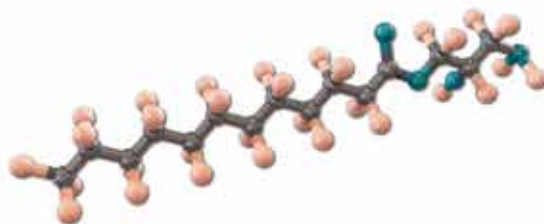
EAU THERMALE Avène

Peles oleosas
de tendência acneica

Cleanance

Uma resposta inovadora para
a hiperseborreia

ACÇÃO SEBORREGULADORA
Laurato de glicerilo*



Inibição da 5 α -reductase
Regulação fisiológica do P.acnes

*Patente Pierre Fabre



Avène, a Estação termal das peles sensíveis

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS



www.eau-thermale-avene.com/pt
www.clubdermaweb.com


Pierre Fabre

Imperfeições severas
Marcas residuais



(1) Ingham E. et al. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin microorganisms to modulate keratinocyte interleukin-1 α production in vitro. *Dermatology* 1998.

(2) Jávorka M. et al. The new urocythraminase (A/RC 11) inhibits P. Acnes-induced inflammation in keratinocytes. *Poster of ESDR Congress, Helsinki 2010*.

EAU THERMALE Avène

O cuidado completo das
peles acneicas com imperfeições

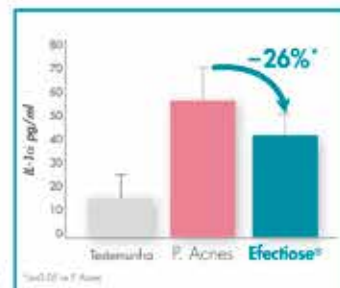
TriAcnéal

A Efectiose®* ingrediente activo patentado pela Pierre Fabre, limita o afluxo de Interleukina 1 α , particularmente implicada no surgimento de anomalias severas(1).

O Retinaldeído, regula a queratinização, pela sua actividade retinóide.

A sua eficácia foi clinicamente demonstrada em associação com o ácido glicólico, em indivíduos com pele de tendência acneica.

A Água termal d'Avène proporciona uma acção calmante e dessensibilizante.



Avaliação *in vitro* da libertação de IL-1 α (2)

*Patente Pierre Fabre

www.eau-thermale-avene.com/pt
www.clubdermaweb.com


Pierre Fabre

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

CRIOCIRURGIA NO TRATAMENTO DE CANCRO CUTÂNEO NÃO-MELANOMA PALPEBRAL E PERIOCULAR – ANÁLISE RETROSPETIVA DE 78 CASOS

Ermelindo Tavares¹, J.C. Almeida Gonçalves², João Aranha³

¹Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém

²Dermatologista, President Honorário da Sociedade Internacional de Criocirurgia, Ex Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital Distrital de Santarém/Dermatologist, Honorary President of the International Society of Cryosurgery, Former Director of the Department of Dermatology and Venereology, District Hospital of Santarém,

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia// Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém

RESUMO – Introdução: A criocirurgia é um método seguro e eficaz no tratamento do cancro cutâneo não-melanoma das pálpebras e áreas perioculares, com uma taxa de cura aos 5 anos superior a 95%. **Objetivo:** Caracterização retrospectiva dos casos de cancro cutâneo não-melanoma palpebrais e perioculares diagnosticados e tratados com a criocirurgia no nosso Serviço, entre 1988 e 2004. **Material e Métodos:** Revisão dos processos clínicos e análise estatística das seguintes variáveis: idade, sexo, profissão, fototipo, características do tumor, modalidades de tratamento, resultados estéticos e funcionais e seguimento. **Resultados:** Foram tratados 78 neoplasias malignas primárias, em 78 pacientes, sendo 30 homens e 48 mulheres, com idade média de 75,5 anos. Setenta e seis dos tumores (97,4%) eram carcinoma de basocelular e dois (2,6%) carcinomas espinocelular. Mais de metade dos tumores localizava-se no canto interno do olho. A Criocirurgia fracionada foi usada em 52 casos (66,7%), a criocirurgia convencional em 17 (21,8%) e a criocirurgia segmentada em nove (11,5%). A média de seguimento foi de 5 anos, tendo ocorrido com duas recidivas locais. Não houve complicações funcionais e os resultados estéticos foram excelentes. A taxa de cura global foi de 97,4%. **Conclusões:** A criocirurgia fracionada foi o procedimento mais utilizado. Obtivemos excelentes resultados estéticos e funcionais e uma taxa de cura aos 5 anos de 97% cinco anos.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias das pálpebras; Criocirurgia; Carcinoma basocelular; Carcinoma espinocelular.

CRYOSURGERY IN THE TREATMENT OF NON-MELANOMA SKIN CANCER OF THE EYELID AND PERIOCULAR AREA - RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 78 CASES

ABSTRACT – Introduction: Cryosurgery is a safe and effective treatment modality for non-melanoma skin cancers of the eyelids and periocular area, with a reported 5-year overall cure rate above 95%. **Aim:** Retrospective characterization of patients with non-melanoma skin cancer of eyelids and periocular regions diagnosed and treated with cryosurgery at our Department, between 1988 and 2004. **Material and Methods:** Review of the clinical records and statistical analysis of the following variables: age, sex, occupation, skin type, tumour characteristics, treatment modalities, aesthetic and functional outcomes and follow-up. **Results:** We treated 78 primary malignant neoplasms, in 78 Caucasian patients, 30 men and 48 women with a mean age of 75.5 years. Seventy-six of the seventy-eight tumours (97.4%) were nodular basal cell carcinoma (BCCs) and two were (2.6%) squamous cell carcinomas. More than half of the tumours were located in the inner canthus. Fractional cryosurgery was used in 52 cases (66.7%), conventional cryosurgery in 17 (21.8%) and segmental cryosurgery in nine (11.5%). The mean follow-up was 5 years with two relapses observed. There were

Artigo Original

no functional complications and the cosmetic results were excellent. The overall cure rate was of 97.4%. **Conclusions:** Fractional cryosurgery was the most used procedure. We achieved excellent functional and aesthetic results and a 97% five-year cure rate.

KEY-WORDS – Eyelid neoplasms; Cryosurgery; Carcinoma, Basal cell; Carcinoma, Squamous cell; Skin neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém, EPE

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém

Portugal

Tel.: +351 963115200

Email: tavares.ermelindo@gmail.com

INTRODUCTION

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common non-melanoma epithelial skin cancer of the eyelids and periocular area, accounting for 80-95% of all cases¹. Fair skin and chronic sun exposure appear to be the most important risk factors¹. The mainly affected regions are the inner canthus and lower eyelid^{1,2}. Squamous cell carcinoma (SCC) represents approximately 5% of eyelid tumours, located on the lower eyelid, but also the upper eyelid and outer canthus and mainly affecting fair skinned elderly individuals with chronic ultraviolet exposure¹.

The value of cryosurgery in the treatment of small (up to 1.0 cm) non-melanoma skin cancer of the eyelids and periocular region (BCC and SCC) is well established (according to its reported high overall cure rate and magnificent aesthetical and functional outcomes)³⁻⁵, its effectiveness depending, in large part, on the cryosurgeon's degree of experience. Poor cosmetic and functional results in lesions larger than 1.0cm resulted in the abandonment of cryosurgery as first therapeutic option by some cryosurgeons³. However, this situation was reversed with the introduction of specialized

cryosurgical techniques, such as Zacarian's segmental cryosurgery⁶ and Gonçalves's fractional cryosurgery³.

The aim of this study was to report the experience of our Department in the treatment of non-melanoma skin cancer of the eyelids and periocular region by cryosurgery.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Data were obtained after review of the clinical records of patients with skin cancer of the eyelids and periocular region, confirmed by histological examination and treated by cryosurgery at our Department, between the 1 January 1988 and the 31 December 2004. All patients who had discontinued the 5-year follow-up visits were contacted by telephone to ascertain and verify their recurrence-free status.

The parameters studied were: patient's age and sex, risk factors (occupation and skin type), tumour characteristics, treatment modalities, cosmetic (hypertrophic scar, milia, hypopigmentation and depigmentation) and functional (ectropion, entropion) results and follow-up. Tumour features included location (inner canthus, outer

canthus, lower eyelid and upper eyelid), size (longest axis), duration (since the probable onset of symptoms to date of presentation), clinical type (nodular and nodulo-ulcerated) and staging. We used the TNM (American Joint Committee on Cancer)⁷ and the Thomas B. Fitzpatrick classifications, respectively, for staging and skin types.

Exclusion criteria were: invasion of adjacent structures (muscles, fat and bones of the orbit); morpheiform BCCs; recurrent tumours; SCCs larger than 1.0cm in diameter; and adnexal cancers. A total of 78 patients were identified and included in this retrospective study.

Surgical modalities

The treatment modalities (Figs. 1 and 2) used were:

1. Conventional cryosurgery (CC): a simple technique, based on two freeze-thaw cycles which was used in the treatment of BCCs and SCCs with diameter equal to or smaller than 1.0cm.
2. Segmental cryosurgery (SC)⁶: a technique developed for tumours that, due to their large size, cannot be treated in a single session. The lesion is segmented and each area is treated in successive sessions 3-4 weeks apart, using two freeze-thaw cycles, with a safety margin. With SC, freezing

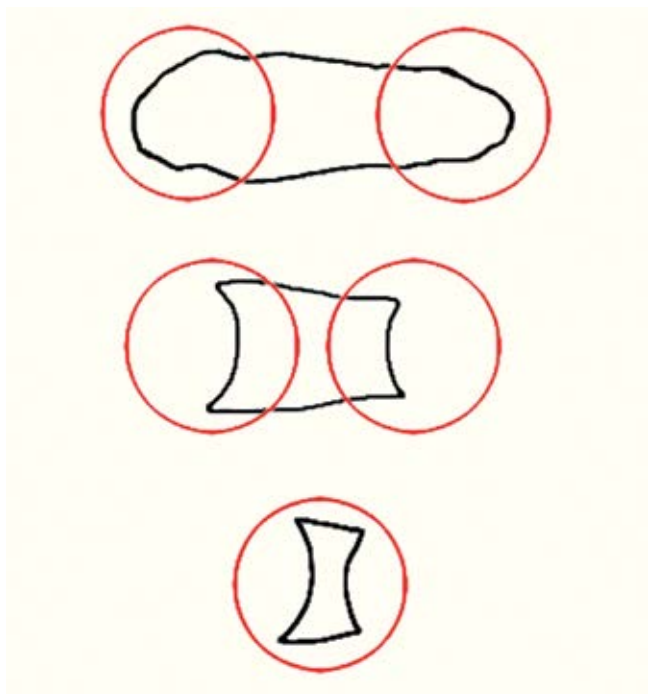


Fig 1 - Segmental cryosurgery. The technique starts at the periphery of the tumour and advances toward the center (centripetally).

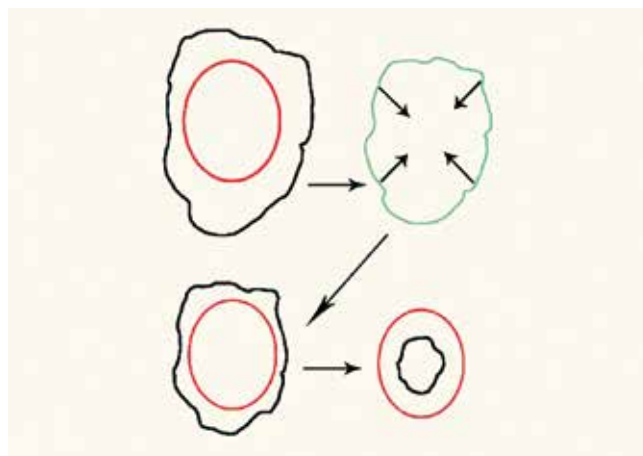


Fig 2 - Fractional cryosurgery. The procedure begins in the center of the carcinoma and advances centrifugally outwards.

always starts at the periphery of the tumour and advances toward its centre. While offering excellent results in elongated lesions, SC has limited application in rounded carcinomas located in the periocular region.

3. Fractional cryosurgery (FC)³ is an innovative technique, in which the main purpose is to reduce the tumour area until it reaches a size that allows its complete eradication without risk of retraction or deforming scar. Therefore, FC is indicated for round carcinomas larger than 1.0cm in diameter adjacent to important physiognomic structures, such as the periocular area. Particularly for tumours located in the periocular region, during the first cryosurgical session only the centre is frozen. One month later, the size of the tumour is reduced. If it still measures more than 1.0cm the procedure is repeated.

For thin eyelid tumours, the first treatment consists of only one freeze-thaw cycle; for thick eyelid tumours, two cycles are carried out. Over the following 3-4 weeks, the resulting ulceration has healed and the remaining lesion has reduced in diameter or in thickness. If the newly obtained size indicates no risk of retraction, the second session is performed with a safety margin. If not, the first procedure is repeated, as many times as necessary until achieving a diameter (smaller than 1.0cm) that allows complete freezing without danger of retraction or deforming scar.

Neoplasms measuring approximately 1.0 cm often appear clinically cured one month after treatment; however, a second cryosurgical procedure is mandatory, in order to treat the safety margin.

Artigo Original

For all these procedures, the thawing time was at least double the freezing time, and the safety margin was 2-3mm around the apparent limit of the lesion. The thawing time was determined when the safety margin was achieved. Temperature monitoring with thermocouples was not executed because the large experience with the technique at our Department.

RESULTS

Between 1988 and 2004 we treated 78 primary malignant neoplasms, in 78 Caucasian patients [48 (61.5%) females and 30 (38.5%) males (a ratio of 1.6:1)]. Among men, the mean age was 68.7 years (range: 49-93 years) and 71.3 years in women (range: 50-94 years); the global mean age was 75.5 years. The highest incidence of tumours was noted between 70 and 76 years in both sexes (Fig. 3). Seventy-seven patients (98.7%) reported a history of chronic sun exposure: 74 farmers (96.1%), two construction workers (2.6%) and one driver of industrial machines (1.3%). Fifty-three (68%) were skin type 2 and 25 (32%) skin type 3.

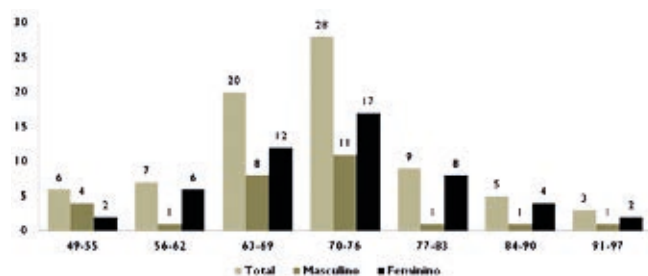


Fig. 3 - Tumour distribution according to sex and age.

Clinically, 78 tumours (97.4%) were BCCs and two (2.6%) were ulcerated SCCs. Among the former, 43 (55.1%) were nodular BCCs and 33 (42.3%)

nodulo-ulcerated BCCs. Neoplasm locations were: 43 (55.1%) in the inner canthus, four of which included part of the adjacent lateral nose, 24 (30.8%) in the lower eyelid, seven (9%) in the upper eyelid, three (3.8%) in the outer canthus and one (1.3%) involving, simultaneously, both the lower eyelid and the inner canthus. The mean duration of carcinomas on presentation was 5.1 years (with a minimum of 2 months and a maximum of 20 years); their mean diameter was 1.3cm (range: 0.3-2.5cm). In 26 cases the duration was undetermined. According to TNM classification, 67 tumours (86%) were stage I (T1N0M0), seven (9%) stage II (T2N0M0) and four (5%) unknown. Head lymph node palpation in the SCC cases was negative.

Fractional cryosurgery was the treatment modality performed in 52 BCCs (66.7%), in which the mean axis was 1.3cm (range: 0.9-2.5cm). Of the tumours that have benefited from this technique, 21 were located in the inner canthus and 22 in the lower eyelid. Conventional cryosurgery was used in 17 cases (21.8%) (12 BCC and two SCC), with a mean diameter of 0.6 cm (range: 0.3-1.0cm). The remaining nine BCCs (11.5%) [with a mean diameter of 1.8 cm (range: 1.4-2.5cm)] were treated by segmental cryosurgery (Table 1).

Five patients (6.4%) developed permanent hypopigmentation, four (5.1%) developed hypertrophic scars and three (3.8%) developed milia. In the sixty-six remaining cases, the aesthetic results were excellent; within nine to twelve months after treatment, only in a few patients was it possible to distinguish the treated area, due to very slight hypopigmentation. The skin was thin and smooth (Figs. 4-8) with no functional complications, namely ectropion or entropion.

The follow-up ranged between 5 months to 10 years (mean: 5 years) and the median follow-up time was 6.5 years. Six patients were followed for a period of less than 1 year (all of whom died of unrelated diseases), 24 between 1 and 4 years, 25 for 5 years and 23 for more than 5 years. All patients in the second group were contacted by telephone to ascertain their recurrence-free status. Four patients (5.1%) died of unrelated diseases

Table 1 - Cryosurgery modalities according to diameter, types and location of lesions

CRYOSURGERY	n	%	DIAMETER (CM)			CLINICAL TYPES	
			Maximum	Mean	Minimum	BCC	SCC
Conventional	17	21.8%	1.0	0.6	0.3	15	2
Fractional	52	66.7%	2.5	1.3	0.9	52	-
Segmental	9	11.5%	2.5	1.8	1.4	9	-

Artigo Original

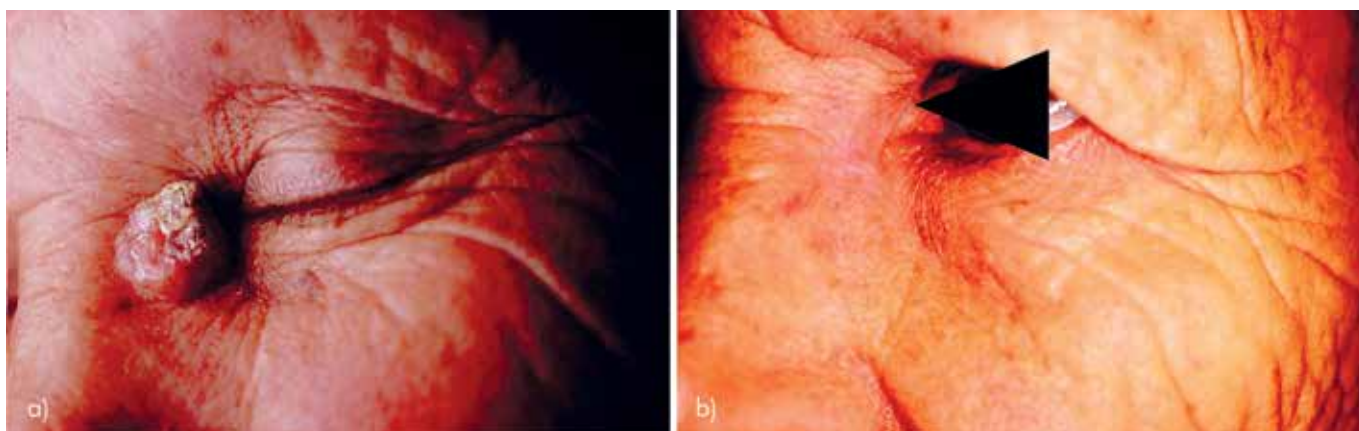


Fig 4 - Inner canthus nodular BCC (a) treated with fractional cryosurgery. The aesthetical and functional results were notable (b).

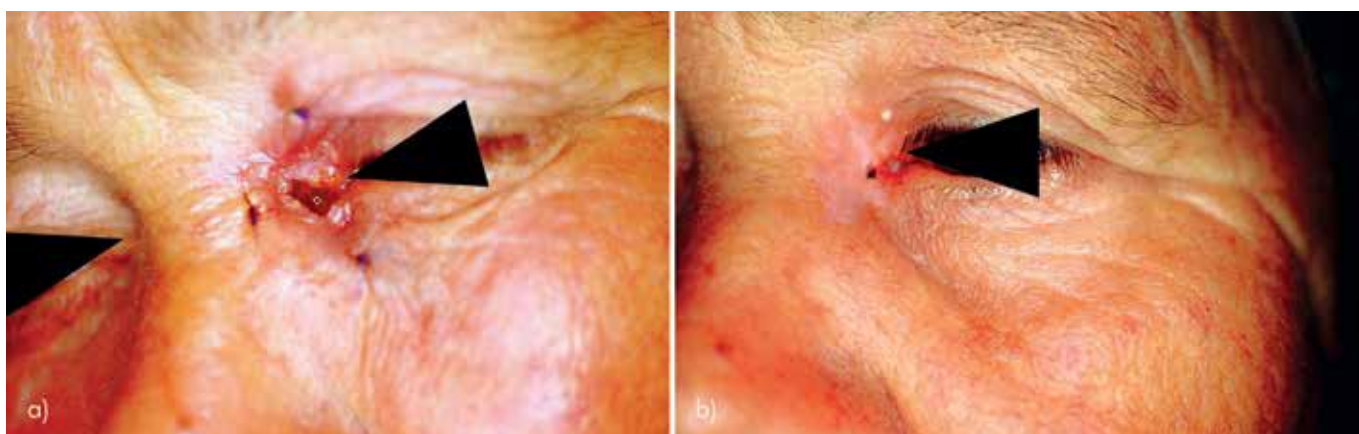


Fig 5 - Nodular-ulcerated BCC (a). Milia and slight hypopigmentation (b) were observed six months after fractional cryosurgery.

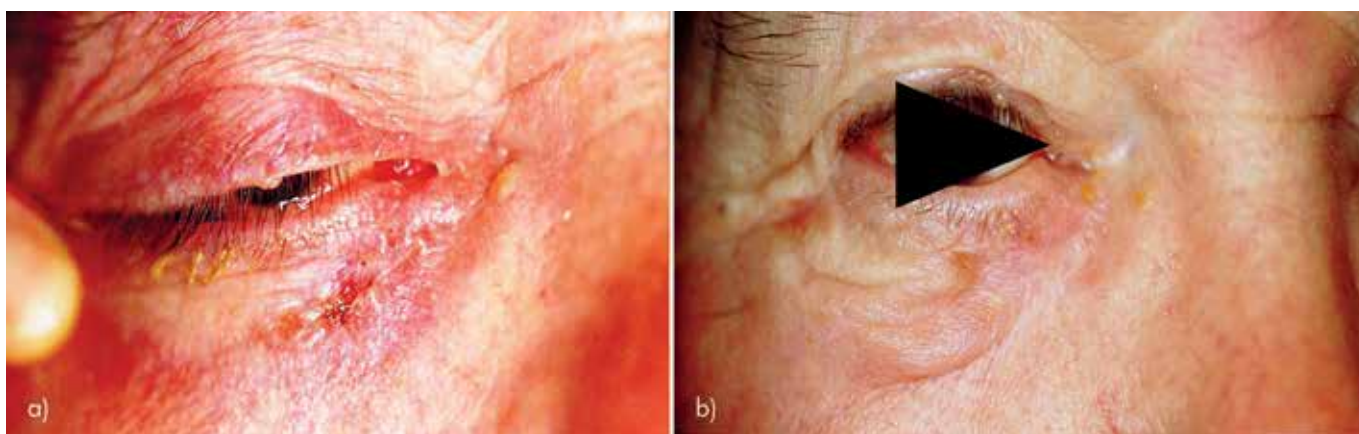


Fig 6 - Nodulo-ulcerated BCC (a). One year after segmental cryosurgery there was no lagophthalmos and the treated area was quite imperceptible (b).

Artigo Original

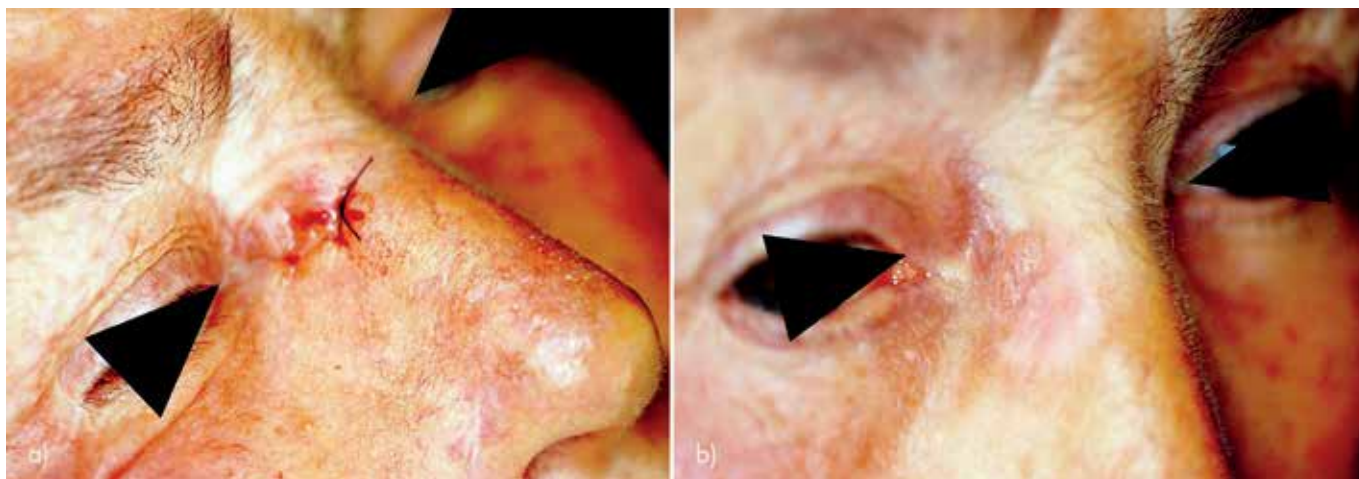


Fig. 7 - Nodular BCC evolving inner canthus and lateral wall of nose (a) treated by segmental cryosurgery with excellent results one year later (b).

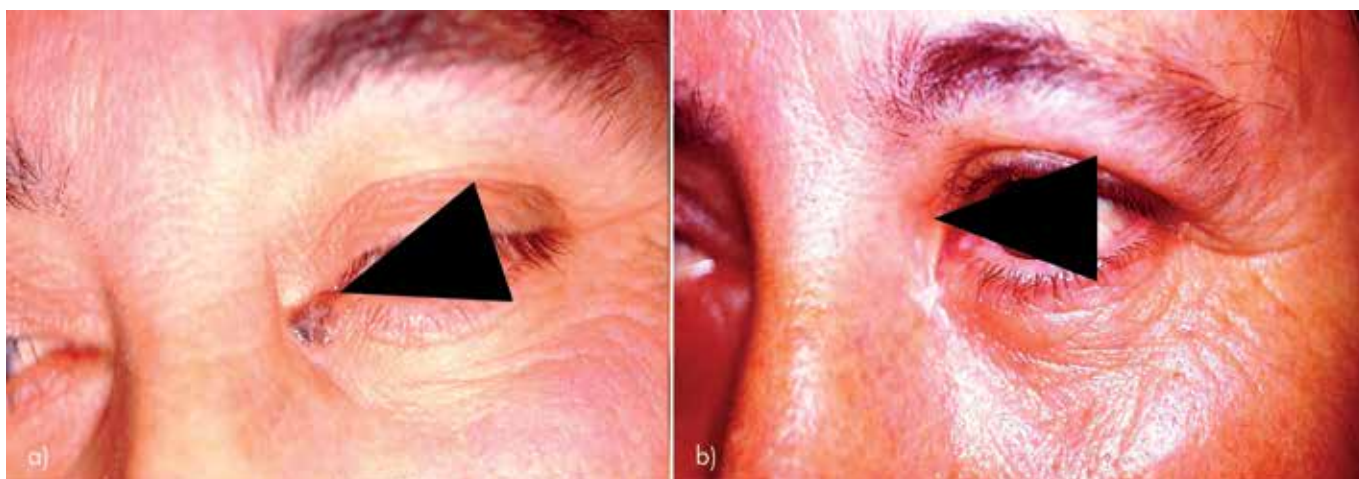


Fig. 8 - Small pigmented nodular BCC (a) in a young female. Six months after conventional cryosurgery only a slight scar was observed (b).

and up to the date of death no recurrence was documented. The remaining 20 (94.9%) reported to our department and no recurrence was observed.

There were two (2.6%) recurrences histologically confirmed. The first occurred after 2 years of follow-up and was a stage I (1.4cm) nodular BCC, treated by segmental cryosurgery. The second, who occurred after 3 years of follow-up, was a stage I (1.4cm) nodulo-ulcerated BCC, also treated by segmental cryosurgery (Table 2). Both patients were submitted to scalpel surgery, with cure and follow-up of 7 and 8 years, respectively. There were no recurrences in the conventional and fractional cryosurgery groups. The overall

recurrences and cure rates were, respectively, of 2.6% and 97.4%. There was no mortality associated with the skin cancers treated.

DISCUSSION

Our Department has vast experience in the treatment of multiple types of tumours, in various locations, with cryosurgery, with excellent results. In line with data from the relevant literature^{3,8,9}, we also found BCC to be the most common non-melanoma malignancy of the eyelids and periorcular area. Aligned with results

Table 2 - Characterization of the recurrences

	PRIMARY TUMOR				RECURRED TUMOR			
	Clinical type	Location	Stage/ Diameter (cm)	Therapeutic modality	Period of recurrence (years)	Therapeutic modality	Follow-up (years)	Evolution
1	Nodular	IC	I/1.4	Segmental	2	Classic surgery	7	Cure
2	Nodular-ulcerated	IC	I/1.4	Segmental	3	Classic surgery	8	Cure

obtained by other authors¹⁰, a female predominance in our series was also found. This may be explained by the important role played by women in agricultural activities (growing crops, raising livestock) over the centuries in the Santarém District (Portugal). The advanced mean age, chronic ultraviolet exposure and low skin types prevalence corroborate the data from relevant literature^{1,3}, as major risk factors for non-melanoma skin cancer.

Regardless of the location, the predominance of nodular BCC in our patients is consistent with data observed in other studies¹⁰. The inner canthus and lower eyelid are the most important locations reported by many authors^{2,3,11,12}, a fact also observed in our series. The mean duration of carcinomas attests to the long delay in seeking medical care.

Currently, classical excision followed by repair with one of different flaps is the option used in most centres, with excellent results and reported overall cure rates between 90.5 and 96.3%^{10,12,13}. Mohs micrographic surgery, although not performed in many surgical centres for several reasons (including the high cost and the length of the procedure), is considered by many physicians as the best surgical option, offering the highest cure rate (between 94.4 and 100%), particularly in tumours located in the inner canthus^{2,11,14}. Our overall cure rate was within these values.

Cryosurgery has many advantages over the other treatment methods^{3-5,8,15,16}: it is a cheaper and faster method; it provides better cosmetic and functional results; no risk in displacement of malignant cells and no need for interruption of anticoagulant therapy; and a very high cure rate. Additionally, cryosurgery allows greater preservation of the ocular structures and lachrymal pathway as shown by Gonçalves⁹ and experimental work performed by Liu and colleagues¹⁷.

When treating non-melanoma skin cancers of the eyelids and periocular regions larger than 1.0 cm with CC, one should not expect the excellent results reported by several authors in tumours smaller than 1.0cm; the outcome may be good in some cases, but a huge disappointment in others. Segmental and fractional

cryosurgery, two specialized techniques devised by Zaccarian⁶ and Gonçalves^{3,8}, respectively, for the treatment of tumours larger than 1.0 cm, provide excellent aesthetic and functional results. In our series, tumours up to 1.0cm in diameter (BCCs and SCCs) were treated by conventional cryosurgery. Those rounded and larger than 1.0cm in diameter, located in regions where there is an increased risk of retraction or disfiguring scars (inner canthus and lower eyelid), were treated by fractional cryosurgery. We used segmental cryosurgery for elongated lesions measuring over 1.0cm in diameter.

Our overall 2.6% recurrence rate was lower than those found in several publications on cryosurgery in the treatment of skin cancer of the eyelid and periocular area^{4,15,16}. Tuppurainen⁴ showed that the lesion size (larger than 1.0cm) is one of the major prognostic factors for local recurrence. Additionally, according to different authors^{2,11,14,15}, the inner canthus is the location with the highest relapse rate. Likewise, in our series, the two tumours that recurred were larger than 1.0 cm and located in the inner canthus. These two recurrences (2 and 3 years post-treatment) demonstrate, unequivocally, the need for regular surveillance over a period not lower than 5 years.

The low number of relapses and the absence of functional complications in our patients was a notable fact, attesting, once again, to the effectiveness of cryosurgery, particularly the specialized techniques of segmental and fractional cryosurgery, in the treatment of non-melanoma skin cancer of the eyelids and periocular areas.

REFERENCES

1. Adenis JP, Sabatier A, Robert PY. Les tumeurs des paupières des personnes âgées. *J Fr Ophtalmol*. 2006; 29(6):687-93.
2. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part II: periocular basal cell carcinoma outcome at 5-year follow-up. *Ophthalmology*. 2004;111(4):631-6.

Artigo Original

3. Gonçalves JC. Fractional cryosurgery. A new technique for basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital area. *Dermatol Surg.* 1997; 23(6):475-81.
4. Tuppurainen K. Cryotherapy for eyelid and periorbital basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. *Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995; 233 (4):205-8.
5. Fraunfelder FT, Zacarian SA, Limmer BL, Wingfield D. Cryosurgery for malignancies of the eyelid. *Ophthalmology.* 1980; 87 (6):461-5.
6. Zacarian SA. Cryosurgery for cancer of the skin. In: Zacarian SA, eds. *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders.* St. Louis: CV Mosby Co; 1985. p. 96-162.
7. American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Cancer.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1992.
8. Gonçalves JC. Fractional cryosurgery for skin cancer. *Dermatol Surg.* 2009; 11:1788-96.
9. González F, García A. Periocular basal cell carcinoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005; 80 (5):275-82.
10. Taherian K, Shekarchian M, Atkinson PL. Surgical excision of periocular basal cell carcinomas. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55:137-8.
11. Pieh S, Kuchar A, Novak P, Kunstfeld R, Nagel G, Steinkogler FJ. Long-term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(1):85-8.
12. Spraul CW, Ahr WM, Lang GK. Charakterisierung von 141 periokulären Primärbasaliomen und ihre Rezidivhäufigkeit nach chirurgischer Exzision. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000; 217(4):207-14.
13. Hamada S, Kersey T, Thaller VT. Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(8):992-4.
14. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, Kourt G, Chilov M, Sharma V, et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(2):293-7.
15. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(4):453-7.
16. Anders M, Spörl E, Krantz H, Matthäus W, Seiler T. Cryotherapy of malignant eyelid tumors. *Ophthalmologie* 1995; 92(6):787-92.
17. Liu D, Natiella J, Schaefer A, Gage A. Cryosurgical treatment of the eyelids and lachrymal drainage ducts of the Rhesus monkey: Course of injury and repair. *Arch Ophtalmol.* 1984; 102:934-9.

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *NEISSERIA GONORRHOEAE* – PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Ermelindo Tavares¹, Cândida Fernandes², Maria José Borrego³, Ana Rodrigues², Jorge Cardoso⁴

¹Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém

²Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis/STDs Clinic, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

³Coordenadora do Laboratório Nacional de Referência das Infecções Sexualmente Transmissíveis/Coordinator of the National Laboratory of Sexual Transmitted Infections, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa

⁴Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Director of the Dermatology and Venereology Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: A resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae* tem-se revelado um importante problema de saúde pública mundial, estando a levantar grandes dificuldades em termos de opções terapêuticas em alguns países. **Objectivo:** Rever o panorama (nacional e internacional) da resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*. **Material e Métodos:** Pesquisa de artigos em revistas nacionais e internacionais (estas últimas com indexação na Pubmed/Medline e redigidas em inglês). Utilizaram-se como palavras-chave: “*Neisseria gonorrhoeae* antibiotic resistance”. **Resultados:** As cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxone e cefixima), associadas ou não à azitromicina, substituíram as fluoroquinolonas como fármacos de primeira linha no tratamento da gonorreia. Os relatos de resistência às cefalosporinas são ainda relativamente escassos; contudo, o aumento da concentração inibitória mínima (CIM), traduzido pela diminuição da sensibilidade a esta classe de antibióticos, tem vindo a ser regularmente descrita. Por outro lado, a resistência à azitromicina foi relatada em vários países. Em Portugal, já foram reportados casos de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à azitromicina mas não às cefalosporinas. Porém, estirpes com diminuição da sensibilidade às cefalosporinas foram já detetadas. **Conclusão:** Novas alternativas terapêuticas são indispensáveis para o tratamento das infeções por *Neisseria gonorrhoeae*, bem como condutas adequadas por parte dos médicos e dos doentes e seus contactantes.

PALAVRAS-CHAVE – Antibióticos; Resistência antibiótica; *Neisseria gonorrhoeae*; Guideline.

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *NEISSERIA GONORRHOEAE* – PAST, PRESENT AND FUTURE

ABSTRACT – Introduction: The antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* has been considered an important public health problem worldwide, posing serious problems for its treatment in some countries. **Aims:** To overview the national and international antibiotic resistance reports on *Neisseria gonorrhoeae*. **Material and Methods:** Literature search in national and international scientific journals (the later indexed in PubMed/Medline and in English language). “*Neisseria gonorrhoeae* antibiotic resistance” were used as keywords. **Results:** Third-generation cephalosporins (ceftriaxone and cefixime), alone or combined with azithromycin, replaced fluoroquinolones as the first-line treatment for gonorrhoea. Up to now, there were just a few reports on cephalosporin resistance. However, reports of an increase of the minimum inhibitory concentration (MIC) to cephalosporins, reflected by the decreased sensitivity to this class of antibiotics, became frequent. The azithromycin resistance has been reported in several countries. In Portugal, to date, there are no described cases of cephalosporin resistance; however, azithromycin – resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates and reduced sensitivity to cephalosporins have already been described. **Conclusion:** New therapeutic agents are essential to



GEIDST

overcome antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, as well as appropriate conducts by physicians, patients and sexual contacts of the later.

KEY-WORDS – Anti-Bacterial agents; Drug resistance, bacterial; *Neisseria gonorrhoeae*; Guideline.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém, EPE

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém, Portugal

Tel.: +351 963115200

Email: tavares.ermelindo@gmail.com

INTRODUÇÃO

Neisseria gonorrhoeae (gonococo) é o agente etiológico da gonorreia. Trata-se de um diplococo móvel, aeróbio, reniforme, Gram-negativo, intracelular, que infeta estritamente o homem, sendo a sua transmissão sexual ou vertical. Mundialmente são diagnosticados cerca de 62 milhões de novos casos de infeção por ano. Em Portugal, a incidência foi estimada em 0.27 a 0.7 casos/100.000 habitantes¹⁻⁵.

A gonorreia compreende um período de incubação de dois a cinco dias. A doença genital constitui a manifestação mais comum, sendo frequente a uretrite anterior (disúria, ardor, corrimento purulento e eritema uretral) no homem e a cervicite aguda (corrimento purulento, disúria, edema e eritema do colo uterino) na mulher; contudo, a infeção pode ser assintomática (até 10%, nas uretrites; até 50%, nas cervicites). O envolvimento extragenital, quando presente, traduz-se por faringite, proctite e oftalmia gonocócicas. Pode ocorrer disseminação sanguínea (gonococcemia) que, em alguns casos, resulta na síndrome dermatose-artrite ou, raramente, em meningite ou endocardite. Nas grávidas infetadas a oftalmia *neonatorum* é uma possível complicação no recém-nascido⁴.

O diagnóstico é feito recorrendo ao exame direto

com coloração de Gram, à cultura em meio enriquecido e seletivo (i.e. Thayer-Martin, incubação durante 48h a 37°C e 5-10% de CO₂) e/ou a métodos moleculares relativamente simples como a hibridização ou mais complexos incluindo amplificação genética [i.e. PCR, tissue microarray (TMA)]. Atualmente, o tratamento da gonorreia é realizado de acordo com as *guidelines* de 2010 do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* ou de 2009 da *International Union against Sexually Transmitted Infections/World Health Organization (IUSTI/WHO)*^{4,6,7}.

O presente trabalho tem por objetivo efetuar uma revisão da bibliografia sobre resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*, com especial enfoque nos mecanismos de resistência, dados epidemiológicos (nacionais e internacionais) e opções terapêuticas atuais e futuras.

1. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS – CARACTERIZAÇÃO GERAL

1.1. Aspectos gerais

A resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae* resulta da utilização indiscriminada dos antibióticos que complica o controlo e favorece a disseminação da resistência aos mesmos. A variabilidade

fenotípica e genética, aliadas à capacidade para incorporar novo material genético no genoma (por conjugação ou transformação) são características intrínsecas que agravam os fenómenos de aquisição e difusão de mecanismos de resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*⁵.

O aumento do número de estirpes resistentes tem várias consequências, nomeadamente, o aumento dos custos de tratamento, a realização de exames laboratoriais diferenciados e dispendiosos, a necessidade de proceder a investigação epidemiológica e a maior incidência de complicações clínicas. Como resposta a este flagelo mundial, vários países desenvolveram programas de vigilância (Tabela 1)⁸.

1.2. Mecanismos e métodos de deteção de resistência

Vários fatores não microbianos favorecem o desenvolvimento de resistência aos antibióticos, nomeadamente escolha errada do tipo e dosagem do antibiótico, facilidade na aquisição de medicamentos (geralmente inadequados) sem prescrição médica, utilização de fármacos de qualidade duvidosa, não-adesão ao tratamento por parte do doente e/ou dos seus contactantes, ou estadias em países nos quais a resistência a determinados fármacos é endémica⁸.

Os mecanismos microbianos de resistência aos antibióticos são a **mutação genética** do próprio

cromossoma, cujo aparecimento e disseminação são normalmente considerados mais lentos e/ou a **aquisição genética** parcial ou total de elementos extra cromossómicos (plasmídeos), mais frequente e de disseminação mais rápida. Tais fenómenos induzem resistência ao dificultar o acesso do antibiótico à proteína-alvo (por diminuição da permeabilidade celular, aumento do efluxo transmembranar, diminuição da captação microbiana e destruição e/ou neutralização do antibiótico antes de atingir o alvo) ou por causarem uma diminuição ou mesmo perda de afinidade com a proteína-alvo (por alteração da mesma)^{5,9}.

As resistências podem ser detetadas por cultura em meios com diferentes concentrações de antibióticos e/ou por métodos não-culturais (métodos moleculares com amplificação genética), que possibilitam a identificação do gene mutado e/ou do material genético incorporado⁸.

1.3. Epidemiologia

Em termos epidemiológicos, a resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae* está dividida em três períodos: pré-quinolona, quinolona e pós-quinolona⁵.

1.3.1. Era pré-quinolona Sulfonamidas

Entre finais do século XIX e as três primeiras décadas do século XX, o protargol (composto à base de prata)

Tabela 1 - Programas de vigilância da resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*

NOME DO PROGRAMA	DATA DA CRIAÇÃO	ORGANIZAÇÃO RESPONSÁVEL	PAÍS(ES) INTEGRANTE(S)
Australian Gonococcal Surveillance Programme (AGSP)	1981	Organização Mundial da Saúde (OMS)	Austrália
Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)	1986	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Estados Unidos
Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP-LAC)	1992	OMS/Pan-American Health Organization	Países da América Latina (>35) e Caribe
Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP)	2000	UK Health Protection Agency (HPA)	Inglaterra e País de Gales
European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI)	2001 (até 2008)	Comunidade Europeia (DG SANCO)	Países da União Europeia e da Área Económica Europeia e a Noruega
European Network for STI Surveillance	2009	European Center for Diseases Control	Países da União Europeia e da Área Económica Europeia e a Noruega
Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP)	2000	OMS	Países da Ásia ocidental, América do Sul e Caribe, Sudeste Asiático, África, América latina e Europa do leste
Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme (RU-GASP)	2004	State Research Center of Dermatology and Venereology of the Russian Ministry of Health (SRCDV)	Federação Russa

DG SANCO – Directorate General for Health and Consumer Affairs

GEIDST

era o único agente disponível para o tratamento da gonorreia. A introdução da antibioterapia convencional ocorreu em 1936, com a utilização das sulfonamidas⁸. Sendo análogos do ácido para-aminobenzoico [*para-aminobenzoic acid (PABA)*], as sulfonamidas atuam por inibição competitiva da dihidropteroato sintetase (DHPS), enzima fundamental para a síntese do ácido fólico bacteriano¹⁰. Os primeiros relatos de resistência surgiram dois anos depois, tendo atingido proporções mundiais em 1944/45^{5,9}. A hiperprodução do PABA e/ou mutação no gene que codifica a DHPS foram os principais mecanismos de resistência⁸. Atualmente, esta classe de antibióticos está contraindicada na maior parte dos países; contudo, a sua utilização ainda se mantém em algumas regiões subdesenvolvidas^{8,9}.

Penicilinas

As penicilinas foram introduzidas em 1943, tendo permanecido como tratamento de primeira linha durante 40 anos⁸. Através de canais e bombas proteicas codificadas por diferentes genes (*pon*, *por*, *pen*, *mtr*), as penicilinas interferem na síntese da parede celular prejudicando a divisão celular¹¹. Durante os primeiros 10-15 anos, o aumento progressivo da concentração inibitória mínima (CIM) e o consequente aumento das doses terapêuticas, constituiu o prenúncio da emergência de estirpes resistentes. Em 1958 surgiram os primeiros relatos de resistência por mutação genética e, em 1976 foram descritas as primeiras estirpes cuja resistência foi mediada por elementos genéticos móveis (plasmídeos)^{5,8,9}.

Até ao momento foram relatadas mutações genéticas nos seguintes componentes bacterianos: *penA*, *penB*, *penC*, *ponA*, *mtrR*, *pem* e promotor do *mtr*. No entanto, a incorporação de material genético (plasmídeos) tem sido considerada o mecanismo de resistência mais importante, ao conferir aos gonococos a capacidade de produzir β -lactamases e de, consequentemente, destruir o antibiótico. Estas estirpes foram designadas por "*Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinasas" [*Penicillinase Producing Neisseria gonorrhoeae (PPNG)*] e classificadas em três grupos: África, Ásia e Rio/Toronto^{8,12}.

O aparecimento e a rápida disseminação mundial das PPNG ditaram, a partir de 1989, o abandono das penicilinas como fármacos de primeira linha e a sua contra-indicação na maior parte dos países^{8,9}.

Outros antibióticos

Durante a era pré-quinolona, os aminoglicosídeos (canamicina, gentamicina), o cloranfenicol e o seu

análogo tianfenicol, os macrólidos (eritromicina e, mais tarde, a azitromicina), a espectinomicina e as tetraciclina constituiram importantes armas terapêuticas na infeção gonocócica (Tabela 2). A resistência por mutação genética ocorreu para todas estas moléculas e, por incorporação de material extra-cromossomático (plasmídeo), apenas para as tetraciclina. Estas últimas ficaram conhecidas por "*Neisseria gonorrhoeae* resistentes à tetraciclina" [*Tetracycline Resistant Neisseria gonorrhoeae (TRNG)*]^{5,8,9,13,14}.

1.3.2. Era quinolona

As fluoroquinolonas foram introduzidas em 1989 no tratamento da infeção gonocócica. Em 1993 três tipos (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina) foram aprovados pelo CDC como fármacos de primeira linha. As quinolonas atuam por inibição da DNA girase (codificada pelo gene *gyrA*) e da DNA topoisomerase IV (codificada pelo gene *parC*), enzimas essenciais para o processo de transcrição e replicação do DNA bacteriano^{9,15}.

Inicialmente, a CIM da ciprofloxacina era de 0.06mg/L, valor que foi aumentando gradualmente para 1mg/L (resistência intermediária) e, por fim, 16mg/L (estirpes resistentes)⁵. Estas últimas foram designadas por "*Neisseria gonorrhoeae* resistentes à quinolona" [*Quinolone Resistant Neisseria gonorrhoeae (QRNG)*]. Nos Estados Unidos, o primeiro relato de resistência à ciprofloxacina data de 1991, e foi efetuado no Havai. Casos anteriores foram descritos na Ásia, a partir da década de 1980, particularmente no Japão onde, até 1995, mais de 40% das estirpes isoladas eram resistentes^{9,16}. A mutação do *gyrA* e *parC*, com diminuição e/ou perda da afinidade enzimática, foram os principais mecanismos de resistência⁸.

Em 2000 as fluoroquinolonas deixaram de ser prescritas para o tratamento das infeções por *Neisseria gonorrhoeae* em vários países. Em 2004 e 2005 deixaram de ser recomendadas, respetivamente, pelo CDC e pela ESSTI. Contudo, ainda são passíveis de utilização nos países com programas de vigilância onde o número de estirpes sensíveis é superior a 95%^{8,17,18}.

1.3.3. Era pós-quinolona

Com o desuso das fluoroquinolonas, as cefalosporinas da terceira geração tornaram-se os principais fármacos no tratamento da gonorreia. O início da sua utilização remonta, no entanto, aos primórdios da década de 1980 [ceftriaxona (1980) e cefixima (1983)]. Em 2006 foram recomendadas pelo CDC como antimicrobianos de primeira linha (associadas à azitromicina),

Tabela 2 - Caracterização dos antimicrobianos utilizados na era pré-quinolona

ANTIBIÓTICO	INTRODUÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO	RESISTÊNCIA (primeiros relatos)	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA		INDICAÇÃO ATUAL
				Mutação genética	Plasmídeo	
Aminoglicosídeos ^{8,9}	1949	Inibição de síntese proteica – Interfere com a subunidade ribossomal 30S	1958	Gene: <i>Kan</i> Resultado: Inativação do antibiótico	Não relatado	Não recomendados Canamicina e Gentamicina são utilizadas em alguns países subdesenvolvidos
Cloranfenicol e análogo sintético (tianfenicol) ^{8,9}	1949	Inibição de síntese proteica – Interfere com a subunidade ribossomal 50S	S.D.	Genes: <i>penB, mtrR, chl</i> Resultados: Inativação e diminuição da captação do antibiótico)	Não relatado	Não recomendados
Macrólidos ^{8,9,14}	Eritromicina 1952 Azitromicina 1983	Inibição de síntese proteica – Interfere com a subunidade ribossomal 50S	Eritromicina – S.D. Azitromicina – 1999	Genes: <i>23sRNArrI, mtrC, mtrR, ermB, ermC, ermF, mef, gyrA, parC</i> , promotor do <i>mtrR</i> e <i>mtrC</i> Resultado: Aumento do efluxo transmembranar, inativação (metilação), diminuição da captação, diminuição/perda de afinidade	Não relatado	Azitromicina – Coadjuvante das cefalosporinas Eritromicina – Não recomendada
Espectinomicina ^{8,9,13}	1961	Inibição de síntese proteica – Interfere com a subunidade ribossomal 30S	1987	Gene: <i>spc</i> Resultado: Diminuição da afinidade	Não relatado	Alternativa às cefalosporinas
Tetraciclina ^{5,8,9}	1962	Inibição de síntese proteica – Interfere com a subunidade ribossomal 30S	Mutação genética – 1970 Plasmídeo (TRNG) – 1985	Genes: <i>rpsJ, penB, mtrR</i> , promotor do <i>mtrR</i> , <i>tem</i> Resultados: Diminuição/perda de afinidade, aumento do efluxo celular, diminuição da captação	<i>tet-M</i>	Não recomendadas

S.D. – Sem dados; TRNG – Tetracycline Resistant *Neisseria gonorrhoeae*

situação que ainda se mantém. Tal como as penicilinas, as cefalosporinas inibem a síntese da parede celular por inibição das enzimas de transpeptidação. Atuam por interferência com as proteínas de ligação às penicilinas e com canais e bombas proteicas codificadas, respetivamente, pelos genes *penA*, *penB* e *mtr*^{5,8,9,19}.

Atualmente são ainda poucos os casos relatados de resistência²⁰⁻²², sendo o aumento da CIM (ceftriaxone $\geq 0.125\text{mg/L}$ e cefixima $\geq 0.25\text{mg/L}$), traduzido pela diminuição da sensibilidade, o evento mais frequente em várias partes do mundo, após os primeiros relatos originários do Japão^{5,8,9}. Tal facto deveu-se principalmente à mutação nos genes *penA*, *penB*, *ponA*, *mtrR* e promotor do *mtrR*, resultando numa diminuição da captação e num aumento do efluxo transmembranar dos antibióticos pelas bactérias^{8,9}.

2. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1. Dados nacionais

O primeiro caso de PPNG em Portugal foi relatado por Torgal Garcia *et al.*²³, em 1982, tendo sido observado na valência de venereologia, mais conhecida como "Consulta das Francesinhas", do atual Centro de Saúde da Lapa. Tratava-se de uma mulher de 29 anos, que praticava prostituição, que alegou não ter tido contactos com indivíduos de nacionalidade estrangeira e com quatro episódios de gonorreia e três de sífilis recente nos seus antecedentes clínicos, observada em consulta de rotina. Apesar de não referir sintomatologia, ao exame ginecológico constatou-se exsudado escasso e não purulento no colo. As gonoculturas foram positivas,

tendo sido observado crescimento de uma estirpe de *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinas mas sensível à espectinomicina, a qual foi usada no tratamento (duas injeções intramusculares, 2g + 2g), tendo promovido a cura da infeção.

A partir de 1982 registou-se um aumento progressivo dos casos de resistência às penicilinas, facto constatado em dois grandes estudos realizados por Vaz Pato *et al.*²⁴ e Vieira *et al.*²⁵. No primeiro, 1.1% em 1983, 8.2% em 1984, 19.2% em 1985 e 27% em 1987 eram estirpes PPNG; a determinação do tipo de plasmídeo demonstrou que 71% eram do tipo África e 26% do tipo Ásia. No estudo de Vieira *et al.*²⁵, foram detetadas 11% de estirpes PPNG em 1987, 21% em 1988, 36% em 1989 e 37% em 1990.

O primeiro caso de TRNG (CIM \geq 16 mg/L) foi descrito em 1990, em Lisboa, mas na sequência do estudo realizado por Ferreira *et al.*²⁶, verificou-se um aumento progressivo e assinalável do número TRNG entre 1991 e 1995, de 4% em 1991, 5.3% em 1992, 10.8% em 1994, até 52.2% em 1995. Acresce que 78.3% das TRNG eram igualmente produtoras de penicilinas.

Mais recentemente, o estudo realizado por Florindo *et al.*²⁷, com estirpes isoladas entre 2004 e 2009, mostrou que 37.4% eram resistentes à ciprofloxacina (CIM \geq 1 mg/L) e 79.1% às penicilinas (CIM \geq 2mg/L), sendo que destas últimas 15.5% eram PPNG. Não foram observadas resistências à espectinomicina ou à ceftriaxona; contudo, quatro revelaram diminuição da sensibilidade ($0.125 \geq \text{MIC} \leq 0,25\text{mg/L}$) a este último antibiótico.

Em relação à azitromicina, de acordo com os dados do ESSTI (*European Surveillance of Sexually Transmitted*

Infections), em Portugal as taxas de resistência a este macrólido em 2006, 2007 e 2008 foram de 6.9%, 8.3% e 0%, respetivamente²⁸.

2.2. Dados internacionais

Nos Estados Unidos (Tabela 3)²⁹⁻³¹, e de acordo com o *Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)* para os anos 2003, 2006 e 2007, as penicilinas, as tetraciclina e as quinolonas foram os antibióticos com maior número de resistências. Contudo, entre 2003 e 2007 não houve casos de resistência às cefalosporinas, espectinomicina e azitromicina. Embora ligeiro, entre 2000 e 2010 constatou-se um aumento dos casos de diminuição da sensibilidade à cefixima (CIM \geq 0.125mg/L) e ceftriaxona (CIM \geq 0.25mg/L), na sua maioria em homens que fazem sexo com homens.

Em Inglaterra (Tabela 4)³², relatórios recentes do *Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP)* revelaram casos de resistência à azitromicina mas não foram isoladas estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes às cefalosporinas de terceira geração; no entanto, foram detetadas estirpes com redução da sensibilidade à cefixima e ceftriaxona, predominantemente nos homens que fazem sexo com homens (33.4%, em comparação aos 5.7% nos homens que não fazem sexo com homens), tal como acima descrito para os Estados Unidos.

Nos países que integraram o *European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI)* (Tabela 5)^{33,28}, a ciprofloxacina foi o antimicrobiano com maior número de estirpes resistentes nos anos 2008 e 2009. Não foram reportados casos de resistência às cefalosporinas de terceira geração ou à espectinomicina.

Tabela 3 - Resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*. Dados epidemiológicos gerais de acordo com o GISP (Estados Unidos)

ANTIBIÓTICO	RESISTÊNCIAS (% do total)				DIMINUIÇÃO DA SUSCETIBILIDADE (% do total)			
	2003	2006	2007	2010	2000	2006	2007	2010
PPNG	6.5	-	6.5	-	-	-	-	-
Espectinomicina	0	0	0	0	-	0	0	-
TRNG	14.4	4.6	14.4	4.6	-	-	-	-
Ciprofloxacina	42	15.1	42	15.1	-	-	-	-
Azitromicina	0	0	0	0	-	0	0	-
Ceftriaxone	0	0	0	0	0.1	0	0	0.3
Cefixima	0	-	0	-	0.2	0	-	1.4

TRNG – Tetracycline Resistant *Neisseria gonorrhoeae*; PPNG – Penicillinase Producing *Neisseria gonorrhoeae*

Tabela 4 - Resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*. Dados epidemiológicos gerais de acordo com o GRASP (Inglaterra e País de Gales)

ANTIBIÓTICO	RESISTÊNCIAS (% do total)		DIMINUIÇÃO DA SUSCETIBILIDADE (% do total)	
	2009	2010	2009	2010
PPNG	5.2	5.5	-	-
Ciprofloxacina	35.3	35.7	-	-
Azitromicina	1.2	0.5	-	-
Ceftriaxone	0	0	0.3	0
Cefixima	0	0	6.1	9.6

PPNG – Penicillinase Producing *Neisseria gonorrhoeae*

Tabela 5 - Resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*. Dados epidemiológicos gerais de acordo com o ESSTI (Países da União Europeia e Comunidade Económica Europeia)

ANTIBIÓTICO	RESISTÊNCIAS (% do total isolado)		DIMINUIÇÃO DA SUSCETIBILIDADE (% do total isolado)	
	2008	2009	2008	2009
PPNG	12	12	-	-
Espectinomicina	-	0	-	-
TRNG	16	-	-	-
Ciprofloxacina	51	63	-	-
Azitromicina	1.9	13	-	-
Ceftriaxone	0	0	0	0
Cefixima	-	0	0	5

TRNG – Tetracycline Resistant *Neisseria gonorrhoeae*; PPNG – Penicillinase Producing *Neisseria gonorrhoeae*

O maior número de microrganismos com diminuição da suscetibilidade à cefixima foi observado na Áustria (21.2%), na Itália (18.6%) e na Dinamarca (15.1%). Em relação à azitromicina, a Dinamarca (46%), a Áustria (29%), a Itália (29%) e a França (19%), apresentaram o maior número de estirpes resistentes.

Na Rússia, de acordo com o *Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme (RU-GASP)* para os anos de 2007 e 2008, o número de estirpes resistentes foi, respetivamente, de 49.6% e 49.1% para a ciprofloxacina, 0.9% e 7.2% para a espectinomicina e 2.3% e 0.4% para a azitromicina. Não foram reportados casos de resistência à ceftriaxona ou sequer de diminuição da respetiva CIM³⁴.

Na Austrália³⁵, segundo a *Australian Government Publishing Service (AGSP)* do ano 2010, apenas 3% das estirpes eram sensíveis à ciprofloxacina mas todas se revelaram suscetíveis à espectinomicina e à ceftriaxona.

Dos 11 países da América Latina com dados disponíveis no relatório do *Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillance Program in Latin America and Caribbean (GASP-LAC)* para o ano de 2009, nenhum reportou casos de resistência à espectinomicina ou à ceftriaxona³⁶.

3. TRATAMENTO DA GONORREIA NA ERA DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

3.1. Terapêutica atual

Atualmente preconiza-se o tratamento da gonorreia de acordo com as recomendações de duas *guidelines* internacionais: CDC 2010⁶ e IUSTI/WHO 2009⁷ (Tabela 6). Na primeira é recomendada a ceftriaxona (250mg, IM) ou a cefixima (400mg, per os), associadas à azitromicina (1g, per os), em dose única, como terapêutica de primeira linha para a infeção gonocócica

Tabela 6 - Guidelines norte americana (Estados Unidos – CDC 2010) e europeia (IUSTI/WHO 2009) para o tratamento da infeção gonocócica aguda não complicada (cervicite, uretrite e proctite)

GUIDELINE	TRATAMENTO RECOMENDADO	
	Primeira linha	Alternativa
CDC 2010 (Estados Unidos)	Ceftriaxona 250mg, IM (dose única) ou Cefixima 400mg, po (dose única) + Azitromicina 1g po (dose única) ou Doxicilina 100mg po (7 dias)	Azitromicina 2g, po (dose única)
IUSTI/WHO 2009 (Europeia)	Ceftriaxona 250mg, IM (dose única) ou Cefixima 400mg, po (dose única) ou Espectinomicina 2g, IM (dose única)	Outras cefalosporinas da terceira geração (dose única)

po – per os; IM – intramuscular

aguda não complicada (uretrite, cervicite e proctite). A IUSTI/WHO aconselha igualmente uma dose única de ceftriaxona (250mg, IM) ou cefixima (400mg, per os), embora sem associação à azitromicina, e inclui a espectinomicina (2g, IM) como alternativa terapêutica.

3.2. Terapêuticas do futuro

Com o intuito de impedir que a infeção por *Neisseria gonorrhoeae* venha a carecer de alternativas terapêuticas foram apontadas, até ao momento, várias soluções, com destaque para a criação e implementação de novas estratégias de utilização dos antibióticos e para o desenvolvimento de novos antimicrobianos.

3.2.1. Alternativas baseadas nas terapêuticas atuais Aumento da dose das cefalosporinas

O aumento da dose do ceftriaxona tem sido considerada uma alternativa terapêutica eficaz nos casos de diminuição da sensibilidade, tendo sido proposta pela *British Association of Sexual Health and HIV (BASHH)*³⁷ e por Chisholm *et al.*³⁸, que recomendaram uma administração intramuscular (IM) de 500mg e uma IM ou endovenosa (EV) de 1g, respetivamente. Contudo, outros autores consideram que tal medida apenas produzirá efeitos por um curto espaço de tempo⁹, tal como no passado aconteceu com as penicilinas. No caso da cefixima, uma das principais limitações do aumento da dose terapêutica para valores acima dos 400mg seriam os eventuais efeitos adversos a nível gastrointestinal. No entanto, um estudo recente³⁹ propõe a administração da cefixima em 2x400mg, com intervalo de 6 horas entre as tomas.

Associação de antibióticos

Foram sugeridas várias associações de antibióticos para o tratamento da infeção por estirpes resistentes de *Neisseria gonorrhoeae*. Chisholm *et al.*³⁸ propuseram os seguintes esquemas: ceftriaxona 1g IM, dose única, seguida de cefixima oral 400mg por dia durante dois dias ou de azitromicina oral 2g, dose única. Lewis *et*

*al.*⁸ sugeriram a combinação de espectinomicina 2g IM e azitromicina oral 2g, ambas em dose única, como alternativa à ceftriaxone 250mg nos casos de resistência à cefixima. Por fim, a associação de gentamicina e azitromicina, de acordo com Unemo *et al.*⁹, é uma opção terapêutica promissora.

3.2.2. Alternativas baseadas em novas terapêuticas

O ertapenem, uma molécula relativamente recente da família dos carbapenemas, poderia constituir uma alternativa terapêutica nos casos de resistência à ceftriaxona; contudo, a ineficácia observada quando tal resistência é mediada pelo gene *PenA* tiraram consistência à hipótese de utilizar o ertapenem como uma alternativa universal³⁹.

Estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* multirresistentes revelaram ser sensíveis a novos agentes farmacológicos, na sua maioria experimentais, pelo que a utilização destas substâncias, enquanto alternativas terapêuticas, poderá vir a ser equacionada no futuro (Tabela 7). Destacamos:

- Os inibidores da UDP-3-O-(acil)-N-acetilglucosamina diacetilase (*LpxC*) que demonstraram atividade *in vitro* contra várias bactérias Gram-negativas multirresistentes, incluindo os gonococos⁴⁰;
- O peptídeo antimicrobiano LL-37 (da família das catelicidinas humanas), já que alguns estudos⁴¹ demonstraram a sua atividade bactericida e imunomoduladora (prevenção da endotoxemia e apoptose neutrofílica);
- Os aminocoumarinos, nomeadamente as novobiocina, clorobiocina e coumermicina, antibacterianos naturais (obtidos a partir de espécies de *Streptomyces*) que inibem a DNA girase de *Neisseria gonorrhoeae*⁴²;
- O eugenol, um antisséptico natural extraído da planta *Ocimum sanctum*, cuja atividade antimicrobiana, particularmente em estirpes

Tabela 7 - Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* multiresistente – Possíveis alternativas terapêuticas no futuro

DESIGNAÇÃO DA SUBSTÂNCIA	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	DISPONIBILIDADE ATUAL
CHIR-090	Inibidor da UDP-3-O-(acil)-N-acetilglucosamina diacetilase (LpxC)	Inibição da biossíntese do lípido A, componente hidrofílico do lipopolissacarídeo (LPS)	Experimental
LL-37	Peptídeo catelicidina antimicrobiano	Antibacteriano direto (neutralização do LPS) Imunomodulador (Inibição da apoptose neutrofílica)	Experimental
Novobiocina, clorobiocina, coumermicina, geldanamicina e radicicol	Aminocoumarinos	Inibição da atividade ATPase do DNA girase	Experimental
H12c (Eugenol)	–	Coagulação proteica	Experimental
CEM-112 (Solitromicina)	Macrólidos	Interferência com subunidade ribossomal 50S, inibindo a síntese proteica	Estudo de fase II
Ertapenem	Carbapenemes	Inibição da síntese da parede celular	Disponível
Componentes ativos da <i>Terminalia macroptera</i>	–	–	Experimental

multiresistentes de *Neisseria gonorrhoeae*, foi evidenciada em ratos⁴³;

- A solitromicina, um novo macrólido desenvolvido para as pneumonias adquiridas na comunidade, nomeadamente as causadas por bactérias multiresistentes, que revelou igualmente ter elevada atividade, *in vitro*, em estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* multiresistentes⁴⁴;
- A *Terminalia macroptera*, uma planta africana com várias aplicações medicinais, cuja atividade antimicrobiana em várias estirpes de *Neisseria gonorrhoeae*, incluindo PPNG e TRNG, foi demonstrada por Silva *et al.*⁴⁵.

O desenvolvimento de uma vacina para *Neisseria gonorrhoeae* é dificultado pela elevada variabilidade genómica e antigénica da bactéria, pelo que não se prevê que uma vacina capaz de induzir uma proteção eficaz e duradoura esteja a breve trecho disponível.

CONCLUSÃO

A infecção por estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes aos antibióticos acarreta elevados custos para os sistemas de saúde e pode ter consequências profundas para o doente. Como tal, a resistência aos antimicrobianos em *Neisseria gonorrhoeae* foi, e continua a ser, um importante problema em termos de saúde pública, sendo imperativo que novas e melhores estratégias de controlo sejam elaboradas e implementadas.

No caso de Portugal, consideram-se como fatores cruciais: primeiro, a vigilância epidemiológica eficaz,

sobretudo das populações em maior risco; segundo, o diagnóstico laboratorial das infeções por *Neisseria gonorrhoeae*; terceiro, a pesquisa da sensibilidade aos antibióticos; quarto, o tratamento adequado dos doentes e dos seus contactantes, sempre que possível com controlo da eficácia terapêutica; quinto, a utilização correta do antibiótico (tipo e dose); sexto, a notificação dos casos de gonorreia; e, por último, a caracterização das estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas em Portugal (promovida desde 2006 pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge de acordo com as recomendações do *European Center for Diseases Control*, ECDC).

REFERÊNCIAS

1. Todar K. Pathogenic Neisseriae: Gonorrhoea, Neonatal Ophthalmia and Meningococcal Meningitis. Todar's online textbook of bacteriology. Disponível em: <http://www.textbookofbacteriology.net/neisseria.html>. [acedido em 2012 Maio 6].
2. World Health Organization Regional Office for Europe. Gonorrhoea - incidence rate (per 100,000 population). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
3. Tapsall JW. What management is there for gonorrhoea in the post-quinolone era. *Sex Transm Dis*. 2006; 33:8-10.
4. Stary A. Sexually transmitted infections. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, *et al*, editores. *Dermatology*. Madrid: Mosby Elsevier; 2008. p. 1239-61.

5. Patel AL, Chaudhry U, Sachdev D, Sachdeva PN, Bala M, Saluja D. An insight into the drug resistance profile and mechanism of drug resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Indian J Med Res. 2011; 134:419-31.
6. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 17; 59(RR-12):1-110.
7. Bignell C; IUSTI/WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2009; 20(7):453-7.
8. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. Sex Transm Infect. 2011; 87 Suppl 2: ii39-43.
9. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1230:E19-28.
10. Sulphonamide (medicine). Wikipédia.org [homepage na Internet]. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Sulfonamide_medicine. [acedido em 2012 Maio 6].
11. Penicilin. Wikipédia.org [homepage na Internet]. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Penicillin>. [acedido em 2012 Maio 6].
12. Ohnishi M, Ono E, Shimuta K, Watanabe H, Okamura N. Identification of TEM-135 beta-lactamase in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(7):3021-3.
13. Maness MJ, Foster GC, Sparling PF. Ribosomal resistance to streptomycin and spectinomycin in *Neisseria gonorrhoeae*. J Bacteriol. 1974; 120(3):1293-9.
14. Cousin S Jr., Whittington WL, Roberts MC. Acquired macrolide resistance genes in pathogenic *Neisseria* spp. isolated between 1940 and 1987. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(12):3877-80.
15. Quinolones. Wikipédia.org [homepage na Internet]. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Quinolone> [acedido em 2012 Maio 6].
16. Tanaka M, Kumazawa J, Matsumoto T, Kobayashi I. High prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with reduced susceptibility to fluoroquinolones in Japan. Genitourin Med. 1994; 70:90-3.
17. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA; ESSTI Network. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. J Antimicrob Chemother. 2006; 58:587-93.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56:332-6.
19. Cephalosporin. Wikipédia.org [homepage na Internet]. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Cephalosporin> [acedido em 2012 Maio 6].
20. Suzaki A, Hayashi K, Kosuge K, Soma M, Hayakawa S. Disseminated gonococcal infection in Japan: a case report and literature review. Intern Med. 2011; 50(18):2039-43.
21. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT; Gonococcus Antimicrobial Resistance Surveillance Working Group. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(4):218-9.
22. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(3):1273-80.
23. Torgal Garcia J, Vaz Pato MV, Ribeiro Pires I, Prates Nunes F. Isolamento da primeira estirpe de *Neisseria gonorrhoeae* produtora de beta-lactamase, penicilino-resistente, em Portugal. Trab Soc Port Dermatol Venereol. 1984; 42 (2):79-84.
24. Vaz Pato MV, Ribeiro Pires I, Van Klingeren B, Louro D, Rosa H. *Neisseria gonorrhoeae* productrices de penicillinase (NGPP) isolées a Lisbonne 1982-1987. Pathol Biol. 1988; 36(5 Pt 2):639-42.
25. Vieira R, Conchon I, Ferreira J, Medeiros MJ, Lacerda MH. Gonorreia-Infecções por Estirpes Produtoras de Penicilinase. Consulta de Doenças de Transmissão Sexual. Serviço de Dermatovenereologia. Hospital de Curry Cabral. 1987-1990. Trab Soc Port Dermatol Venereol. 1991; 49 (4):223-8.
26. Ferreira E, Louro D, Gomes JP, Catry MA, Pato MV. High-level tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Portugal. Pathol Biol. 1997; 45(5):371-5.
27. Florindo C, Pereira R, Boura M, Nunes B, Paulino A, Gomes JP, et al. Genotypes and antimicrobial-resistant phenotypes of *Neisseria gonorrhoeae* in Portugal (2004-2009). Sex Transm Infect. 2010; 86(6):449-53.

28. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lown-
des CM, Ison CA; European Surveillance of Sexually
Transmitted Infections Network.. European surveil-
lance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonor-
rhoeae*. Sex Transm Infect. 2010; 86(6):427-32.
29. Wang SA, Harvey AB, Conner SM, Zaidi AA, Knapp
JS, Whittington WL, et al. Antimicrobial resistan-
ce for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States,
1988 to 2003: the spread of fluoroquinolone resis-
tance. Ann Intern Med. 2007; 147(2):81-8.
30. CDC.gov [homepage na Internet]. Gonococcal
Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report
2007. Disponível em [http://www.cdc.gov/std/
gisp2007/GISPSurvSupp2007Complete.pdf](http://www.cdc.gov/std/gisp2007/GISPSurvSupp2007Complete.pdf). [Ace-
dido em 2012 Maio 6].
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonor-
rhoeae* isolates-United States, 2000-2010. MMWR
Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60(26):873-7.
32. HPA. Gov. uk. [homepage na Internet]. GRASP 2010
Report. Disponível em: [http://www.hpa.org.uk/
webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1316016752917](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1316016752917).
[Acedido em 2012 Maio 12].
33. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA,
Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococ-
cal antimicrobial surveillance programme, 2009.
Euro Surveill. 2011; 16(42). pii: 19995.
34. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S,
Lesnaya I, Polevshikova S, et al. The Russian go-
nococcal antimicrobial susceptibility programme
(RU-GASP)-national resistance prevalence in 2007
and 2008, and trends during 2005-2008. Euro
Surveill. 2010; 15(14). pii: 19533.
35. Australian Gonococcal Surveillance Programme.
Annual Report of the Australian Gonococcal Sur-
veillance Programme, 2009. Commun Dis Intell.
2010; 34(2):89-95.
36. GASP-LAC.net [homepage na Internet]. Report
of the Workshop for the Revitalization of the Go-
nococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillan-
ce Program in Latin America and the Caribbean
(GASP-LAC). Disponível em: [http://www.gasp-lac.
net/docs/GASP-LAC_Meeting_Report_FINAL_Ad-
dendum.pdf](http://www.gasp-lac.net/docs/GASP-LAC_Meeting_Report_FINAL_Ad-
dendum.pdf). [Acedido em 2012 Maio 12].
37. Sacks R, Greene L. New management of gonor-
rhea. Impact of antibiotic resistance. BMJ. 2011;
342: d3523.
38. Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA, Nichols T,
Ison CA, Livermore DM. Cephalosporin MIC creep
among gonococci: time for a pharmacodynamic re-
think? J Antimicrob. Chemother. 2010; 65:2141-8.
39. Unemo M, Golparian D, Limnios A, Whiley D, Oh-
nishi M, Lahra MM, et al. In vitro activity of ertape-
nem vs. ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae*
isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values
and effects of ceftriaxone resistance determinants -
ertapenem for treatment of gonorrhoea? Antimicrob
Agents Chemother. 2012 ;56(7):3603-9
40. Zhang J, Zhang L, Li X, Xu W. UDP-3-O-(R-3-
-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetyla-
se (LpxC) inhibitors: a new class of antibacterial
agents. Curr Med Chem. 2012; 19 (13):2038-50.
41. Bucki R, Bucki R, Leszczyńska K, Namioł A,
Sokołowski W. Cathelicidin LL-37: a multitask an-
timicrobial peptide. Arch Immunol Ther Exp. 2010;
58(1):15-25.
42. Marcu MG, Schulte TW, Neckers L.. Novobiocin
and related coumarins and depletion of heat shock
protein 90-dependent signaling proteins. J Natl
Cancer Inst. 2000; 92(3):242-8.
43. Shokeen P, Shokeen P, Bala M, Singh M, Tandon. *In
vitro* activity of eugenol, an active component from
Ocimum sanctum, against multiresistant and sus-
ceptible strains of *Neisseria gonorrhoeae*. Int J An-
timicrob Agents. 2008; 32(2):174-9.
44. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS,
Unemo M. *In vitro* activity of the new fluoroketolide
solithromycin (CEM-101) against a large collection
of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and in-
ternational reference strains, including those with
high-level antimicrobial resistance: potential treat-
ment option for gonorrhoea? Antimicrob Agents
Chemother. 2012; 56(5):2739-42.
45. Silva O, Ferreira E, Vaz Pato M, Caniça M, Gomes
ET. *In vitro* anti-*Neisseria gonorrhoeae* activity of
Terminalia macroptera leaves. FEMS Microbiol Lett.
2002; 217(2):271-4.

MESMO QUANDO A PELE NÃO APRESENTA SINTOMAS À SUPERFÍCIE

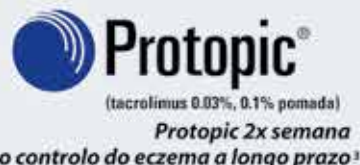
O ECZEMA ESTÁ SEMPRE À ESPERA PARA ATACAR^{1,2}

PARA O CONTROLO DO ECZEMA A LONGO PRAZO É NECESSÁRIO TRATAR ACTIVAMENTE A INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA.²

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

O regime terapêutico com Protopic 2x semana proporciona uma maneira eficaz de controlo do eczema a longo prazo através³ do tratamento da inflamação subclínica entre as exacerbações. Previne as recidivas e prolonga os períodos entre as recidivas em adultos e crianças com eczema moderado e grave.³

NÃO ESPERE PELA RECIDIVA PROTOPIC 2X SEMANA CONTROLA O ECZEMA A LONGO PRAZO³



Protopic[®]
(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)
Protopic 2x semana
para o controlo do eczema a longo prazo³

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)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Wollenberg A et al. Allergy 2008;63: 742-750. 2. Leung DYM et al. J Clin Invest 2004; 113(5): 651-657. 3. RCM Protopic, Agosto 2012

Protopic 0,03% pomada

Protopic 0,1% pomada

Composição qualitativa e quantitativa: 1 g de Protopic 0,03% pomada contém 0,3 mg de tacrolimus sob a forma mono-hidratada (0,03%). 1 g de Protopic 0,1% pomada contém 1,0 mg de tacrolimus sob a forma mono-hidratada (0,1%). **Forma farmacêutica:** Pomada de cor branca a ligeiramente amarelada. **Indicações terapêuticas:** *Protopic 0,03% pomada:* está indicado em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade. *Tratamento da recidiva:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos e crianças, que não têm uma resposta adequada, ou são intolerantes às terapêuticas convencionais, tais como corticosteroides 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 afetadas). *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 corticosteroides tópicos. *Tratamento de manutenção:* Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, para a prevenção de recidivas e prolongamento dos intervalos entre recidivas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrem 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões tratadas, praticamente tratadas ou ligeiramente afetadas). **Posologia e modo de administração:** *Tratamento da recidiva:* Protopic pode ser usado para tratamento de curto prazo e de longo prazo intermitente. O tratamento não deve ser contínuo a longo prazo. O tratamento com Protopic deve ser iniciado aos primeiros sinais e sintomas. Cada região cutânea afetada deve ser tratada com Protopic até as lesões terem desaparecido, quase desaparecido ou estarem ligeiramente afetadas. Daí para a frente, os doentes são considerados adequados para o tratamento de manutenção. O

tratamento deve ser reiniciado aos primeiros sinais de recorrência (recidiva) dos sintomas da doença. **Tratamento de manutenção:** Os doentes que responderam até 6 semanas de tratamento, usando tacrolimus pomada duas vezes por dia (lesões resolvidas, praticamente resolvidas ou ligeiramente afetadas), são elegíveis para o tratamento de manutenção. As crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) devem utilizar a dosagem mais baixa, Protopic 0,03% pomada. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa, aos macrólidos em geral ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Em ensaios clínicos, aproximadamente 50% dos doentes experimentaram uma irritação cutânea, sob qualquer forma, no local de aplicação. Efeitos como sensação de ardor e prurido foram muito frequentes, mas geralmente de intensidade ligeira a moderada, com tendência para desaparecerem ao fim de uma semana de tratamento. O eritema foi uma reação adversa frequente de irritação cutânea. Foi também observado com frequência sensação de calor, dor, parestesia e erupção cutânea no local da aplicação. A intolerância às bebidas alcoólicas (rubor facial ou irritação cutânea após a ingestão de uma bebida alcoólica) foi igualmente comum. Pode existir aumento do risco de foliculite, acne e infeções víricas do tipo herpético. **Infeções e infestações:** *Frequentes:* Infeção cutânea local independentemente da etiologia específica, incluindo mas não limitado a: eczema herpético, foliculite, herpes simplex, infeção vírica do tipo herpética, erupção variceliforme de Kaposi. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação cutânea, após o consumo de uma bebida alcoólica). **Doenças do sistema nervoso:** *Frequentes:* Parestesias e disestesias (hiperestesia, sensação de ardor). **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* prurido. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* Ardor no local da aplicação, prurido no local da aplicação. *Frequentes:* Calor no local da aplicação, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação, irritação no local da aplicação, parestesia no local da aplicação, erupção cutânea no local da aplicação. **Data da revisão do texto:** 30/08/2012. **Medicamento sujeito a receita médica restrita - Alinea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Medicamento não compartilhado. Para mais informações deverá contactar o titular de autorização de introdução no mercado. Astellas Farma, Lda. Sede Social: Lagoas Park, Edifício 5; Torre C, Piso 6, 2740-245 Porto Salvo. Contribuinte nº502540249**

RECONSTRUÇÃO DE DEFEITO CIRÚRGICO DO NARIZ COM ENXERTO DE PELE TOTAL COLHIDO NA REGIÃO PRÉ-AURICULAR

Ermelindo Tavares¹, José Rosa²

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

²Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; Diretor do Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal/Professor and Head of Plastic Surgery Department; Oncology Institute of Lisbon and New University of Lisbon, Portugal

RESUMO – Relato de casos: Quatro doentes (dois homens e duas mulheres) foram submetidos a excisão alargada de carcinoma basocelular do nariz. Para a reconstrução dos defeitos cirúrgicos utilizaram-se enxertos de pele total colhidos na região pré-auricular. As zonas dadoras foram encerradas sem tensão. Não se observou necrose dos enxertos. Os resultados estéticos foram bastante aceitáveis. **Comentários:** Devido à qualidade estética distinta que proporciona, o enxerto de pele total da região pré-auricular constitui uma boa opção para a reconstrução dos defeitos cirúrgicos do dorso, da ponta e das faces laterais do nariz.

PALAVRAS-CHAVE – Nariz; Neoplasias do nariz; Reconstrução nasal; Enxerto de pele.

RECONSTRUCTION OF THE NOSE DEFECT USING FULL-THICKNESS SKIN GRAFT COLLECTED IN THE PREAURICULAR REGION

ABSTRACT – Cases report: Four patients (two men and two women) were submitted to wide surgical excision of basal cell carcinoma of the nose. For the reconstruction full-thickness skin grafts were collected in the preauricular region. A tension-free primary closure was achieved at the donor sites. All skin grafts survived. The aesthetical results were good. **Comments:** Full-thickness skin grafts collected in the preauricular region provide distinctive aesthetics results, being a good option for the reconstruction of surgical defects of the dorsum, tip and sidewalls of the nose.

KEY-WORDS – Nose; Nasal neoplasms; Nasal surgical procedures; Skin transplantation.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital Distrital de Santarém
Av. Bernardo Santareno
2005-177 Santarém, Portugal
Tel.: +351 963115200
E-mail: tavares.ermelindo@gmail.com

Dermatologia Cirúrgica

Embora seja praticada há alguns séculos, a reconstrução nasal permanece ainda como um dos procedimentos cirúrgicos mais desafiantes. A introdução do princípio da reconstrução tridimensional, ou seja, a reparação das três estruturas, nomeadamente revestimento interno (mucosa), suporte (cartilagem) e revestimento externo (pele) foi um marco importante no seu aperfeiçoamento^{1,2}. Por outro lado, o mesmo grau de importância é atribuído ao conceito da quarta dimensão, isto é, a necessidade estética, introduzida em 1986, por Burget e Menick³. Segundo estes, a reconstrução nasal consiste não apenas no preenchimento de uma perda de substância, mas também na procura de um resultado estético que se pareça normal⁴. Neste sentido, torna-se imprescindível conhecer e respeitar o princípio das subunidades estéticas nasais também introduzido pelos mesmos, em 1985⁵.

Apresentam-se quatro casos de carcinoma basocelular (CBC) do nariz tratados com enxerto de pele total (EPT) colhido na região pré-auricular. O caso 1 (Fig. 1) referia-se a um homem de 71 anos, caucasiano, fototipo 2, com CBC morfeiforme sobre rinofima, com 5 anos de evolução; a lesão localiza-se no dorso e faces laterais. O caso 2 (Fig. 2) dizia respeito a uma mulher de 35 anos, caucasiana, fototipo 3, referenciada por dois CBC: um recidivado cuja exérese e reconstrução com enxerto cutâneo colhido na face interna do braço ocorreu um ano antes; e outro primário localizado na ponta. O caso 3 (Fig. 3) tratava-se de um homem de 43 anos, caucasiano, fototipo 3, portador de CBC morfeiforme do dorso, com 2 anos de evolução (Fig. 3). O caso 4 (Fig. 4) era uma mulher de 32 anos, caucasiana, fototipo 2, com CBC nódulo-ulcerado do dorso e face lateral esquerda, com 9 meses de evolução.

Sob anestesia geral (casos 1, 2 e 3) e local (caso 4) foram submetidos a exérese cirúrgica alargada do tumor, com controlo intra-operatório das margens cirúrgicas por exame histológico extemporâneo que se revelou negativo em todos. Os defeitos cirúrgicos foram delineados de acordo com o princípio das subunidades estéticas nasais e encerrados com EPT colhido na região pré-auricular, evitando-se a área da barba. As zonas dadoras foram encerradas primariamente sem tensão. No quarto dia pós-operatório os enxertos encontravam-se viáveis e sem áreas de necrose. O exame anátomo-patológico confirmou CBC (morfeiforme nos dois homens e nodular nas duas mulheres), tendo sido a exérese completa. Atualmente, os dois homens e as duas mulheres encontram-se no terceiro e quinto ano de *follow-up*, respetivamente, sem recidiva local, e com resultado estético bastante aceitável.

O enxerto de pele é a técnica reconstrutiva mais antiga e melhor conhecida. Para a pirâmide nasal tem indicação quando o defeito é apenas devido à falta de pele. No geral deve ser de espessura total, estando a parcial raramente indicada. Um bom resultado estético pode ser obtido com EPT desde que bem planeado, isto é, respeitando o princípio das subunidades estéticas e selecionando convenientemente a zona dadora. Na maior parte dos centros a fossa supraclavicular, a região infra-mamária e os membros permanecem como os principais locais de colheita. Contudo, para estas localizações, as alterações na coloração e textura são bastante frequentes e inestéticos passados alguns anos. Desta forma, o recurso às outras zonas dadoras, nomeadamente sulco nasogeniano, prega glabellar e região pré e retroauricular permite obter melhores resultados estéticos^{1,6,7}.

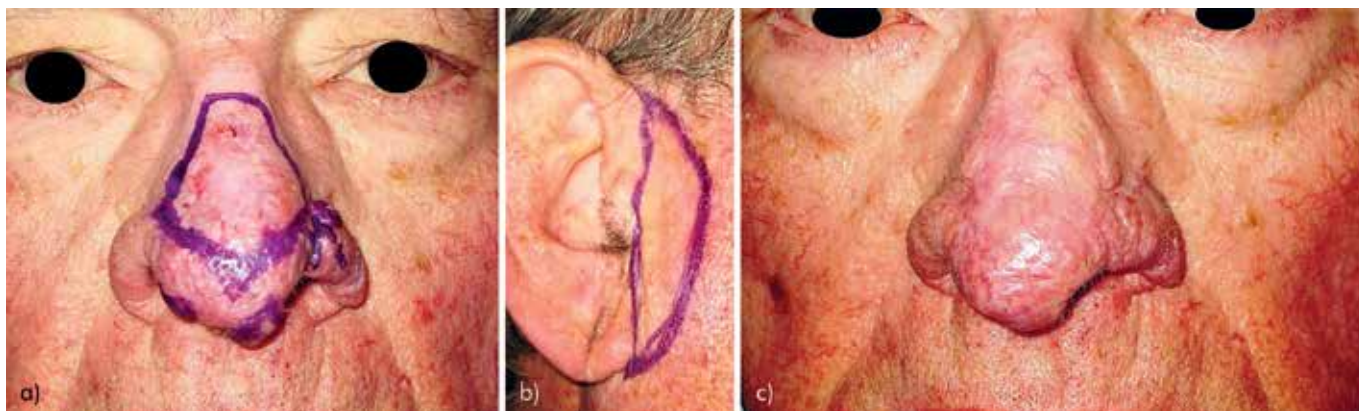


Fig. 1 - Basalioma morfeiforme sobre rinofima, envolvendo o dorso e faces laterais do nariz (a). Delineamento do defeito cirúrgico paralelamente aos contornos alares e das faces laterais, respeitando o princípio das subunidades estéticas nasais (a). Zona dadora (b). Resultado aos 2 anos pós-operatório (c).

Dermatologia Cirúrgica



Fig 2 - Basalioma recidivado envolvendo a área do enxerto de pele (observar alteração da coloração e irregularidade de superfície) e basalioma primário na extremidade inferior do dorso do nariz (a). Grande defeito cirúrgico, com espaço inter-alar totalmente esvaziado (b, c). Resultado aos 5 anos pós-operatório (d).

O EPT colhido na região pré-auricular apresenta inúmeras vantagens em relação aos retalhos e às modalidades reconstrutivas supramencionadas: rapidez e simplicidade técnica; facilidade de acesso à zona dadora e o seu encerramento sem qualquer dificuldade; diminuição das taxas de morbilidade associadas aos grandes retalhos, particularmente o frontal; respeito pelas subunidades estéticas nasais; resultado estético notável não só na região zona recetora como também na dadora. Este último deve-se ao facto da pele pré-auricular e nasal apresentarem a mesma

textura, cor e resistência à radiação ultravioleta e a cicatriz na zona dadora permanecer quase imperceptível.

De acordo com a experiência do Serviço de Cirurgia Plástica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, tendo como base o período de *follow-up* de quase duas décadas num número considerável de doentes tratados com esta técnica, a região pré-auricular constitui a melhor zona dadora de enxertos para o encerramento de defeitos cirúrgicos do nariz caracterizados apenas por falta de pele.

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 3 - Basalioma esclerodermiforme envolvendo as extremidades proximal e distal do dorso do nariz (a). Delineamento do defeito cirúrgico paralelamente aos contornos alares e das faces laterais, respeitando o princípio das subunidades estéticas nasais (a). Zona dadora (b). Zona recetora no segundo ano pós-operatório (c). Zona dadora no segundo ano pós-operatório (d).

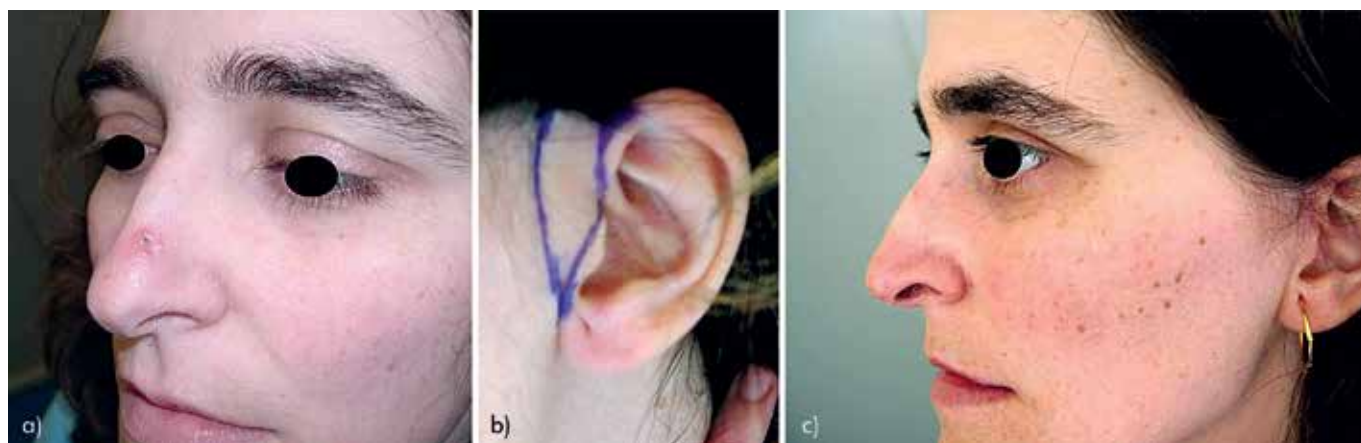


Fig. 4 - Basalioma nódulo-ulcerado envolvendo o dorso e face lateral esquerda do nariz (a). Zona dadora (b). Resultado aos 5 anos pós-operatório (d).

REFERÊNCIAS

1. Rosa de Almeida J. Cirurgia oncológica do nariz. Lisboa: Lidel – Edições técnicas, Lda; 2006. p.15-54.
2. Millard DR Jr. Aesthetic reconstructive rhinoplasty. Clin Plast Surg. 1981; 8(2): 169-75.
3. Burget GC, Menick FJ. Nasal reconstruction: seeking a fourth dimension. Plast Reconstr Surg. 1986;78(2):145-57.
4. Burget GC, Menick FJ. Nasal support and lining: the marriage of beauty and blood supply. Plast Reconstr Surg. 1989; 84(2):189-202.
5. Burget GC, Menick FJ. The subunit principle in nasal reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1985; 76(2):239-47.
6. Barton FE Jr. Aesthetic aspects of nasal reconstruction. Clin Plast Surg. 1988; 15(1):155-66.
7. Pereira N, Cabral AR, Vieira R, Figueiredo A. Retalho do músculo *nasalis* para reconstrução da ponta do nariz. Rev Soc Port Dermatol Venerol. 2010; 70(1):105-7.

Já
disponível
creme

desdek®

Furoato de mometasona

Corticosteroide de nova geração⁽¹⁾

Mometasona em creme e pomada
com PVP mais baixo do mercado⁽²⁾

1
aplicação
diária



Desdek® Creme 15 g (5379177) MSRM C=N/C; Desdek® Creme 30 g (5379201) MSRM C= 37%;
Desdek® Pomada 15 g (5218979) MSRM C=N/C; Desdek® Pomada 30 g (5219001) MSRM C= 37%

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO Desdek 1 mg/g creme | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um grama de creme contém 1 mg de furoato de mometasona (0,1 % p/p furoato de mometasona). Excipientes: hexilenoalcol, cera branca de abelhas (E901), 80 mg de monopalmitostearato de propilenoglicol/grama de creme, promulgen G (70 mg de álcool estearílico/grama de creme e ceteareth - 20), dióxido de titânio (E171), octenilsuccinato de amido aluminico, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), vaselina branca com vestígios até um máximo de 0,015 mg butil-hidroxitolueno (E321)/grama de creme (como antioxidante na vaselina branca) e água purificada. | **FORMA FARMACÉUTICA** Creme, Creme branco a esbranquiçado e macio. | **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Desdek é indicado para o tratamento sintomático de doenças inflamatórias da pele que respondam a tratamento externo com glucocorticóides, como dermatite atópica e a psoríase (excluindo a psoríase disseminada em placas). | **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** | *Adultos, incluindo pacientes idosos e crianças com idades iguais ou superiores a 6 anos:* Deve aplicar-se uma película fina de Desdek na área da pele afectada, uma vez por dia. Uma unidade da ponta do dedo (uma linha da ponta do dedo indicador adulto até à primeira prega) é suficiente para cobrir uma área duas vezes o tamanho da mão de um adulto. A utilização de um corticosteroide mais fraco é recomendada quando existe uma melhoria clínica. Desdek não deve ser usado durante períodos longos (superiores a 3 semanas) ou em grandes zonas (superiores a 20% da superfície corporal). Nas crianças deve ser tratada no máximo uma área de 10% da superfície corporal. A utilização tópica de corticosteroídes em crianças com idade igual ou superior a 6 anos ou a utilização de corticosteroídes no rosto, deve ser limitada ao mínimo compatível com o regime terapêutico efectivo, e a duração do tratamento não deve ser superior a 5 dias. *Crianças com idades inferiores a 6 anos:* Desdek não é recomendado em crianças com idades inferiores a 6 anos devido a dados insuficientes sobre segurança. | **CONTRA-INDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância activa furoato de mometasona ou a algum dos excipientes. Desdek é contra-indicado em rosácea facial, acne vulgaris, dermatite perioral, prurido perianal e genital, eritema das fraldas, infecções bacterianas (por ex. impetigo), virais (por ex. herpes simplex, herpes zoster e varicela) e fúngicas (por ex. cândida ou dermatofito), infecções, tuberculose, sífilis ou reacções pósvacina.

edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

Laboratório EDOL, Produtos Farmacêuticos, S. A. - Av. 25 de Abril, n.º 6
2795-195 LINDA-A-VELHA - PORTUGAL - Tel.: 214 158 130 - Fax: 214 158 131
Métric, na C.R.C. Cascais sob o n.º 17642 - Contrib. N.º 507072642 - Cap. Soc. € 500.000

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO Desdek não deve ser usado nas pálpebras. Deve ser tida precaução especial em doentes que têm hipersensibilidade a qualquer outro corticosteróide. Caso ocorra irritação ou sensibilização com a utilização de Desdek, o tratamento deve ser retirado e instituída uma terapêutica adequada. Caso ocorra uma infecção, deve ser utilizado um medicamento anti-fúngico ou anti-bacteriano adequado. Caso não ocorra uma resposta favorável com rapidez, o corticosteróide deve ser suspenso até a infecção estar adequadamente controlada. A toxicidade local e sistémica é frequente especialmente após a utilização contínua e prolongada em grandes áreas de pele afectada, especialmente nas zonas de flexão ou quando se utiliza a oclusão com polietileno. Deve ter-se especial precaução quando são tratadas grandes zonas do corpo e deve evitar-se o tratamento prolongado independentemente da idade do doente. Desdek não deve ser utilizado na pele com feridas. Os esteróides tópicos podem ser prejudiciais na psoríase devido a várias razões, incluindo recaídas após o desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustular centralizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistémica devido a uma incapacidade da pele exercer a sua função de barreira. Caso Desdek seja usado em psoríase, é importante uma rigorosa vigilância médica. Como acontece com todos os glucocorticóides tópicos potentes, deve evitar-se a interrupção repentina do tratamento. Quando o tratamento tópico prolongado com glucocorticóides é suspenso, pode desenvolver-se um efeito de exacerbação que assume a forma de uma dermatite com rubor intenso, sensação de picadas e de queimadura. Isto pode ser evitado pela redução gradual do tratamento, por exemplo, continuar o tratamento de forma intermitente antes de suspender-lo. Em alguns doentes pode ocorrer hiperglicémia e glicosúria após aplicação tópica devido a absorção sistémica. Os glucocorticóides podem alterar a aparência de algumas lesões tornando mais difícil estabelecer um diagnóstico adequado, podendo retardar a cura. Desdek contém propilenolol que pode causar irritação cutânea. Desdek contém álcool estearílico e butil-hidroxitolueno, que podem causar reacções cutâneas locais (por ex. dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO** Não foram realizados estudos de interacção. | **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reacções adversas são apresentadas no Quadro 1, de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e em frequência decrescente definida como se segue: Muito frequentes ($\geq 1/10$) Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muito raros ($< 1/10.000$) Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) Os efeitos indesejáveis que foram notificados em relação ao tratamento com corticosteróides por via tópica, incluem:

Quadro 1: efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento descritas por sistema orgânico e frequência

Afectões dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Sensações de queimadura ligeira a moderada no local da aplicação, formigueiro/picadas, prurido, infecções bacterianas, parestesia, furunculose e atrofia cutânea local.
Pouco frequentes:	Estrias, irritação, hipertricrose, hipopigmentação, dermatite perioral, maceração da pele, dermatite alérgica de contacto, rosácea papular semelhante a dermatite (pele facial), reacções acneiformes, fragilidade capilar (equimoses), miliaria, secura, sensibilização (mometasona), folliculite.
Infecções e infestações	
Pouco frequentes:	Infecção secundária.
Vasculopatias	
Muito raros:	Telangiectasia

Existe um risco aumentado de ocorrerem efeitos sistémicos e efeitos indesejáveis locais associados com a administração frequente, tratamento de grandes zonas da pele durante largos períodos de tempo, e também com a aplicação em zonas intertriginosas ou com pensos oclusivos. Foram notificados em casos isolados (raros) hipopigmentação ou hiperpigmentação em associação com outros esteróides podendo portanto ocorrer com Desdek. Efeitos secundários que têm sido notificados com glucocorticóides sistémicos – incluindo supressão adrenal – podem também ocorrer com glucocorticóides aplicados topicamente. Os doentes pediátricos podem demonstrar maior susceptibilidade à supressão do eixo hipotálamico-pituitário-adrenal (HPA) e à síndrome de Cushing induzido por corticosteróides tópicos, comparativamente aos doentes adultos devido à relação mais elevada da superfície cutânea e o peso corporal. A terapêutica crónica com corticosteróides pode interferir com o crescimento e desenvolvimento das crianças. Foi notificada hipertensão intracraniana em doentes pediátricos tratados com corticosteróides tópicos. As manifestações de hipertensão intracraniana incluem fontanelas inchadas, cefaleias e papiloedema bilateral.

(v.04.2011) Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado:

Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.

Av. 25 de Abril, 6 – 2795-195 Linda-a-Velha – Portugal

NOME DO MEDICAMENTO Desdek 1 mg/g pomada | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um grama de pomada contém 1 mg de furoato de mometasona (0,1 % p/p furoato de mometasona). Excipientes: hexilenolol, ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH), 20 mg monopalmitato de ropilenoalcolol/grama de pomada, cera branca de abelha, vaselina branca com vestígios até um máximo de 0,015 mg de butil-hidroxitolueno (E321)/grama de pomada (como antioxidante da vaselina branca) e água purificada. | **FORMA FARMACÊUTICA** Pomada. Pomada branca, macia e translúcida.

INDICAÇÕES TERAPEUTICAS Desdek está indicado para o tratamento sintomático de doenças inflamatórias da pele que respondem a tratamento externo com glucocorticóides, tal como dermatite atópica e psoríase (excluindo psoríase disseminada em placas). Desdek deve ser usado, preferencialmente, para tratar pele muito seca, em descamação e com fissuras onde é indicada uma preparação tópica de mometasona. | **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Adultos, incluindo pacientes idosos e crianças com idades iguais ou superiores a 6 anos: Deve aplicar-se uma película fina de Desdek na área da pele afectada, uma vez por dia. Os corticosteróides tópicos fortes, em geral, não devem ser aplicados no rosto sem a observação rigorosa do médico. Desdek não deve ser usado durante períodos longos (mais de 3 semanas) ou em grandes áreas (mais de 20% da área de superfície corporal). Devem tratar-se crianças com um máximo de 10% da área de superfície corporal. Utilizar um corticosteróide fraco é frequentemente aconselhável quando houver uma melhoria clínica. Crianças com idades inferiores a 6 anos: Desdek é um glucocorticóide potente do grupo III. Não é recomendado para ser usado em crianças com idades inferiores a 6 anos devido a dados insuficientes sobre segurança. | **CONTRA-INDICAÇÕES** - Hipersensibilidade à substância activa furoato de mometasona ou a qualquer um dos excipientes. - Desdek é contra-indicado em rosácea facial, acne vulgaris, dermatite perioral, prurido perioral e genital, ençupões de fraldas, infecções bacterianas (ex. impetigo), virais (ex. herpes simplex, herpes zoster e varicela) e fúngicas (ex. cândida ou dermatofito), varicela, tuberculose, sífilis ou reacções pós-vacina. | **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** - Deve ser evitado qualquer contacto com os olhos e não deve ser usado nas pálpebras. - Desdek não deve ser aplicado em pele com feridas. - Deve ter-se cuidado em pacientes que são hipersensíveis a qualquer outro corticosteróide. - Se aparecer irritação ou sensibilização com a utilização de Desdek, o tratamento deve ser retirado e instituída uma terapia adequada. - Se aparecer uma infecção, deve ser instituído um agente anti-fúngico ou antibactericida adequado. Se não ocorrer prontamente uma resposta favorável, o corticosteróide deve ser suspenso até a infecção ser controlada adequadamente. - A toxicidade local e sistémica é comum especialmente após a utilização contínua e prolongada em áreas grandes da pele lesada, em curvaturas e com oclusão de políteno. Deve ter-se cuidado quando se tratam grandes áreas do corpo e deve evitar-se a terapia contínua a longo prazo em todos os pacientes, independentemente da idade. - Os esteróides tópicos podem ser perigosos na psoríase devido a várias razões, incluindo recaídas após o desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustular centralizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistémica devido a alteração da função da pele como barreira. Se for usada em psoríase, é importante que o paciente seja observado cuidadosamente. - Como com todos os glucocorticóides tópicos potentes, evite a interrupção súbita do tratamento. Quando o tratamento tópico prolongado com glucocorticóides é suspenso, pode desenvolver-se um efeito de rebound que assume a forma de uma dermatite com rubor intenso, picadas e sensação de queimadura. Isto pode ser evitado pela redução lenta do tratamento, por exemplo, continuar o tratamento de forma intermitente antes de suspender-lo. - Pode ocorrer hiperglicémia e glicosúria em alguns pacientes após aplicação tópica, devido a absorção sistémica. - Os glucocorticóides podem mudar o aspecto de algumas lesões e tornarem difícil estabelecer um diagnóstico adequado e podem ainda retardar a cura. - Desdek contém propilenolol que pode causar irritação cutânea, e ainda butilhidroxitolueno, que pode causar reacções cutâneas locais (ex. dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas. | **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO** Não foram realizados estudos de interacção. | **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reacções adversas são apresentadas no Quadro 1, em conformidade com o sistema de classificação de órgãos MedDRA e em frequência decrescente definida como se segue: Muito frequentes ($\geq 1/10$) Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muito raros ($< 1/10.000$) Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) Os efeitos indesejáveis que foram relatados em relação ao tratamento com corticosteróides externos, incluem:

Quadro 1: efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento descritas por sistema orgânico e frequência

Afectões dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Sensações de queimadura ligeira a moderada no local da aplicação, formigamento/picadas, prurido, infecções bacterianas, parestesia, furunculose e atrofia local da pele.
Pouco frequentes:	Estrias, irritação, hipertricrose, hipopigmentação, dermatite perioral, maceração da pele, dermatite alérgica de contacto, pápula rosácea como dermatite (pele facial), reacções acneiformes, fragilidade capilar (equimoses), miliaria, secura, sensibilização (mometasona), folliculite.
Infecções e infestações	
Pouco frequentes:	Infecção secundária.
Vasculopatias	
Muito raros:	Telangiectasia

Existe um maior risco de efeitos sistémicos e efeitos indesejáveis locais com dosagem frequente, tratamento de grandes áreas ou no tratamento a longo prazo e ainda no tratamento de áreas intertriginosas ou com pensos oclusivos. Tem sido relatada hipopigmentação ou hiperpigmentação em casos isolados (raros) em conexão com outros esteróides e podem portanto ocorrer com Desdek. Efeitos secundários que têm sido relatados com glucocorticóides sistémicos – incluindo supressão adrenal – podem também ocorrer com glucocorticóides aplicados topicamente. Os pacientes pediátricos podem demonstrar maior susceptibilidade a supressão do eixo hipotálamico-pituitário-adrenal induzido por corticosteróides tópicos e síndrome de Cushing do que pacientes maduros dada a maior superfície do corpo à proporção de peso do corpo. A terapia crónica com corticosteróides pode interferir com o crescimento e desenvolvimento das crianças. Foi relatada hipertensão intracraniana em pacientes pediátricos a receberem corticosteróides tópicos. As manifestações de hipertensão intracraniana incluem fontanelas inchadas, cefaleias e papiledema bilateral.

(v.08.2009) Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado:

Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.

Av. 25 de Abril, 6 – 2795-195 Linda-a-Velha – Portugal

Bibliografia

- (1) Brazzini B., Pimpinelli N., New and Established Topical Corticosteroids in Dermatology - Clinical Pharmacology and Therapeutic Use; Am J Clin Dermatol 2002; 3 (1): 47-58.
- (2) Informado ao dia 19/09/2012; INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

EXOSTOSE SUBUNGUEAL – DOIS CASOS CLÍNICOS ILUSTRATIVOS

Hugo Barreiros

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

RESUMO – A exostose subungueal é um tumor ósseo benigno incomum que afecta especialmente os adolescentes e adultos jovens. Tem como localização preferencial o 1º dedo do pé, muito provavelmente por este estar frequentemente exposto ao traumatismo, factor etiológico conhecido. O diagnóstico diferencial inclui, para além de tumores malignos, verruga viral, fibroma, granuloma piogénico ou osteocondroma subungueal. O diagnóstico é confirmado por radiografia demonstrando-se o crescimento ósseo anormal.

Descrevem-se os casos clínicos de duas jovens que recorreram à nossa consulta por exostoses dos dedos dos pés, assim como a técnica cirúrgica utilizada em cada um dos casos.

O tratamento da exostose subungueal é exclusivamente cirúrgico. As técnicas de excisão são múltiplas e estão documentadas por especialistas de várias áreas. Existe concordância na importância fundamental da excisão de todo o tumor de forma a evitar as altas taxas de recorrência.

PALAVRAS-CHAVE – Exostoses; Unhas.

SUBUNGUAL EXOSTOSIS – TWO DEMONSTRATIVE CLINICAL CASES

ABSTRACT – Subungual exostosis is an uncommon benign bone tumor. It mainly affects adolescents and young adults. It commonly affects the great toe probably due to frequent trauma (known etiologic factor). The differential diagnosis includes malignant tumours, viral wart, fibroma, pyogenic granuloma or subungual osteochondroma. The clinical suspicion can be confirmed by X-ray demonstrating the bone outgrowth.

We report the clinical cases of two young girls that were referred to our department with subungual exostosis of the toes. We also describe the surgical techniques used in these patients.

Treatment of subungual exostosis is surgical. The techniques of excision can vary and have been documented by clinicians in a range of specialities. All agree that complete removal is important to avoid a high rate of recurrence.

KEY-WORDS – Exostoses; Nails; Nail diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Por decisão do autor, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Dermatologia Cirúrgica

Correspondência:

Dr. Hugo Barreiros

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta

Av. Torrado Silva

2805-267 Almada, Portugal

Tel.: +351 212727100

Fax: + 351 212957004

Email: hbarreiros@gmail.com

INTRODUÇÃO

A exostose subungueal é um tumor ósseo benigno pouco frequente, afectando sobretudo adolescentes e adultos jovens, e com localização preferencial no 1º dedo do pé. Uma publicação anterior de Oliveira e colaboradores¹ demonstrou que o primeiro dedo do pé foi o afectado em 35 dos 49 doentes estudados (71%). Geralmente de etiologia traumática² é frequentemente mal interpretada como tumor maligno. Foi descrita pela primeira vez por Dupuytren em 1817, datando a primeira publicação de 1847 com a revisão dos seus cinco casos³. Histologicamente o tumor é formado por um núcleo de osso trabecular envolvido por uma cápsula fibrocartilaginosa⁴. A clínica típica caracteriza-se por nódulo/tumor de consistência dura, aderente à extremidade distal do prato ungueal, originando com frequência onicólise. Um dos sinais cardinais deste tipo de tumor é a dor que está invariavelmente presente. Trata-se, na grande maioria dos casos, de lesão única, com excepção dos raros casos de síndrome de exostoses múltiplas⁵. O diagnóstico diferencial inclui, para além do tumor maligno, verruga viral, fibroma, granuloma piogénico ou osteocondroma subungueal⁶. O diagnóstico é confirmado por radiografia demonstrando o crescimento ósseo anormal, geralmente da face dorsal da falange distal. Por outro lado, na radiografia do osteocondroma é característico o crescimento do tumor a partir do prato epifisário⁷.

CASOS CLÍNICOS

Descrevem-se de seguida dois casos clínicos ilustrativos da patologia em causa:

Caso Clínico Nº 1

Uma menina de 10 anos foi referenciada ao nosso Serviço por nódulo da falange distal do segundo dedo do

pé esquerdo, subungueal, firme e doloroso à palpação. Não havia aparentemente, factor traumático desencadeante e tinha evolução de 8 meses (Fig. 1). A avaliação radiográfica confirmou o diagnóstico clínico de exostose subungueal (Fig. 2).



Fig. 1 - Caso Clínico Nº1: Tumor subungueal do 2º dedo do pé esquerdo.



Fig. 2 - Caso Clínico Nº1: a radiografia mostra a proliferação óssea na falange distal do 2º dedo do pé esquerdo.

Dermatologia Cirúrgica

Caso Clínico N°2

Uma adolescente de 16 anos, com história de 12 meses de evolução de nódulo subungueal do primeiro dedo do pé esquerdo, doloroso e de consistência dura à palpação (Fig.3), foi observada na nossa consulta. Referia traumatismo local há cerca de 18 meses, altura em que o dedo foi atingido por uma cadeira. A radiografia do dedo revelou uma massa óssea anómala a nível da falange distal (Fig.4).



Fig 3 - Caso Clínico N°2: Tumor subungueal do 1º dedo do pé esquerdo.



Fig 4 - Caso Clínico N°2: a radiografia mostra o tumor ósseo anómalo sobre a face dorsal da falange distal do 1º dedo do pé esquerdo.

Ambas as doentes foram propostas para tratamento cirúrgico. Após assepsia local foi aplicado garrote na base do dedo afectado. Sob anestesia troncular (bloqueio proximal) com lidocaína a 2% (sem adrenalina) foi realizada avulsão parcial do prato ungueal utilizando para tal um descolador de unha. Na seguinte fase cirúrgica, e dependendo da dimensão do tumor, é importante preservar ao máximo o leito ungueal (que é largamente expandido pela proliferação tumoral). Realizou-se incisão longitudinal ao longo de todo o tumor, completada por incisão transversal seguindo a curvatura do hiponíquio (incisão em T invertido). Seguiu-se a dissecação cuidadosa do frágil leito ungueal de forma a expor todo o tumor. Esta etapa, em tumores de grandes dimensões, torna-se extremamente difícil, pelo que na grande maioria das vezes o leito ungueal é irreparavelmente lesado. Usando uma pequena regina ou um alicate de unhas secciona-se todo o tumor pela sua base. É recomendada uma remoção generosa do tumor e a curetagem da cortical do osso para evitar recidivas. Se o leito ungueal tiver sido preservado, encerra-se com sutura directa (sutura 5/0 ou 6/0 absorvível). Se o leito ungueal tiver sido desfeito em vários pedaços, se possível, aproximam-se os bordos. A cicatrização por segunda intenção é muitas vezes utilizada e com bons resultados cosméticos.

Ambas as doentes foram submetidas a exérese em bloco dos seus tumores. No primeiro caso foi possível a aproximação dos bordos da lesão com sutura directa do defeito. Após a cirurgia foi executado penso com gaze vaselinada e pomada de ácido fusídico de forma a garantir a não aderência do leito cirúrgico às compressas / ligadura. Em ambas as doentes foram prescritos antibióticos e analgésicos. Foi pedido para manterem o membro elevado até ao primeiro penso que foi realizado às 24 horas seguintes (mudança de penso e revisão da ferida cirúrgica).

A Fig. 5 ilustra o 1º caso clínico: A) 5º dia pós-operatório e B) 2 meses de "follow-up". Nesta última imagem (5B) observa-se onicólise parcial do prato ungueal na zona do tumor. Aos 6 meses de seguimento a doente encontra-se satisfeita, sem dores e sem recidiva da lesão. No segundo caso clínico e atendendo às grandes dimensões do tumor, não foi possível a aproximação do defeito cirúrgico, recorrendo-se à cicatrização por segunda intenção (Fig. 6). Ao "follow-up" de 8 meses não há qualquer sinal de recidiva tumoral, porém observa-se onicólise de grande parte da unha. A histologia de ambos os casos foi concordante com o diagnóstico clínico.

Dermatologia Cirúrgica



Fig. 5 - Caso Clínico N°1: A) 5º dia pós-operatório; B) 2 meses de "follow-up".



Fig. 6 - Caso Clínico N°2: 24 horas pós-operatório.

DISCUSSÃO

Embora a etiologia da exostose não esteja totalmente esclarecida, crê-se que existe forte associação com traumatismo prévio⁸. Dos dois casos clínicos expostos há associação aparente com traumatismo pelo menos num deles. O diagnóstico é clínico com confirmação radiográfica. Nos exames de ambas as doentes são evidentes as anómalas proliferações ósseas a partir da falange distal.

Os cuidados pós-operatórios são fundamentais. A antibioterapia é mandatória devido ao potencial risco de osteomielite por manipulação directa do osso. Existe também evidência de que o espaço subungueal é um reservatório de *Staphylococcus*⁹, sendo que a distorção de planos provocada pelo tumor pode aumentar a carga bacteriana. A analgesia deve ser cuidada e reforçada porque na maioria dos doentes a lesão do leito ungueal é intensamente dolorosa.

O tratamento da exostose subungueal é exclusivamente cirúrgico. As técnicas de excisão são múltiplas e estão documentadas por especialistas de várias áreas. Existe concordância na importância fundamental da excisão de todo o tumor de forma a evitar as altas taxas de recorrência (na ordem dos 40-70%)¹⁰. É discutível a necessidade de reparação dos defeitos do leito ungueal, embora se saiba que a reconstituição do leito ungueal, quer seja por sutura directa ou retalho, diminui a probabilidade de onicólise no pós-operatório¹¹. Obviamente isto reveste-se de importância fundamental em exostoses de grandes dimensões e quando o dedo afectado é da mão, dado ser localização mais exigente em termos estéticos.

Este artigo pretende ilustrar como um tumor ósseo benigno pode ser tratado por um dermatologista em ambulatório e sob anestesia local.

BIBLIOGRAFIA

1. Oliveira A, Picoto A, Verde S, Martins O. Subungual exostosis: treatment as an office procedure. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980; 6:555-8.
2. Haneke E. Bone and cartilage tumors. In: Krull EA, Zook EG, Baran R, editors. *Nail surgery. A Text and Atlas.* 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.149-152.
3. Dupuytren G. *Injuries and diseases of bones.* London: Publications of the Sydenham Society; 1847.
4. Cohen HJ, Frank SB, Minkin W. Subungual exostoses. *Arch Dermatol.* 1973; 107:431-2.
5. Baran R, Bureau H. Multiple exostosis syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:333-5.
6. Schulze K, Hebert A. Diagnostic features, differential diagnosis and treatment of subungual osteochondroma. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11:39-41.
7. Eliezri Y, Taylor S. Subungual osteochondroma. Diagnosis and management. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992; 18:753-8.
8. Landon G, Johnson K, Dahlin D. Subungual exostoses. *J Bone Joint Surg.* 1979; 61A:256-9.
9. Namura S, Nishijima S, Higashida T, Asada Y. *Staphylococcus aureus* isolated from nostril anterior and subungual spaces of the hand. *J Dermatol.* 1995; 22:175-80.
10. Miller-Breslow A, Dorfman H. Dupuytren's (subungual) exostosis. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12:368-78.
11. Muse G, Rayan G. Subungual exostosis. *Orthopedis.* 1986; 9:997-8.

MORFEIA LINEAR E LÍQUEN ESCLEROSO GENITAL – UMA ASSOCIAÇÃO A TER EM MENTE

Neide Pereira¹, Rita Cabral¹, Margarida Gonçalo²

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

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia /Consultant Chief, Dermatology and Venereology
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A coexistência de morfeia e líquen escleroso, na maioria dos casos com localização extragenital, tem sido relatada na literatura.

Caso Clínico: Doente do sexo feminino, de 58 anos, seguida desde 1998 na consulta de Dermatologia, por placas escleróticas de configuração linear, que evoluíram para atrofia profunda, localizadas ao hemicorpo direito e cujo estudo histopatológico foi compatível com o diagnóstico clínico de morfeia linear. Nove anos mais tarde, sobre as áreas atroficas residuais surgiram pequenas lesões branco-nacaradas agrupadas em placa cuja histologia foi compatível com líquen escleroso. Simultaneamente, a nível vulvar, foram observadas placas branco-nacaradas, mal delimitadas, condicionando atrofia dos pequenos lábios, clínica e histologicamente compatível com líquen escleroso genital (LEG), tendo-se obtido uma boa resposta ao tratamento com corticóides tópicos.

Discussão: Recentemente verificou-se que 38% dos doentes com morfeia sofrem de LEG, sugerindo que as duas doenças podem ter mecanismos comuns ou que o LEG seja a manifestação genital da morfeia. Reforçamos a necessidade de examinar a genitália dos doentes com morfeia dada a morbilidade e o risco de carcinoma espinhocelular associado ao LEG.

PALAVRAS-CHAVE – Esclerodermia linear; Esclerodermia em placas; Líquen escleroso extragenital; Líquen escleroso genital.

METASTATIC CUTANEOUS PLASMOCYTOMA IN A PATIENT LINEAR MORPHEA AND GENITAL LICHEN SCLEROSUS – AN ASSOCIATION TO KEEP IN MIND

ABSTRACT – Background: Coexistence of lichen sclerosus and morphea, in most cases with extragenital localization, has been reported in the literature.

Case report: A 58-year-old woman presented in 1998 with sclerotic and atrophic linear plaques on the right hemibody, whose histopathological study was compatible with linear morphea. Nine years later, on the residual atrophic areas, small whitish lesions grouped into plaques developed and histology was compatible with lichen sclerosus. Simultaneously, ill-defined, pearly white plaques occurred in the vulva conditioning atrophy of the labia minora, compatible also on histology with genital lichen sclerosus (GLS). A good response to topical corticosteroids was observed.

Discussion: In a recent study 38% of patients with morphea also suffer from GLS, suggesting that the two diseases may have common mechanisms or that GLS represents the genital manifestation of morphea. We emphasize the need to examine the genitalia of patients with morphea due to morbidity and the risk of squamous cell carcinoma associated with GLS.

KEY-WORDS – Genital diseases; Female; Lichen sclerosus et atrophicus; Scleroderma, localized; Skin diseases.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Correspondência:

Dr.^a Neide Pereira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Tel.: +351 239 400 420

Fax: +351 239 400 490

E-mail: neidepereira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

A esclerodermia localizada ou morfeia é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo, caracterizada por esclerose da derme e tecido adiposo, que tem como base alterações da síntese e deposição do colagénio. As lesões cutâneas surgem como placas eritematosas e edematosas, bem delimitadas, que aumentam de dimensões e progressivamente endurecem no centro, adquirindo uma cor de marfim. Têm muitas vezes um contorno eritematovioláceo (“lilac ring”) numa fase inicial que se torna hiperpigmentado nas lesões evoluídas. A superfície é lisa, brilhante e as placas são duras ao toque com perda dos apêndices cutâneos. Pode ser dividida morfológica-mente em morfeia em placas, localizada ou generalizada, morfeia linear, em gotas, profunda e panesclerótica. Histologicamente caracteriza-se, numa fase precoce, pela presença de um infiltrado inflamatório perivascular e intersticial e fibras de colagénio edematosas e espessadas na derme sem envolvimento da epiderme. Numa fase posterior o infiltrado torna-se cada vez mais escasso, com espessamento, compactação e horizontalização dos feixes de colagénio em toda a derme e hipoderme com redução acentuada dos vasos sanguíneos e atrofia ou mesmo desaparecimento dos anexos cutâneos e rectificação e atrofia da epiderme.

O líquen escleroso é uma dermatose inflamatória crónica benigna pouco frequente que ocorre predominantemente na área anogenital (85% dos casos), com lesões extragenitais em 15% dos doentes. Caracteriza-se por pápulas branco-nacaradas agrupadas em placa, de

superfície lisa e brilhante assumindo progressivamente um aspecto apergaminhado e atrófico (“white spot disease”) com esclerose pouco acentuada, podendo eventualmente confundir-se com a esclerodermia em gotas. A localização genital masculina e feminina é característica e no caso da mulher atinge a vulva, por vezes com atrofia acentuada dos seus componentes estruturais, introito e períneo. A pele e mucosas ficam brancas, brilhantes, endurecidas, com telangiectasias e ulceram facilmente. A histologia caracteriza-se por alterações da epiderme com hiperqueratose e rolhões foliculares, atrofia epidérmica com rectificação da junção dermoepidérmica, vacuolização da camada basal, edema e homogeneização do colagénio da derme superficial e infiltrado inflamatório em banda da derme média, sem envolvimento da derme reticular e hipoderme.

A etiologia destas duas entidades permanece desconhecida, sendo discutidas nas duas uma susceptibilidade genética, a existência de mecanismos auto-ímmunes e a possibilidade do efeito de agentes infecciosos como a *Borrelia Burgdorferi*.

Na literatura têm sido numerosos os casos relatados de doentes com coexistência de morfeia e líquen escleroso¹⁻⁷ levantando questões intrigantes sobre a sua relação.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma doente de 58 anos de idade, caucasiana, referenciada pela primeira vez à

Caso Clínico

consulta de Dermatologia aos 44 anos por, placas escleróticas de configuração linear, acastanhadas, deprimidas centralmente, de superfície brilhante e bordo eritemato-violáceo bem delimitado e com evolução rapidamente progressiva nos 6 meses anteriores. Localizavam-se apenas ao hemisfério direito, nomeadamente, na face externa de todo o membro superior direito (desde o ombro prolongando-se para o braço, antebraço até punho) e face lateral e medial da coxa homolateral com extensão até ao dorso do pé (Fig. 1). Estas eram assintomáticas mas condicionavam limitação funcional do joelho, articulação tibio-társica e falta de força da articulação coxo-femural devido à atrofia muscular subjacente às placas de morfeia que envolviam os glúteos e a coxa. A doente não apresentava quaisquer sinais ou sintomas sistémicos e dos seus antecedentes pessoais apenas se destaca hipertensão arterial controlada com fosinopril 20mg id. A biopsia cutânea, revelou espessamento e horizontalização dos feixes de colagénio em toda a derme e hipoderme, presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear intersticial e perivascular com perda dos anexos cutâneos (Fig. 2), confirmando o diagnóstico clínico de morfeia.

Do estudo analítico e imagiológico realizado (hemograma, função renal e hepática, proteinograma electroforético, doseamento de imunoglobulinas, serologias virais, serologia da *Borrelia burgdorferi* e anticorpos como anti-ds-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-sm, anti-RNP, anti-Scl-70 e anti-centrómero, radiografia do tórax e dos ossos dos membros) constatou-se apenas positividade dos anticorpos anti-nucleares com padrão



Fig 1 - Placas escleróticas de configuração linear, acastanhadas, deprimidas centralmente, localizadas ao hemisfério direito (face externa de todo o membro superior direito e a face lateral e medial da coxa homolateral até ao dorso do pé). Salienta-se a atrofia marcada ocasionando acentuado prejuízo estético e funcional.

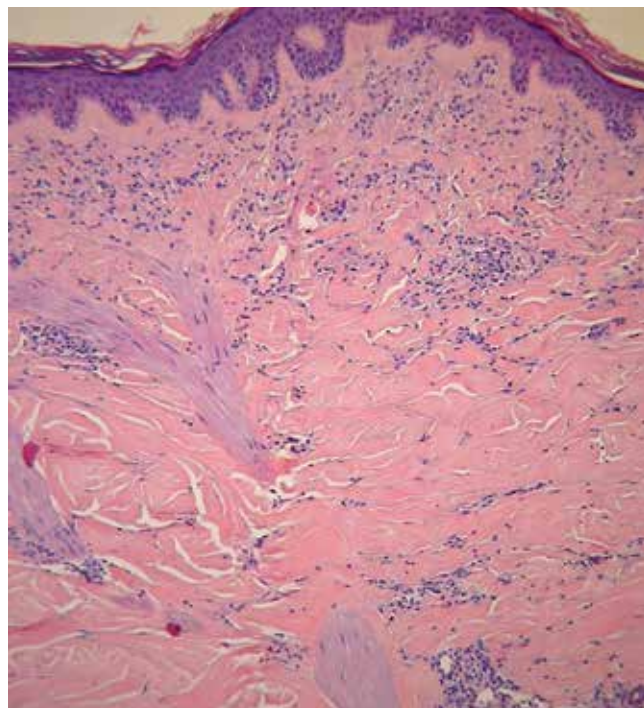


Fig 2 - Histologia de biopsia de lesão de morfeia linear (braço) - espessamento e horizontalização dos feixes de colagénio em toda a derme e hipoderme, e infiltrado inflamatório linfomononuclear intersticial e perivascular e ausência de anexos cutâneos confirmando o diagnóstico clínico de morfeia (H&E).

granular denso. Ao longo dos anos a doente foi sucessivamente submetida a várias terapêuticas desde penicilina injectável, cloroquina 250mg/d, corticoterapia tópica e sistémica 32mg/d, ciclosporina 150mg/d (que suspendeu por hipertensão não controlada), metotrexato 7,5mg/semana (que não tolerou por náuseas) e fototerapia UVA₁ numa dose total de 1700J/cm², acompanhada sempre de tratamentos de fisioterapia. No entanto observou-se, extensão progressiva das lesões cutâneas com atrofia marcada ocasionando acentuado prejuízo estético e funcional, verificando-se apenas perda progressiva da esclerose cutânea com discreta melhoria da mobilidade cutânea e articular.

Nove anos mais tarde, sobre as áreas atróficas residuais de morfeia linear surgiram pequenas lesões branco-nacaradas agrupadas em placa (Fig. 3) cuja histologia mostrou hiperqueratose ortoqueratósica, rolhões córneos e presença de feixes de colagénio espessados na derme papilar com um infiltrado inflamatório linfomononuclear em faixa na derme média (Fig. 4), sendo compatível com o diagnóstico clínico de líquen escleroso.

Caso Clínico



Fig. 3 - Lesões branco-nacaradas agrupadas em placa sobre área atrófica de morfeia linear.

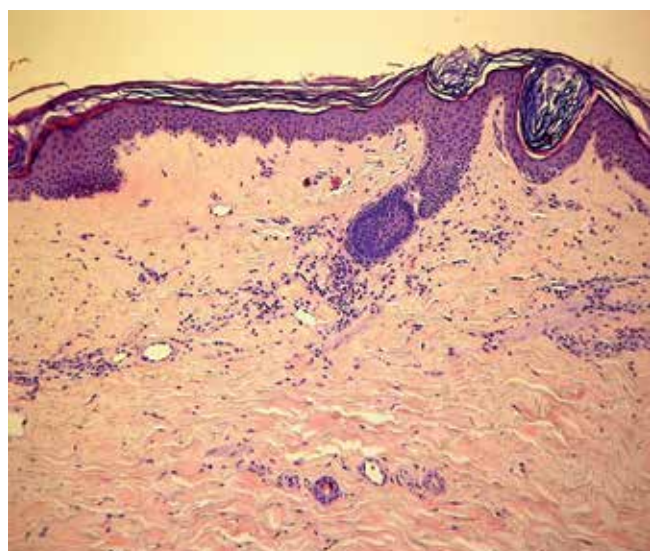


Fig. 4 - Histologia de biópsia de lesão de líquen escleroso (coxa) - hiperqueratose ortoqueratósica, rolhões córneos e presença de feixes de colagénio espessados na derme papilar com um infiltrado inflamatório linfomononuclear em faixa na derme média, sendo compatível com o diagnóstico clínico de líquen escleroso (H&E).



Fig. 5 - Placas branco-nacaradas, pruriginosas, de superfície brilhante, mal delimitadas, atingindo os pequenos lábios, intróito vaginal e períneo, condicionando atrofia dos pequenos lábios, muito característico de líquen escleroso genital.

Simultaneamente, a nível vulvar, surgiram placas branco-nacaradas, com algumas telangiectasias, pruriginosas, de superfície brilhante, mal delimitadas, atingindo os pequenos lábios, intróito vaginal e períneo, condicionando atrofia dos pequenos lábios, muito característico de líquen escleroso genital (LEG) (Fig. 5), diagnóstico confirmado pelo estudo histológico que

mostrou vacuolização da camada basal e espessamento e hialinização dos feixes de colagénio a nível do córion superficial.

Nesta localização obteve-se uma boa resposta ao tratamento tópico com corticoides de média potência.

DISCUSSÃO

Em resumo esta doente tem morfeia linear profunda envolvendo apenas a metade direita dos membros condicionando limitação funcional e assimetria importante. Com a melhoria da esclerose surgiram lesões, clínica e histologicamente típicas de líquen escleroso sobre as placas de morfeia e LEG.

A associação entre líquen escleroso e morfeia foi descrita pela primeira vez em 1980 por Uitto, *et al.*⁸ em 10 doentes. Desde então a literatura contém inúmeros relatos de doentes com morfeia e líquen escleroso, na maioria morfeia em placas e líquen escleroso extragenital.

No entanto a relação entre estas duas entidades é controversa.

Por vezes existe sobreposição de características clínicas e histológicas de líquen escleroso e morfeia sendo difícil a sua diferenciação. De facto, ambas são doenças inflamatórias crónicas, caracterizadas por alterações discrómicas da pele e fibrose da derme. Autores como Uitto, *et al.*⁸ são da opinião que na mesma lesão pode haver características histológicas de líquen escleroso e morfeia indicando que estas duas entidades representam um espectro da mesma doença em vez de duas doenças separadas. Connelly e Winkelmann⁴ argumentam que a morfeia e o líquen escleroso são também espectros da mesma doença sendo o líquen escleroso uma forma de morfeia subepidérmica. Já Patterson e Ackerman⁹ são da opinião que estas são duas entidades totalmente distintas. Do ponto de vista histológico a presença de fibrose na derme papilar e tecido adiposo, independentemente das alterações existentes na epiderme e derme papilar, são indicativos de morfeia.

Alguns autores sugerem a realização de técnicas histológicas adicionais para distinção destas duas condições, nomeadamente coloração da elastina que se encontra diminuída ou ausente na derme papilar no líquen escleroso mas não na morfeia.

A maioria dos casos relatados da associação de morfeia e líquen escleroso referem-se de líquen escleroso de localização extragenital. A associação com LEG só recentemente foi demonstrada num estudo prospectivo multicêntrico¹⁰. Nesta série 38% dos doentes com morfeia (45% com morfeia em placas e 6% com morfeia linear) apresentavam LEG, permitindo apoiar fortemente, segundo os autores, que estas duas doenças partilham mecanismos etiopatogénicos comuns e possivelmente um fundo genético. Sugerem mesmo que o LEG poderá corresponder à manifestação genital da morfeia.

Em conclusão, o caso clínico apresentado pretende relembrar a associação entre estas duas entidades que no caso da nossa doente apresentava um quadro de morfeia linear com líquen escleroso de localização genital e extragenital.

Ainda dada a possibilidade de ser elevada a percentagem de LEG em doentes com morfeia, reforçamos a necessidade de examinar a genitália dada a morbidade e o risco de 3 a 7% destes doentes desenvolverem carcinoma espinhocelular associado ao líquen escleroso genital¹¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol.* 1990;29(7):486-9.
2. Wu KH, Dai YS, Tsai MJ, Lin SC, Wang LH, Huang MT, et al. Lichen sclerosus et atrophicus, bullous morphea, and systemic lupus erythematosus: a case report. *J Microbiol Immunol Infect.* 2000;33(1):53-6.
3. Kim DH, Lee KR, Kim TY, Yoon MS. Coexistence of lichen sclerosus with morphoea showing bilateral symmetry. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7):416-8.
4. Connelly MG, Winkelmann RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea, and lichen planus: report of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:844-51.
5. Sawamura D, Yaguchi T, Hashimoto I, Nomura K, Konta R, Umeki K. Coexistence of generalized morphea with histological changes in lichen sclerosus et atrophicus and lichen planus. *J Dermatol.* 1998;25(6):409-11.
6. Lampert A, Fortier-Beaulieu M, Thomine E, Young P, Lauret P. Association sur un membre d'un lichen scléreux et d'une sclerodermie monomélique. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122(3):102-4.
7. Yasar S, Mumcuoglu CT, Serdar ZA, Gunes P. A case of lichen sclerosus et atrophicus accompanying bullous morphea. *Ann Dermatol.* 2011;23:54-9.
8. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3(3):271-9.
9. Patterson JA, Ackerman AB. Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. A clinical and histologic study of 24 patients in whom both conditions were reputed to be present simultaneously. *Am J Dermatopathol.* 1984;6(4):323-35.
10. Lutz V, Francès C, Bessis D, Cosnes A, Kluger N, Godet J, et al. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol.* 2012; 148(1):24-8.
11. Gutiérrez-Pascual M, Vicente-Martín FJ, López-Estebananz JL. Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Acta Dermosifiliogr.* 2012;103(1):21-8.

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

M

MATRICIUM®

O 1º DISPOSITIVO MÉDICO ESTÉRIL - 100% BIOMIMÉTICO
AUTÊNTICA REGENERAÇÃO DA PELE

WORLDWIDE DERMATOLOGICAL DISCOVERY

SINERGIA

63 substâncias
ativas indispensáveis
à mitose celular



SIMBIOSE PERFEITA

Pele/Matricium
Actua em profundidade

APÓS QUALQUER PROCEDIMENTO COSMÉTICO → PELE ENVELHECIDA → PELE SUJEITA A AGRESSÕES EXTERNAS

A BIOLOGIA AO SERVIÇO DA DERMATOLOGIA

PACIENTE COM PSORÍASE MANTENDO O USO DE IMUNOBIOLÓGICOS APÓS DOIS EPISÓDIOS DE TUBERCULOSE PULMONAR

Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva¹, Flávia Estrela Maroja Marinho¹, Fátima Satomi Nishimori², Camila Nemoto Mendonça², João Carlos Regazzi Avelleira³

¹Residente do terceiro ano de Dermatologia/Resident of the third year of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

Flávia Estrela Maroja Marinho

²Residente do segundo ano de Dermatologia/Resident of the second year of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

³Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Chefe do Serviço de Dermatologia/Specialist of Dermatology, Head of the Department of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – Os autores relatam o caso de uma paciente de 58 anos, portadora de psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn, que na vigência de terapia com imunobiológicos, desenvolveu dois episódios de tuberculose pulmonar. Durante o tratamento do segundo episódio de tuberculose pulmonar, optou-se por reinstaurar o uso do imunobiológico, dada a gravidade da doença de Crohn e a dificuldade do controle da psoríase com outros fármacos, evoluindo com boa resposta no controle da atividade da doença de Crohn, psoríase e artrite psoriásica.

PALAVRAS-CHAVE – Psoríase; Mycobacterium tuberculosis; Artrite psoriática; Doença de Crohn; Imunobiológico.

PATIENT WITH PSORIASIS KEEPING THE USE OF IMMUNOBIOLOGICALS AFTER TWO EPISODES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

ABSTRACT – The authors report the case of a 58 years old patient, with psoriasis, psoriatic arthritis and Crohn's disease, who developed two episodes of pulmonary tuberculosis during the immunobiological therapy. While treating the second episode of pulmonary tuberculosis, it was decided to reinstate the use of immunobiological, given the severity of the Crohn's disease and the poor control of psoriasis with other drugs, evolving with good results in controlling the activity of Crohn's disease, psoriasis and psoriatic arthritis.

KEY-WORDS – Psoriasis; Mycobacterium tuberculosis; Arthritis, psoriatic; Crohn disease; Immunologic factors.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Razão de publicação: Os autores apresentam caso clínico ocorrido em país com prevalência alta de tuberculose, onde a conduta adotada considerou a necessidade e o risco-benefício da reintrodução de terapêutica imunossupressora.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva
Rua Severino Meirelles, número 135, apartamento 305
Alto dos Passos, Juiz de Fora/Minas Gerais
Brasil. CEP: 36040-025.
E-mail: pedroetienne@gmail.com

INTRODUÇÃO

Psoríase é uma dermatose inflamatória crônica, imuno-mediada, com predisposição genética, acometendo pele e articulações e afetando 2 a 4% da população ocidental¹. Está associada a várias doenças sistêmicas, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade e doença inflamatória intestinal (especialmente Doença de Crohn)¹.

Aproximadamente um quarto de todos pacientes com psoríase necessita de fototerapia, terapia sistêmica ou ambos para controle adequado da doença (ciclosporina, metotrexate, retinóides orais, fototerapia)², obtendo por vezes resultados variáveis, muitas vezes frustrantes e efeitos colaterais indesejáveis.

Nesse contexto, com base nos mecanismos etiopatogênicos e na experiência no manejo de outras doenças imunologicamente mediadas, introduziu-se para tratamento da psoríase nova classe de medicamentos, capazes de modificar a resposta biológica, como as drogas anti-TNF³.

A utilização de drogas anti-TNF no controle de casos não responsivos a outros tratamentos ou cujo tratamento foi modificado pelo aparecimento de efeitos adversos, tem sua eficácia consagrada por inúmeros estudos, fazendo parte da recomendação de guidelines internacionais e brasileiro⁴⁻⁶.

Em relação à segurança, drogas anti-TNF- α , podem interferir na capacidade de manutenção e formação do granuloma, forma de defesa dependente do TNF- α ⁷. Este fato tem especial importância quando consideramos que o Brasil é um país endêmico para Tuberculose (19º lugar na lista das 22 nações que concentram 80% dos casos da doença no mundo- OMS/2011).

Relatamos o caso de paciente portadora de psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn, sem resposta satisfatória a diversos tratamentos, que iniciou tratamento com medicação biológica e embora tenha tido duas vezes tuberculose pulmonar permanece em uso de imunobiológicos.

CASO CLÍNICO

Paciente feminina, 58 anos, natural do Ceará, residente no Rio de Janeiro desde os 20 anos. Diagnosticada com psoríase e artrite psoriásica desde 1995, e em 2001, apresentou quadro de perfuração intestinal, quando foi diagnosticada Doença de Crohn.

De 2002 a 2005 manteve controle da atividade da Doença de Crohn com uso de azatioprina e prednisona, sem obter resultados satisfatórios no controle da psoríase e artrite psoriásica com metotrexate. Em janeiro de 2006 foi iniciado tratamento com infliximabe. Foram ministradas 2 doses da droga, com excelente resposta, porém o esquema foi interrompido devido a reação durante infusão da 3ª dose (taquicardia, flushing e dispneia). Permaneceu de março a novembro de 2006 em uso de tópicos. Gradualmente evoluiu para eritrodermia, piora da artrite em mãos e pés, motivando a introdução de etanercepte, com melhora do quadro eritrodérmico e controle da artrite. Após 2 meses, paciente passou a apresentar febre, tosse, escarro purulento e dispnéia. A radiografia de tórax e exame do escarro positivo para bacilo álcool ácido resistente (BAAR) fizeram com que fosse suspenso o etanercepte e iniciado tratamento para tuberculose pulmonar (TB) com esquema RIP (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida). Durante tratamento da TB, tentativa de controle da psoríase foi realizada sem muito sucesso com fototerapia (UVB-Narrow Band) e após o término do tratamento RIP, quando a paciente recebeu alta por cura da TB, com introdução de ciclosporina (julho – 2007).

Em dezembro de 2008, embora em uso de ciclosporina (17 meses) a paciente apresentava-se novamente eritrodérmica, com dores articulares e com auto-estima baixa, fazendo com que fosse proposta quimioprofilaxia com isoniazida e introduzido adalimumabe (janeiro de 2009). Ministrou-se a droga durante 21 meses, evoluindo com latência da Doença de Crohn e rápida melhora da artrite psoriásica e da psoríase (Fig. 1). Em

Caso Clínico



Fig 1 - Observamos o quadro dermatológico da paciente em A, antes da introdução do ADALIMUMABE (PASI:40,6) e em B, na semana 57 (PASI:0 em Novembro/2010).

novembro de 2010 desenvolveu novamente quadro de TB (diagnosticado clínica, baciloscópicamente e radiologicamente), sendo necessária instituição do esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e suspensão do adalimumabe. Em fevereiro de 2011, paciente apresentava piora gradativa da psoríase e artrite psoriásica, quando ocorreu reativação da Doença de Crohn, necessidade de internação hospitalar e introdução de altas doses de corticosteróides (risco de perfuração intestinal). Na tentativa de evitar nova intervenção cirúrgica e apesar da paciente estar em tratamento da tuberculose pulmonar foi decidida a reintrodução do adalimumabe (março-2011). A paciente evoluiu com remissão da Doença de Crohn e melhora lenta, porém progressiva da psoríase (PASI=0 em março de 2012) (Figs. 2 e 3). Realizou esquema RIPE por 9 meses. Mantém atualmente quimioprofilaxia para tuberculose com isoniazida por tempo indeterminado conforme orientação da pneumologia.

DISCUSSÃO

A associação da psoríase com acometimento articular e doenças intestinais inflamatórias (Doença de Crohn) foi demonstrada em diversos estudos^{8,9}, geralmente com a psoríase precedendo sintomas intestinais¹⁰ (há evidências da existência de um *locus* imunomodulador capaz de influenciar as duas doenças)¹. Controle conjunto das doenças pode ser difícil pela necessidade de droga que seja eficaz em ambas e que não seja capaz de interagir negativamente em uma das duas (por exemplo, o uso de corticosteroide sistêmico na



Fig 2 - Observamos o quadro dermatológico da paciente em A, antes da reintrodução do ADALIMUMABE (PASI: 18) na semana 78(Março de 2011) e em B, na semana 130, quando atingiu novamente PASI 0 após 52 semanas de reintrodução do ADALIMUMABE (Março/2012).

Doença de Crohn é potencialmente capaz de provocar piora da psoríase).

No manejo destes pacientes, drogas modificadoras da resposta biológica surgiram como promissora alternativa terapêutica. Introduzidos no fim do século passado no tratamento da artrite reumatoide, os biológicos tiveram sua eficácia também confirmada na doença inflamatória intestinal, leucemia e psoríase, sendo rapidamente incorporados ao arsenal terapêutico para psoríase.

Em relação ao perfil de segurança destes fármacos observava-se que embora não possuindo os efeitos colaterais da ciclosporina, metotrexate e acitretina, sua ação nos mecanismos imunológicos de defesa tornava pacientes mais vulneráveis a agentes infecciosos. No caso da psoríase, um risco especial de doenças como tuberculose, já que biológicos mais utilizados na doença são anticorpos e proteínas com ação anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, etanercepte)^{11,12} citocina importante na formação e manutenção da reação granulomatosa de defesa contra o *M.leprae*.

A ocorrência da tuberculose e sua recorrência basicamente apresentam duas causas básicas: reativação de bacilos persistentes (endógena) e reinfecção por re-exposição(exógena). No primeiro episódio de tuberculose é bastante provável que tenha ocorrido associação com a imunossupressão produzida pela ação dos inibidores do TNF, pelo tempo relativamente rápido (2 meses) entre o início do etanercept e ocorrência

Caso Clínico

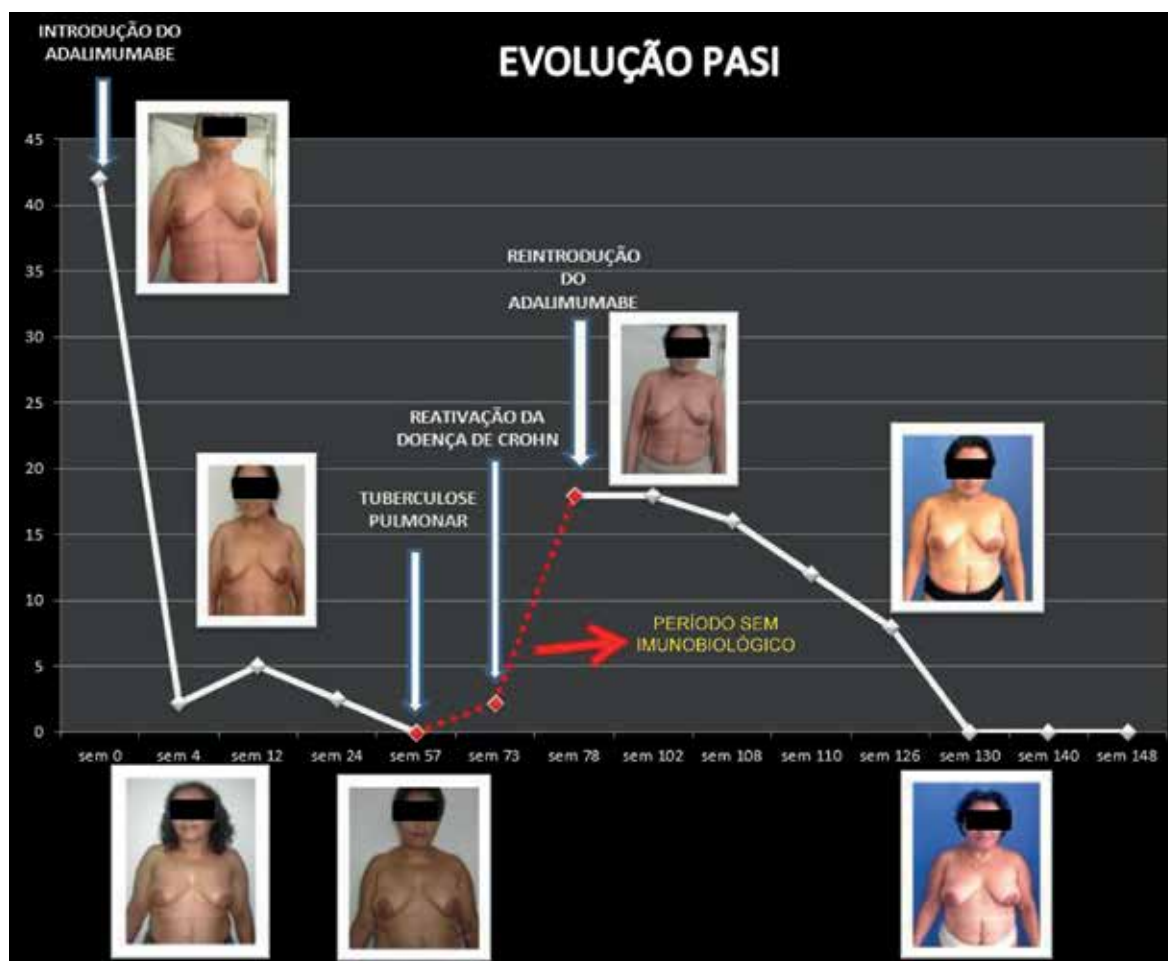


Fig. 3 - Evolução do PASI: Já na 4ª semana havia atingido o PASI 90 (PASI inicial: 40,6; PASI semana 4: 1,8; atingiu o PASI 100 na semana 57, permanecendo sem lesões até novembro de 2010. Após a reintrodução do ADALIMUMABE (Março de 2011), evoluiu com melhora lenta e progressiva da psoríase, atingindo PASI=0 em Março de 2012.

da doença pulmonar. Keane et al., em 2001, referia a ocorrência de 70 casos de TB após uso de infliximabe em 147.000 pacientes que faziam uso da droga em todo o mundo, 51% eram formas extra-pulmonares e 24% eram de tuberculose disseminada. Destes casos 91% provinham de países onde a incidência de TB era menor que 20/100.000 habitantes.

O mesmo trabalho mostrava que entre os anti-TNF poderia haver diferenças no risco de TB, já que dentre 102.000 pacientes que usavam etanercepte, os casos de TB foram apenas 9¹³. É possível que a diferença seja pelos mecanismos de ação e cinética das drogas: o infliximabe um anticorpo quimérico capaz de se ligar ao TNF circulante e ao TNF ligado aos receptores celulares, com meia vida aproximada de 4 semanas e o etanercepte uma proteína que se liga somente ao anticorpo

circulante, com meia vida mais curta em torno de 70 horas^{14,15}.

O risco relativo de tuberculose com uso de medicamentos anti-TNF é 19 vezes maior que o da população geral, enquanto o risco relativo para tuberculose é 4 vezes o da população geral com o uso de imunossuppressores convencionais¹⁶.

No caso relatado, para tratamento do primeiro quadro de TB a paciente completou regularmente tratamento com o esquema padrão em uso à época no Brasil que consistia de rifampicina e isoniazida por 6 meses e pirazinamida nos 2 primeiros meses (esquema RIP) alcançando cura clínica e baciloscópica. Os trabalhos sobre eficácia deste esquema em pacientes virgens de tratamento imunocompetentes com tratamento regular durante seis meses de medicação mostram taxas

Caso Clínico

de cura próximas de 100% e taxas de recidiva inferiores a 5%¹⁷.

A gradativa perda de atividade da ciclosporina com piora das lesões cutâneas, reativação da artrite psoriásica e passado recente de doença de Crohn fizeram que novamente fosse introduzida medicação biológica sendo escolhido o adalimumabe, anticorpo monoclonal humano anti-TNF. O reinício da medicação biológica foi realizado após 60 dias de quimioprofilaxia com isoniazida prevista para 6 meses. A resposta foi satisfatória, alcançando PASI zero em poucas semanas, regressão da sintomatologia articular e mantendo a doença de Crohn latente. Manteve-se assim por quase dois anos, quando novo quadro respiratório se desenvolveu, com diagnóstico de tuberculose pulmonar.

A quimioprofilaxia ou tratamento da tuberculose latente com isoniazida vem sendo indicada para grupos de risco desde 1974, com proteção variando de 60% a 90% em indivíduos infectados ou com bacilo da tuberculose latente imunocompetentes e imunodeprimidos. Em metanálise conduzida por Smieja *et al.*, em 2003¹⁸, não foram observadas diferenças significativas entre o uso de isoniazida durante seis ou doze meses (RR de 0,44 e RR de 0,38, respectivamente; $P=0,08$). Apesar disso, essa diferença pode ser importante dependendo do risco de desenvolver tuberculose ativa. Por exemplo, em situações de baixo risco (população de indivíduos adultos, com testes cutâneos positivos, radiogramas normais e risco de hepatite inferior a 0,5%), foi estimado que seria necessário tratar 179 indivíduos, durante seis meses, para prevenir um caso de TB. Utilizando-se esquema de doze meses de duração, seria necessário tratar 161 indivíduos para prevenir um caso. Supondo-se um risco elevado de TB (20%), foi estimado que a cada oito ou nove pacientes tratados, um caso é prevenido^{15,16}. Alguns estudos demonstram que quimioprofilaxia com outras drogas como rifampicina isolada, rifampicina com pirazinamida ou com isoniazida conferem maior proteção contra tuberculose quando comparados com isoniazida isoladamente, porém tais esquemas terapêuticos devem ser melhor estudados principalmente quanto ao risco de desenvolvimento de efeitos adversos (hepatotoxicidade), baixa adesão e análise de custo-benefício e eficácia para utilização em programas governamentais de saúde pública¹⁹.

Portanto, a quimioprofilaxia pode reduzir, mas não impedir a recidiva. Esta, quando ocorre por reativação do *M.tuberculosis* pode ter origem na falta de adesividade ao tratamento ou ser devida a resistência bacilar. Em geral, nestes casos endógenos a recidiva ocorre nos primeiros 12 meses após alta.

Além do mais a possibilidade de reinfecção por reexposição ao bacilo é muito presente na nossa realidade, onde as dificuldades dos programas de controle da tuberculose são evidenciadas no encontro de áreas com grande incidência da doença.

No Brasil, em 2010 foram notificados 36 casos novos de tuberculose em 100 mil habitantes, entretanto no município do Rio de Janeiro, ocorreram 71,8 casos em 100 mil habitantes, e na região onde mora a paciente (Rocinha) são registrados 386 casos/100 mil habitantes^{20,21} mostrando que o risco dos moradores se infectarem ou reativarem doença é grande mesmo realizando-se triagem pré-tratamento e quimioprofilaxia como no caso descrito.

A reinstauração da terapia com adalimumabe fez-se imperiosamente necessária, pelo aumento da atividade da Doença de Crohn com risco de evolução para perfuração intestinal mesmo a paciente ainda fazendo tratamento do segundo quadro de tuberculose pulmonar. Há relativamente poucos estudos abordando a eficácia do adalimumabe em casos de retratamento. Segundo trabalho de Papp K. *et al*, pacientes tratados com adalimumabe que descontinuaram a terapia e, posteriormente, tiveram recaída, apresentaram boa probabilidade de recuperar a eficácia clínica após reinício de adalimumabe²². Comparando a eficácia e segurança do adalimumabe (tratamento contínuo ou com interrupção seguida de retratamento) em pacientes com psoríase com resposta PASI 75 sustentada, a eficácia a longo prazo, após interrupção não maior que 19 semanas foi similar à eficácia encontrada com tratamento contínuo por mais de 3 anos. O retratamento obteve melhores resultados quando iniciado antes da resposta ter caído abaixo do PASI 50²³.

A opção pela continuação do uso de isoniazida por tempo indeterminado foi tomada pela Pneumologia devido às condições particulares da paciente: moradia em região de alta endemicidade para tuberculose, imunossupressão pela terapia biológica e necessidade de manutenção desta última. É possível que pacientes em uso de terapia biológica, moradores de áreas de alta endemicidade para tuberculose, devam ser submetidos a quimioprofilaxia para tuberculose antes da introdução da medicação biológica mesmo que os exames de triagem não demonstrem alterações.

A eficácia dos agentes modificadores da resposta biológica para tratamento de psoríase e artrite psoriásica e na doença de Crohn, leva-nos a utilizá-los mesmo com a ocorrência de efeitos adversos. A análise do risco-benefício deve ser sempre realizada em conjunto com o paciente.

Caso Clínico

Concluimos com a pertinente reflexão de que o caso demonstra as dificuldades da realidade de grande parte dos países do mundo, onde o avanço de algumas áreas na pesquisa das doenças e suas drogas não realizou-se em conjunto com o desenvolvimento social e sanitário.

REFERÊNCIAS

1. Lima EV, Duarte A, Benard G, Gomes Y, Lima MA, Marques C, et al. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):716-24.
2. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (Suppl. 69), 3-17.
3. Arruda L, Ypiranga S, Martins GA. Tratamento sistêmico da psoríase – Parte II: imunomoduladores biológicos. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4):393-408.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2009. [Data de acesso: 29 de fevereiro de 2012]. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/flash/flash/Arquivos/Pdfs/ConsensoPsor%C3%ADase2009.pdf>
5. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2009;23:5-70.
6. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Amn Acad Dermatol.*2008;5:826-50.
7. Duarte AA, Chehin, FB. Psoríase moderada a grave tratada com infliximabe em 53 pacientes: perfil dos pacientes, eficácia e efeitos adverso. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):257-63.
8. Wright V. Psoriatic arthritis: a comparative study of rheumatoid arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1961;20:123-32.
9. Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. *Br J Dermatol.* 1966;78:249-61.
10. Yates VM, Watkinson GK. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol.* 1982;106:323-30.
11. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. *Pulmão RJ.* 2006;15(1):29-35.
12. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa *Rev Port Pneumol.* 2006;12(5):603-13
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
14. Fernandes EI, Ferreira CT, Silveira TR, Cestaria TF. Psoríase pustulosa associada à Doença de Crohn: Relato de Caso. *An Bras Dermatol.*2000; 75(1):57-64.
15. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 241-8.
16. Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Diss.* 2008;198(12):1842-50
17. Pineda NS, Pereira SM, Matos ED, Barreto ML. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(4) 485-95.
18. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database System Rev.* 2000;2:CD001363.
19. Silva JR JB. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J Bras Pneumol.* 2004;.30(suppl.1).
20. Site de notícias do Ministério da Saúde do Brasil. [Data de acesso : 25 de junho de 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=12351.
21. Site de notícias da Secretaria Estadual de Saúde do Governo do Estado do Rio de Janeiro. [data de acesso: 25 de junho de 2012. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/imprensa/7968-artigo-rocinha-o-desafio-agora-e-a-tuberculose.html>.
22. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol.* 2011; 164:434-41
23. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment

- vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 (in press).
24. Fortaleza GT, Brito MF, Santos JB, Figueiredo AR, Gomes P. Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com infliximabe. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):420-4.
25. Gómez-Reino J, Carmona L. Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2006;31(3):201-3.

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INOVAÇÃO TESTADA EM PELE COM TENDÊNCIA ACNEICA

Pele oleosa com acne ligeira a moderada

EFFACLAR DUO

Com água termal de La Roche-Posay

Um cuidado,
dupla acção.

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

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

...sem efeito dessecante

24h de hidratação

Textura refrescante e matificante
Excelente base de maquilhagem

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



LA ROCHE-POSAY. A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.

ERITEMA NODOSO – MANIFESTAÇÃO RARA DE LINFOMA NÃO-HODGKIN

Dália Estêvão¹, José Pedro Carda², Emília Louro³, Armando Carvalho⁴, José Manuel Nascimento Costa⁵

¹Interna de Medicina Interna/Resident of Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

²Interno de Hematologia/Resident of Hematology, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

³Assistente Hospitalar de Medicina Interna/Consultant of Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

⁴Professor Associado com Agregação/Associated Professor, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra/Coimbra University, Chefe de Serviço de Medicina Interna/Consultant Chief of Internal Medicine, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

⁵Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra/ Professor of Coimbra University, Diretor de Serviço de Medicina Interna/Head of Internal Medicine Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – O eritema nodoso (EN), paniculite que se apresenta com lesões nodulares eritematosas dolorosas, localizadas preferencialmente à face extensora das pernas, é geralmente autolimitado e a cronicidade ou recorrência das lesões é rara. A sua etiologia é variada, sendo as causas mais comuns a faringite estreptocócica, a sarcoidose, a doença inflamatória intestinal e a tuberculose.

Uma mulher de 73 anos apresentou-se na consulta de Medicina Interna com quadro de EN recorrente com um ano de evolução, tendo a investigação etiológica excluído as causas mais frequentes. Por queixas de epigastrias realizou endoscopia digestiva que detetou um processo infiltrativo gástrico. A biopsia revelou um linfoma B difuso de grandes células.

Apesar de rara, está descrita na literatura a associação entre linfoma e EN recorrente, podendo estas lesões cutâneas preceder em meses o diagnóstico daquela neoplasia. O linfoma não-Hodgkin deve portanto ser considerado como hipótese etiológica, principalmente nos casos de EN persistente ou recorrente.

PALAVRAS-CHAVE – Eritema nodoso; Linfoma não-Hodgkin.

ERYTHEMA NODOSUM – A RARE MANIFESTATION OF NON-HODGKIN LYMPHOMA

ABSTRACT – Erythema nodosum (EN) is a panniculitis that presents with painful erythematous nodular lesions, preferentially located on the extensor surface of the legs. EN is generally self-limited and chronic or recurrent lesions are rare. Its most common causes are streptococcal pharyngitis, sarcoidosis, inflammatory bowel disease and tuberculosis. A 73-year-old woman presented with recurrent EN with a year of evolution, and the etiological investigation excluded the most frequent causes. The patient underwent upper endoscopy for epigastric pain complaints revealing a gastric infiltrative process. The biopsy was consistent with a diffuse large B-cell lymphoma.

Although rare, the association between lymphoma and recurrent EN is described in the literature, and EN may precede de diagnosis of lymphoma by months. Non-Hodgkin lymphoma should therefore be considered in the etiology of EN, especially in cases of persistent or recurrent EN.

KEY-WORDS – Erythema nodosum; Lymphoma, non-Hodgkin.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Correspondência:

Dr.ª Dália Carvalho

Rua Flávio Rodrigues, n.º 63, 1.º Dto.

3000-550 Coimbra

Portugal

Tel.: +351 968701537

E-mail: dalia.estevao@gmail.com

INTRODUÇÃO

O eritema nodoso (EN) consiste numa paniculite que se apresenta tipicamente com lesões nodulares eritematosas, quentes e dolorosas, que se localizam preferencialmente aos membros inferiores, nomeadamente à face extensora das pernas, com distribuição simétrica bilateral. De instalação aguda e geralmente autolimitadas, as lesões evoluem para manchas acastanhadas que desaparecem em duas a oito semanas. Habitualmente não ulceram nem cursam com cicatriz ou atrofia dos tecidos e a cronicidade ou recorrência das lesões é rara¹.

A incidência anual do EN é de aproximadamente 1 a 5 por 100.000 indivíduos, sendo mais frequente em mulheres entre os 20 e os 30 anos de idade². Independentemente da causa subjacente, histologicamente o EN apresenta-se como uma paniculite septal do tecido celular subcutâneo, sendo invulgar a ocorrência de fenómenos de vasculite³.

O tratamento deve ser dirigido à causa subjacente, se identificada, mas geralmente o EN desaparece de forma espontânea, sendo muitas vezes suficiente o repouso no leito e tratamento sintomático com analgésicos e anti-inflamatórios não-esteróides.

Em relação à etiologia, o EN pode encontrar-se associado a diferentes patologias sendo as mais comuns a faringite estreptocócica, a sarcoidose, a doença inflamatória intestinal e a tuberculose⁴. Outras causas, mais ou menos frequentes, estão descritas na literatura nomeadamente infeções (micoplasmose, yersiniose, coccidiodomicose, histoplasmose, blastomicose,

sífilis, bartonelose, doença de Whipple, infeções dentárias e infeções por VIH, hepatite B, *C. trachomatis* ou *C. pneumoniae*), doença de Behçet (entre outras vasculites sistémicas), lúpus eritematoso sistémico, fármacos (nomeadamente contraceptivos orais) e gravidez⁴⁻¹⁴. Dentro do grupo das neoplasias estão descritos na literatura alguns casos de associação de linfoma com EN persistente e recorrente¹⁵. No caso dos linfomas não-Hodgkin, o EN pode preceder em vários meses o seu diagnóstico¹⁶⁻¹⁸.

O EN idiopático, sendo responsável por cerca de 50% dos casos, deve ser um diagnóstico de exclusão¹⁹.

O diagnóstico diferencial de EN inclui outras formas de paniculite, nomeadamente a vasculite nodular e a paniculite de Weber-Christian, e ainda vasculites cutâneas, infeções subcutâneas e tromboflebitis superficiais^{20,21}. Contudo, as características clínicas do EN permitem distingui-lo das referidas patologias sem necessidade de recurso à biopsia para confirmação diagnóstica, podendo o seu uso restringir-se aos casos atípicos ou quando o diagnóstico clínico é duvidoso^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Os autores relatam o caso de uma doente de 73 anos, autónoma, doméstica, que recorreu à consulta de Medicina Interna com história de três episódios de eritema nodoso no período de um ano. Quando o quadro teve início, apresentava apenas uma lesão localizada à região pré-tibial da perna direita, com cerca de 5cm de diâmetro, surgindo alguns dias depois uma segunda

Caso Clínico

lesão em localização idêntica na perna esquerda. Associadamente referia astenia e mioartralgias generalizadas de instalação recente. A doente negava qualquer quadro infeccioso prévio e queixas respiratórias ou gastrointestinais e, como antecedentes patológicos conhecidos, tinha apenas dislipidemia, bócio multinodular, osteoartroses e síndrome vertiginosa. Encontrava-se cronicamente medicada com trimetazidina e atorvastatina.

Foi observada em ambulatório em consulta de Dermatologia e, após ter sido instituída terapêutica com anti-inflamatórios não-esteroides, as lesões desapareceram em algumas semanas. A doente manteve, contudo, as queixas de astenia, às quais se associaram anorexia e noção de perda ponderal não quantificada. Depois de alguns meses, as lesões recorreram em maior número (cerca de seis), atingindo também as coxas. Nesta fase foi medicada pelo médico assistente com corticoides com melhoria significativa, no entanto, assim que começou a reduzir a sua dose, as lesões agravaram novamente, o que motivou a orientação para a especialidade de Medicina Interna.

À data da consulta desta especialidade a doente encontrava-se com bom estado geral, apirética, hemodinamicamente estável e com pele e mucosas coradas e hidratadas. O exame torácico e abdominal era normal e não tinha adenomegalias palpáveis nas principais cadeias ganglionares superficiais. Relativamente às lesões de EN, estas apresentavam-se já em fase de resolução, contudo ainda eram palpáveis seis nódulos que atingiam ambas as regiões pré-tibiais e as coxas, com dimensões de 2 a 5cm de diâmetro, dolorosas, discretamente eritematosas e acastanhadas.

No que concerne aos exames complementares de diagnóstico realizados, o hemograma e a bioquímica sérica (função renal, ionograma, albumina e proteínas, enzimas hepáticas, creatina fosfocinase e LDH) encontravam-se dentro dos parâmetros de normalidade, com exceção da proteína C reativa (3,5mg/dl) (valor normal <0,5mg/dl) e da velocidade de sedimentação (36mm/h) (valor normal <20mm/h). A enzima de conversão de angiotensina sérica, inicialmente elevada (66U/L) (valores normais: 8-52U/L), em controlos subsequentes apresentou valores normais. O proteínograma eletroforético e o estudo da autoimunidade não tinham alterações de relevo e as serologias para clamídia, yersinia, vírus das hepatites B e C, sífilis e VIH eram negativas. O título de antiestreptolisina O (TASO) era normal e a cultura do exsudado da orofaringe era negativa, tal como era anérgica a intradermorreação (IDR) à tuberculina. A radiografia de tórax também não tinha alterações. Quando foi possível marcar biopsia,

as lesões encontravam-se já resolvidas pelo que não foi possível caracterizá-las histologicamente, contudo as características clínicas eram típicas de EN.

Durante o período de realização da investigação etiológica a doente veio a apresentar epigastralgias de novo que não cediam aos inibidores da bomba de prótons, motivo pelo qual foi solicitada endoscopia digestiva alta. Esta revelou processo infiltrativo do corpo gástrico com zonas ulceradas que foram biopsadas. Concomitantemente realizou tomografia computadorizada torácica e abdominal que mostrou ausência de alterações torácicas contudo, a nível abdominal, observavam-se áreas multifocais de espessamento parietal significativo do estômago e adenopatias no pequeno epíplon e hilo hepático. O fígado, baço, pâncreas e suprarrenais não tinham alterações e não se detetou derrame peritoneal.

A histologia das lesões gástricas revelou um infiltrado por células neoplásicas que exprimiam CD20, BCL-2 e BCL-6 e que tinham intensa atividade proliferativa (Ki-67 de 80%), concluindo-se que se tratava de um linfoma B difuso de grandes células gástrico.

O medulograma foi considerado normocelular para a idade e a biopsia óssea revelou medula hipocelular com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos, mais predominantemente das séries megacariocíticas e eritróide, contudo sem infiltração por células estranhas.

Por fim realizou uma tomografia por emissão de positrões (PET) com FDG-F18 (Fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18) verificando-se intensa hipercaptação anómala a nível gástrico e na primeira porção do duodeno, com ambas as estruturas a apresentar marcado espessamento parietal, alterações compatíveis com exuberante doença linfomatosa gastro-duodenal em atividade (Fig. 1). O baço apresentava dimensões preservadas mas captação heterogeneamente aumentada do radiofármaco, aspeto funcional suspeito de doença linfomatosa esplénica. Era também evidente envolvimento linfomatoso ganglionar infradiafragmático, identificando-se adenopatias hipermetabólicas pericentimétricas no hilo hepático e no pequeno epíplon.

Foi referenciada para a especialidade de Hematologia que instituiu quimioterapia (QT) com o protocolo m-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona) e com o anticorpo monoclonal Rituximab.

A PET de reavaliação, realizada após o 4º ciclo m-BACOD (3 meses após o início da QT), mostrava ausência de qualquer captação do radiofármaco e, até à data, a doente não voltou a apresentar lesões sugestivas de EN.

Caso Clínico

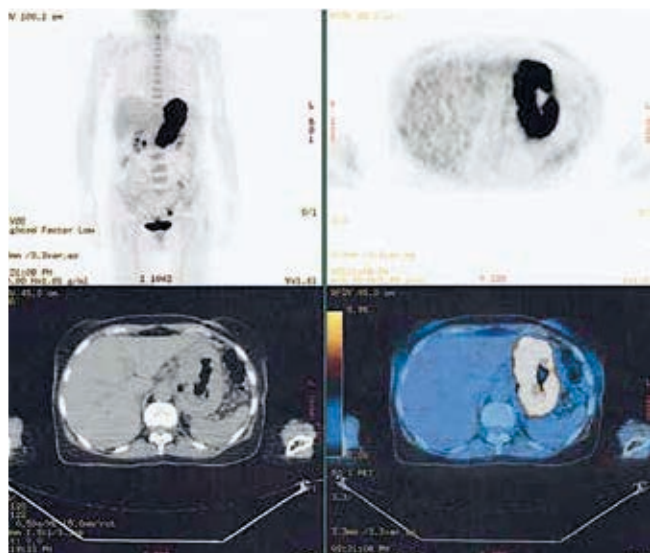


Fig. 1 - PET com FDG-F18 revelando intensa hipercaptação anômala e marcado espessamento parietal a nível do estômago, alterações compatíveis com exuberante doença linfomatosa em atividade.

CONCLUSÃO

O EN, entidade clínica habitualmente autolimitada e que não exige terapêutica específica para além da necessária para alívio sintomático, tem um prognóstico excelente na maioria dos casos. Habitualmente, a investigação conduzida para excluir doença subjacente inclui uma radiografia de tórax, o TASO, culturas de exsudado faríngeo, IDR à tuberculina e biopsia das lesões nos casos com apresentação atípica.

Perante um caso de EN recorrente ou persistente e excluídas as etiologias mais frequentes pela história clínica e pela investigação complementar, é fundamental procurar causas mais raras e potencialmente graves.

A possibilidade de existir uma neoplasia linfoproliferativa oculta subjacente, nomeadamente um linfoma, deve ser considerada, tendo em conta que, e tal como foi referido anteriormente e se verificou neste caso clínico, o EN pode preceder em meses o diagnóstico de linfoma. Excluir esta hipótese justifica-se pela sua gravidade e prognóstico reservado.

Desta forma, em casos de EN com evolução atípica é importante manter vigilância clínica a médio e longo prazo.

De qualquer modo, com vista à redução do tempo e dos custos de diagnóstico, cada centro deveria determinar quais os factores etiológicos mais frequentes de EN na população que abrange, o que eventualmente

poderia conduzir à formulação de protocolos de investigação diagnóstica adaptados a cada contexto epidemiológico.

BIBLIOGRAFIA

1. James DG. Erythema nodosum. *Br Med J*. 1961;1(5229):853-7.
2. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):695-700.
3. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J*. 2002;8(1):4.
4. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(9):667.
5. DiCaudo DJ. Coccidioidomycosis: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):929-42; quiz 943-5.
6. Ozols II, Wheat LJ. Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. *Arch Dermatol*. 1981;117(11):709.
7. Miller DD, Davies SF, Sarosi GA. Erythema nodosum and blastomycosis. *Arch Intern Med*. 1982;142(10):1839.
8. Kwee D, Fields JP, King LE Jr. Subcutaneous Whipple's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(1 Pt 2):188.
9. Kirch W, Dührsen U. Erythema nodosum of dental origin. *Clin Investig*. 1992;70(12):1073.
10. Hohl D, Gueissaz F, Gérain J, Frenk E. Erythema nodosum and AIDS. *Hautarzt*. 1992;43(2):86.
11. Giladi M, Maman E, Paran D, Bickels J, Comaneshter D, Avidor B, et al. Cat-scratch disease-associated arthropathy. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3611.
12. García-Porrúa C, González-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, López-Lazaro L, Lueiro M, Fernández ML, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):584.
13. Ajubi N, Nossent JC. Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases. *Neth J Med*. 1993;42(1-2):25.
14. Salvatore MA, Lynch PJ. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1980;116(5):557.
15. Taillan B, Ferrari E, Fuzibet JG, Vinti H, Pesce A, Dujardin P. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):397-8.
16. Atanes A, Gómez N, Aspe B, de Toro J, Graña J,

Caso Clínico

- Sánchez JM, et al. Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin*. 1991;96(5):169.
17. Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127(27-28):1168.
 18. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JF, Fornasier V. Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol*. 1990;17(3):383-5.
 19. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, Erten S, Tasli L, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):563-70.
 20. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(2):163-83.
 21. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):325-61.



Advantan®

Aceponato de metilprednisolona



Estamos de Parabéns!

Muito Obrigado Sr.(a) Dr.(a) pela confiança demonstrada!



A Força Tranquila

L 07/08/01-2012-0009

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, diabético, eczema vulgar, eczema infantil. Advantan Emulsão: Eczema exsudativo agudo, ligeiro a moderado (semite de contacto alérgico, dermatite de contacto irritante, acnéia numular, eczema dissecativo, eczema numular, eczema vulgar) e eczema endógeno (dermatite atópica, neurodermite), eczema atóxico cronicamente inflamado. Advantan Solução: Tratamento de dermatoses inflamatórias e pruriginosas do couro cabeludo, por exemplo, dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermite), acnéia sebóica, 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 as 2 semanas nos adultos. No eczema sebóico cronicamente inflamado, as áreas afectadas 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 sequear excessivamente durante um tratamento com Advantan Emulsão, dependendo do tipo individual de pele, recomenda-se uma terapêutica adjuvante húmida (como emoliente). Advantan Solução (aplicação, em gotas, uma vez por dia nas áreas afectadas, esfregando suavemente. Em geral, a duração do tratamento não deve exceder 4 semanas). Contra-indicações: Creme, Pomada, Solução e Emulsão (processos tuberculosos ou virilíticos 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 fúngicas 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 contacto. 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 contacto. Tal como os corticóides sistémicos, poderá também haver escurcimento de glaucoma pela utilização de corticóides locais. Infecções cutâneas locais podem ser potenciadas pelo uso de glucocorticóides tópicos. Uma avaliação cuidadosa do benefício/risco é necessária no caso de utilização entre os 4 meses e os 2 anos de idade. Tal como acontece com todos os outros glucocorticóides, a utilização não profissional pode encetar a síndrome de Cushing. A aplicação extensiva de corticosteróides tópicos a áreas extensas do corpo ou por períodos de tempo prolongados, em particular sob ocular, aumenta significativamente o risco de efeitos secundários. Creme: contém álcool benzílico (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 vermelhidão podem ocorrer em casos isolados sob tratamento com Advantan. As seguintes reacções podem ocorrer quando forem aplicadas preparações locais contendo corticóides em grandes áreas de corpo (mais de 10% do peso ou durante períodos de tempo prolongados (mais de 4 semanas): síndrome de Cushing, tais como atrofia da pele, hirsuticidade, estrias, alterações adrenais da pele e efeitos sistémicos devido à absorção do corticóide). Emulsão poderá ocorrer irritação da pele, eczema, ardor, dor, prurido, pustulas, vesículas ou eritema no local de aplicação). Data da revisão do texto: Creme e Pomada (Fevereiro 2002), Solução (Maio 2010) e Emulsão (Julho 2010). Medicamentos Sujeitos à Receita Médica. Creme, Pomada e Emulsão (regime de compartimento): 37%; Solução (não compartimentado). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.

RITUXIMAB NO TRATAMENTO DE PÊNFIGO VULGAR REFRACTÁRIO

Iolanda Conde Fernandes¹, Madalena Sanches², Glória Velho³, Manuela Selores⁴

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/ Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

⁴Directora de Serviço de Dermatologia/Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Porto, Portugal

RESUMO – O pênfigo vulgar é uma doença bolhosa auto-imune rara, que atinge a pele e as mucosas. Geralmente tem um curso clínico severo, sendo necessário o recurso a terapêutica prolongada com corticóides sistémicos e outros fármacos imunossuppressores, que podem conduzir a efeitos adversos graves. O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido ao antigénio CD20, expresso pelos linfócitos B. Recentemente, têm surgido alguns estudos que documentam o seu sucesso terapêutico no tratamento de pênfigo refractário. Os autores descrevem dois casos clínicos de pênfigo vulgar refractários às terapêuticas convencionais, que foram tratados com rituximab, tendo atingido a remissão completa da doença. A experiência bem sucedida em relação a estes dois casos clínicos reforça que o rituximab constitui uma opção valiosa e segura na abordagem terapêutica do pênfigo vulgar severo e refractário.

PALAVRAS-CHAVE – Pênfigo vulgar; Rituximab.

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF REFRACTORY PEMPHIGUS VULGARIS

ABSTRACT – *Pemphigus vulgaris* is a rare autoimmune blistering disease affecting the skin and mucous membranes. In general, it has a severe course and may require long-term treatment with systemic corticosteroids and other immunosuppressive drugs, which can lead to serious adverse events. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody that targets the CD20 antigen found on B cells. Recently, there have been some reports documenting its use in the treatment of refractory pemphigus. The authors describe two clinical cases of pemphigus vulgaris refractory to conventional therapies that have been treated with rituximab and have achieved complete remission. In conclusion, our experience shows that rituximab is a valuable and safe option to treat severe and refractory pemphigus vulgaris

KEY-WORDS – Antibodies, monoclonal; Pemphigus.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Iolanda Conde Fernandes

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António

Edifício das Consultas Externas – Ex-CICAP

Rua D. Manuel II, s/n

4099-001 Porto, Portugal

Tel.: +351 22 6097429

Fax: 00351 22 6097429

E-mail: iolanda.c.fernandes@iol.pt

INTRODUÇÃO

O pênfigo vulgar é uma doença bolhosa auto-imune rara, que atinge a pele e as mucosas. Caracteriza-se pela presença de anticorpos dirigidos a proteínas de adesão epidérmicas, as desmogleínas 1 e 3, resultando na perda de adesão celular entre os queratinócitos (acantólise). Geralmente tem um curso clínico severo, sendo necessário o recurso a terapêutica prolongada com corticóides sistémicos e a outros fármacos imunossupressores, que podem conduzir a efeitos adversos graves.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido ao antigénio CD20, expresso pelos linfócitos B. Encontra-se aprovado para o tratamento de linfomas não-Hodgkin e artrite reumatóide. Recentemente, têm surgido alguns estudos que documentam o sucesso terapêutico do rituximab no tratamento de pênfigo refractário a outras terapêuticas, assim como em outras patologias, como o lúpus eritematoso e a esclerose múltipla¹.

Os autores descrevem dois casos clínicos de pênfigo vulgar refractários às terapêuticas convencionais, que foram tratados com rituximab, tendo atingido a remissão completa da doença e com manutenção da resposta após 24 meses de *follow-up*.

CASO CLÍNICO

O primeiro caso clínico é referente a uma doente do sexo feminino, de 37 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes. O diagnóstico de pênfigo vulgar foi feito em Outubro de 2010. Desde então, a doente realizou sucessivos esquemas terapêuticos combinados, que incluíram prednisolona em altas doses (1,5 mg/Kg/d), azatioprina (4 mg/Kg/d), administração endovenosa de imunoglobulina humana

(2g/Kg/d durante 5 dias, mensalmente) e micofenolato mofetil (2g/d). Em Junho de 2010, dada a ausência de resposta clínica e por agravamento significativo da dermatose (Figs. 1 e 2), foi submetida a terapêutica com rituximab, tendo realizado 2 infusões endovenosas de 1000 mg, com um intervalo de 2 semanas, mantendo a terapêutica com prednisolona (0,5mg/Kg/d). Em Novembro de 2010, dada a manutenção da gravidade da doença, completou o 2º ciclo de rituximab, com redução progressiva da corticoterapia sistémica. Cerca de 4 semanas depois, constatou-se a cessação do aparecimento de lesões cutâneas. A remissão completa da doença ocorreu em cerca de 7 meses após a administração do 1º ciclo de rituximab. Actualmente, após 24 meses de *follow-up*, a doente encontra-se livre de doença (Fig. 3), medicada apenas com micofenolato mofetil (2g/d).



Fig. 1 - Achados clínicos mostrando a extensão da dermatose, constituída por múltiplas bolhas e exulcerações com crosta sero-hemorrágica, localizadas à região abdominal.

Caso Clínico



Fig 2 - Imagem clínica da doente mostrando o atingimento extenso da região dorsal.

O segundo caso clínico refere-se a um doente do sexo masculino, de 60 anos de idade, com antecedentes de trombose profunda do membro inferior direito e hiperplasia benigna da próstata, estando medicado habitualmente com acenocumarol, omeprazol e dutasterida. Em Junho de 2007 foi-lhe diagnosticado pênfigo vulgar, tendo sido medicado com múltiplos esquemas terapêuticos contendo prednisolona (1,5mg/Kg/d), azatioprina

(4mg/Kg/d), ciclosporina (3,5mg/Kg/d), micofenolato mofetil (2g/d), administração endovenosa de imunoglobulina humana (2g/Kg/d durante 5 dias, mensalmente) e ciclofosfamida (500mg/d via endovenosa, em 2 dias consecutivos, mensalmente). Em Março de 2010, perante a manutenção do quadro clínico, com atingimento substancial da mucosa oral (Fig. 4), realizou o 1º ciclo de rituximab, associadamente a prednisolona (0,5mg/Kg/d). Em virtude do contínuo aparecimento de novas lesões cutâneas e das mucosas, completou o 2º ciclo de rituximab, aproximadamente 6 meses após a 1ª administração. Após 27 meses de seguimento, encontra-se em remissão completa da doença (Fig. 5), sob terapêutica com micofenolato mofetil (2g/d).

DISCUSSÃO

O rituximab constitui uma arma terapêutica eficaz, no entanto, pode estar associado à ocorrência de múltiplas reacções adversas, particularmente ao risco aumentado de infecções² e de leucoencefalopatia progressiva multifocal, sendo portanto, necessária a monitorização clínica e laboratorial cuidada dos doentes.

Previamente à realização da terapêutica, ambos os doentes efectuaram estudo analítico e imagiológico que incluiu hemograma, electroforese de proteínas, função hepática, doseamento de imunoglobulinas, imunofenotipagem dos linfócitos B e T do sangue periférico,



Fig 3 - Após 24 meses de *follow-up*, a doente encontra-se em remissão completa da doença.

Caso Clínico



Fig. 4 - Atingimento extenso da mucosa oral.



Fig. 5 - Ausência de lesões da mucosa oral, após o 2º ciclo de terapêutica com rituximab.

doseamento dos linfócitos CD19+, serologias para hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana, radiografia do tórax, quantiferon e prova de tuberculina. Em relação à monitorização laboratorial, preconizámos a realização de hemograma no dia da perfusão, assim como a determinação dos níveis de linfócitos CD19 ao 1º mês e a cada 3 meses e doseamento de imunoglobulinas de 6 em 6 meses.

Quanto às complicações, registámos apenas a ocorrência de um episódio de eczema herpético na doente do sexo feminino, durante o 1º ciclo terapêutico. Destacámos a ausência de efeitos adversos potencialmente graves.

De acordo com a literatura, existem essencialmente dois esquemas terapêuticos distintos utilizando o rituximab no tratamento de dermatoses bolhosas². A outra opção válida consiste na administração de rituximab na dose de 375mg/m² semanalmente, durante 4 semanas. No entanto, Kasperkiewicz, *et al*³ demonstraram que ambos os esquemas terapêuticos possuem eficácia comparável. O esquema terapêutico utilizado em ambos os doentes parece-nos mais vantajoso, na medida em que se torna mais conveniente para o doente e de uma forma global permite uma diminuição dos custos.

A experiência bem sucedida em relação a estes dois casos clínicos reforça que o rituximab constitui uma opção valiosa e segura na abordagem terapêutica do pênfigo vulgar severo e refractário às terapêuticas convencionais, conceito este já fundamentado em estudos prévios⁴.

Além disso, recentemente tem sido documentada a sua utilização como agente terapêutico único⁵ (não associado a outros fármacos imunossupressores) e também como terapêutica de primeira linha⁶, com resultados promissores.

REFERÊNCIAS

1. Matsukura S, Knowles SR, Walsh S, Shear NH. Effect of a Single-Cycle Alternative Dosing Regimen for Rituximab for Recalcitrant Pemphigus: A Case Series of 9 Patients. *Arch Dermatol.* 2012;148:734-9.
2. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2001;357(6):545-52.
3. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):552-8.
4. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):529-41.
5. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pità O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: Results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.007>. [Acedido em 2012 Maio 12].
6. Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(5):1064-5.

minoxidil

O único tratamento tópico
aprovado na alopecia*(1)

minox² minox⁵

nova
embalagem dupla
2x100 ml



edol SAÚDE prescreve-se em PORTUGUÊS
saúde que se vê

* Alopecia Androgenética e Alopecia Areata

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO Minox 5, 50 mg/ml, Solução cutânea | **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada mililitro de solução cutânea contém 50 mg de minoxidil. Excipiente(s) com efeito conhecido: Propilenoglicol - 100 mg/ml Lista completa de excipientes: álcool isopropílico, propilenoglicol, ácido salicílico, etanol a 96%, água purificada. | **FORMA FARMACÉUTICA** Solução cutânea. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, com odor característico a álcool. | **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Tratamento da calvície masculina e feminina, designada por alopecia androgenética. Tratamento da alopecia areata, vulgarmente conhecida por pelada. | **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Minox 5 destina-se apenas a uso externo, para aplicação no couro cabeludo, duas vezes por dia (12/12h), no cabelo completamente seco. A dose por cada aplicação é de 1 ml de solução (corresponde a 30 gotas), qualquer que seja a área a tratar, espalhando o medicamento do centro para a periferia com os dedos. A dose diária recomendada é de 2 ml e não deve ser excedida pois corre o risco de provocar efeitos sistémicos. No caso de omitir uma dose, continue as aplicações normalmente sem duplicar a

HISTIOCITOSE CEFÁLICA BENIGNA

Neide Pereira¹, Ana Brinca¹, Óscar Tellechea², Margarida Robalo Cordeiro³

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

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

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – A histiocitose cefálica benigna faz parte do grupo das histiocitoses de células não-Langerhans. De etiologia desconhecida, é uma doença autolimitada, que surge na infância e se caracteriza por lesões papulosas que afetam fundamentalmente a face.

Descrevemos o caso clínico de uma criança de 10 meses de idade que apresentava desde há 6 meses lesões papulosas, eritemato-amareladas, assintomáticas e de localização exclusiva à face. O estudo histológico e imuno-histoquímico revelou a presença de um infiltrado difuso de histiócitos em toda a derme, negativo para a proteína S100 e CD1a e positivo para CD68. Perante o diagnóstico de histiocitose cefálica benigna, optou-se por uma atitude expectante verificando-se regressão clínica completa após um ano de seguimento.

Desde a sua descrição por Gianotti, et al. em 1971, apenas 40 casos foram descritos na literatura.

PALAVRAS-CHAVE – Histiocitose cefálica benigna; Histiocitoses de células não-Langerhans; Doença autolimitada.

BENIGN CEPHALIC HISTIOCYTOSIS

ABSTRACT – Benign cephalic histiocytosis is a type of non-Langerhans histiocytotic disorder. Of unknown etiology, is a self-healing disease, arising in childhood and is characterized by papular lesions primarily affecting the face.

We describe a 10-month-old girl who presented with 6 months of evolution, yellow-red papules asymptomatic, on her face. The histological and immunohistochemical study showed the presence of a diffuse infiltration of histiocytes, throughout the dermis, negative for the protein S100 and CD1a and positive for CD68. Given the diagnosis of benign cephalic histiocytosis, we chose an expectant attitude verifying complete regression after one year of follow-up.

Since its description by Gianotti, et al. in 1971, only 40 cases were reported in the literature.

KEY-WORDS – Histiocytosis; Non-Langerhans-cell; Facial dermatoses; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/ Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

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.: +351 239 400 420
Fax: +351 239 400 490
E-mail: neidepereira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

A histiocitose cefálica benigna (HCB) faz parte do grupo das histiocitoses de células não-Langerhans. É uma doença idiopática, proliferativa, rara, autolimitada, surgindo na infância e afetando fundamentalmente a face. Desde a sua descrição por Gianotti, *et al.*¹ em 1971, apenas 40 casos foram descritos na literatura.

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso clínico de uma criança do sexo feminino de 10 meses de idade, saudável, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, que foi referenciada à consulta de dermatologia pediátrica por apresentar há cerca de 6 meses lesões papulosas de

coloração eritemato-amarelada, bem delimitadas, de contornos regulares, infiltradas, de superfície não descamativa e assintomáticas. Estas mediam entre 3 a 7mm de diâmetro e localizavam-se exclusivamente à face, nomeadamente região frontal à direita e região malar, temporal e mandibular esquerdas (Fig. 1). A doente não apresentava quaisquer sinais ou sintomas sistémicos e o restante exame físico era normal. O exame histopatológico de uma das lesões cutâneas pela hematoxilina-eosina evidenciou a presença de um infiltrado de histiócitos pleomórficos, e de células linfocitárias, difuso em toda a derme, desde a profundidade até à junção dermo-epidérmica, sem evidência de epidermotropismo (Fig. 2). A imuno-histoquímica foi negativa para a proteína S100 e CD1a e positiva para CD68 (Fig. 3). De acordo com os resultados clinicopatológicos foi colocado o diagnóstico de histiocitose cefálica benigna.



Fig. 1 - Com 6 meses de evolução, lesões papulosas, assintomáticas, de coloração eritemato-amarelada, bem delimitadas, de contornos regulares, infiltradas e de superfície não descamativa, com diâmetro variando entre os 3 e 7mm e localização exclusiva à face.

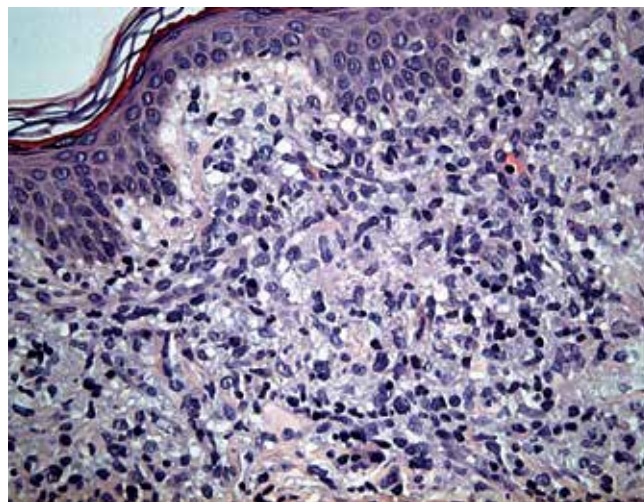


Fig. 2 - Infiltrado de histiócitos pleomórficos, e de células linfocitárias, difuso em toda a derme, sem evidência de epidermotropismo. (H&E, 400x).

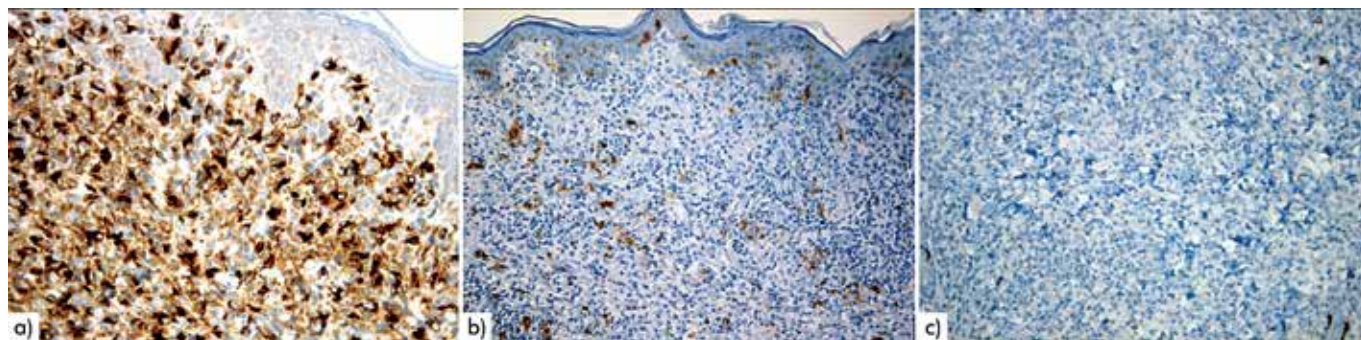


Fig 3 - Imuno-histoquímica: a) positiva para CD68 b) negativa para proteína S100 e c) negativa para CD1a.

Dada a natureza benigna e autolimitada da doença, optou-se por uma atitude expectante sem instituição de qualquer terapêutica. As pápulas tornaram-se gradualmente mais planas mostrando regressão completa um ano depois, sem deixar sequelas.

DISCUSSÃO

As histiocitoses constituem um grupo de entidades clínicas, caracterizando-se pela proliferação de células do sistema mononuclear-fagocítico e dendrítico, sendo classificadas em histiocitose de células de Langerhans e não-Langerhans. Este último grupo engloba várias entidades clínicas, destacando-se, o xantogranuloma juvenil, a HCB e histiocitoma eruptivo generalizado.

A HCB é uma doença autolimitada caracterizada clinicamente por máculas ou pápulas eritematosas, eritemato-amareladas ou eritemato-acastanhadas, assintomáticas, variando entre um e oito milímetros de diâmetro, que surgem inicialmente no couro cabeludo, face e pescoço, podendo progredir em movimento descendente até ao tronco e membros superiores. O atingimento mais distal é raro. As mucosas, palmas e plantas ou órgãos internos são poupados. Por norma a investigação sistêmica não é necessária²⁻⁶, no entanto, existe um relato de associação com diabetes *insipidus*⁷ e outro com diabetes *mellitus* tipo I⁸. O quadro cutâneo surge habitualmente em idades compreendidas entre os 2 e 66 meses (média de 15 meses). Em aproximadamente 50% dos casos, os doentes tem menos de 6 meses. Não há predomínio entre géneros. A regressão espontânea é a regra sendo completa em média aos 50 meses².

Em termos histopatológicos apresenta três padrões de infiltração característicos: derme papilar, difuso e liquenóide. O primeiro padrão é o mais comum e

caracteriza-se pela presença de um infiltrado histiocítico bem definido e próximo da epiderme. Os histiócitos são pleomórficos e apresentam núcleo hiper cromático e nucléolo grande. Associa-se também a um infiltrado de linfócitos e eosinófilos e não há exocitose de histiócitos. Já no tipo difuso, o infiltrado encontra-se difuso na derme e os histiócitos são raros, pleomórficos, arredondados, regulares e com pouco citoplasma. Este foi o padrão apresentado pela nossa doente. E, por último, o tipo liquenóide, que possui histiócitos pequenos, regulares e raros linfócitos perivasculars na derme superior. Nas três formas, não há células de Touton e células espumosas⁴. Os marcadores das células de Langerhans, CD1a e proteína S100 são negativos na imuno-histoquímica, enquanto os marcadores de macrófagos e histiócitos, CD68 e XIIIa, são positivos²⁻⁶.

A nossa doente apresentou os padrões de imuno-histoquímica esperados. Estudos de microscopia electrónica podem mostrar citoplasma com corpos em forma de vírgula, partículas vermiformes e estruturas juncionais parecidas com os desmossomos entre os histiócitos. Ao contrário da histiocitose de células de Langerhans os grânulos de Birbeck estão ausentes⁴.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o xantogranuloma juvenil forma micronodular, histiocitoma eruptivo generalizado, nevo de Spitz, verrugas planas, mastocitose e com a histiocitose de células de Langerhans^{2,3}. Nevo de Spitz, verrugas planas e mastocitose são facilmente distinguidos pelo exame histopatológico.

As lesões de xantogranuloma juvenil embora ocorram com mais frequência na cabeça e pescoço, também podem atingir outras áreas do tegumento, bem como cursarem com manifestações extracutâneas principalmente oculares. Histologicamente células espumosas e células gigantes de Touton são características^{2,3}. O histiocitoma eruptivo generalizado é mais comum em adultos, com uma distribuição mais difusa das lesões e

Caso Clínico

com ocasional envolvimento das mucosas. Histologicamente pode ser semelhante à HCB^{2,3}. A histiocitose de células de Langerhans apresenta lesões localizadas preferencialmente às superfícies flexoras, de características crostosas e descamativas podendo ocorrer envolvimento de vários órgãos. Os marcadores das células de Langerhans, CD1a e proteína S-100 são positivos na imuno-histoquímica, e apresentam grânulos de Birbeck em estudos ultraestruturais^{2,3}.

De etiologia desconhecida, alguns autores acreditam que a HCB seja uma variante do xantogranuloma juvenil ou do histiocitoma eruptivo generalizado ou, talvez, todas elas façam parte do espectro de uma mesma doença^{3,4}.

A HCB não requer tratamento específico por ser uma doença autolimitada, mas deve-se afastar a associação com diabetes *insipidus* ou *mellitus* e fazer seguimento regular do doente devido à possibilidade de exacerbações.

BIBLIOGRAFIA

1. Gianotti F, Caputo R, Ermacora E. Singular "infantile histiocytosis with cells with intracytoplasmic vermiform particles". Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1971;78:232-3.
2. Koca R, Bektaş S, Altinyazar HC, Sezer T. Benign cephalic histiocytosis: a case report. Ann Dermatol. 2011;23(4):508-11.
3. Kim BC, Choi WJ, Seung NR, Park EJ, Cho HJ, Kim KH, et al. A case of benign cephalic histiocytosis. Ann Dermatol. 2011;23:S16-9.
4. Azulay-Abulafia L, Benez MD, Abreu CS, Miranda CV, Alves MF. Case for diagnosis. Benign cephalic histiocytosis. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1222-5.
5. Dadzie O, Hopster D, Cerio R, Wakeel R. Benign cephalic histiocytosis in a British-African child. Pediatr Dermatol. 2005;22(5):444-6.
6. Mallo García S, Folgueras-Sánchez V, Santos-Juanes J. Asymptomatic facial papules. Actas Dermosifiliogr. 2009;100(2):149-50.
7. Weston WL, Travers SH, Mierau GW, Heasley D, Fitzpatrick J. Benign cephalic histiocytosis with diabetes insipidus. Pediatr Dermatol. 2000;17:296-8.
8. Saez-De-Ocariz M, Lopez-Corella E, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Benign cephalic histiocytosis preceding the development of insulindependent diabetes mellitus. Pediatr Dermatol. 2006;23:101-2.

KOMMEN SIE IN UNSER TEAM!*

Das Landeskrankenhaus Feldkirch ist das Schwerpunktkrankenhaus für die Region Vorarlberg. Das Akademische Lehrkrankenhaus verfügt über 606 Betten mit allen klinischen Abteilungen und bietet vielfältige Entwicklungsmöglichkeiten.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir eine/n

FACHÄRZTIN/-ARZT FÜR DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE

Wir bieten eine ärztliche Führungsposition mit großen persönlichen Gestaltungs- und Entwicklungsmöglichkeiten, sowie die Möglichkeit auf Oberärztin/-arzt-Ernennung.

VORAUSSETZUNGEN

- Fachärztin/-arzt für Dermatologie und Venerologie,
- intensive Zuwendung zum Patienten,
- wirtschaftliches Denken,
- Bereitschaft zu Ausbildungs- und Lehrtätigkeit,
- Erfahrungen in der kosmetischen Dermatologie sind von Vorteil.

WIR BIETEN

- eine verantwortungsvolle und entwicklungsfähige Position in einem motivierten Team,
- leistungsgerechte Entlohnung nach dem Landesbedienstetengesetz,
- attraktive Sozialleistungen (Dienstwohnung, Kinderbetreuung etc.),
- umfangreiche Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten.

FÜR RÜCKFRAGEN

steht Ihnen der Leiter der Abteilung, Primarius Univ.-Prof. Dr. Robert Strohal gerne zur Verfügung, Tel. +43 5522 303-9121.

IHRE BEWERBUNG

richten Sie bitte an die Personalabteilung des Landeskrankenhauses Feldkirch, Carinagasse 47, A-6800 Feldkirch, personalabteilung@lkhf.at.

Weitere Informationen finden Sie unter www.lkhf.at/karriere.

Landeskrankenhaus Feldkirch
Akademisches Lehrkrankenhaus
Carinagasse 47
A – 6807 Feldkirch

Telefon +43 (0)5522 / 303-0
Telefax +43 (0)5522 / 303-750
www.landesskrankenhaus.net

Bankverbindung
Vlb. Landes- und Hypothekenbank
Kontonummer 221 175 115
Bankleitzahl 58000
IBAN: AT26 5800 0002 2117 5115

DVR: 0576280
UID: ATU36469004
FN: 66251 d
Landesgericht Feldkirch

*Anúncio recebido da UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes) com pedido de divulgação.

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE



KERIUM DS

Champô

Microexfoliante intensivo

LHA™ + MICROEMULSÃO: A microexfoliação na raiz

> Pela 1ª vez no tratamento do couro cabeludo o LHA™ (lipohidroxiácido) associado ao ácido salicílico para uma eficácia queratolítica 7 vezes superior à do ácido salicílico isolado e uma melhor tolerância.

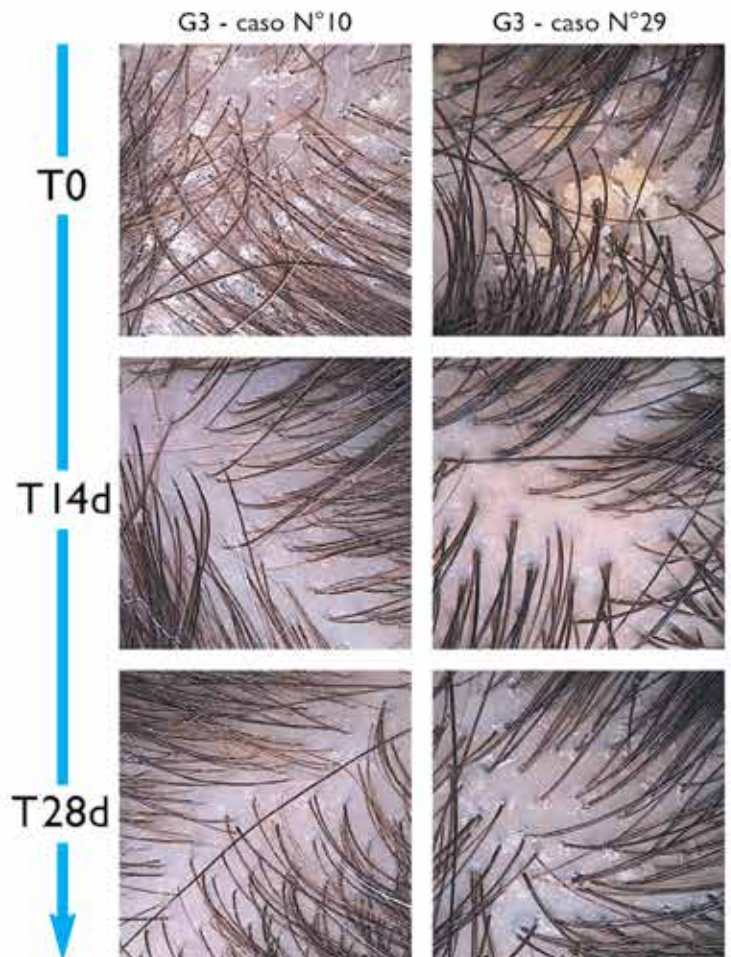
> Um processo patenteado de microemulsão veícula os activos queratolíticos, antifúngicos e anti-inflamatórios para os glóbulos microscópicos, conseguindo um depósito e uma acção uniformes no couro cabeludo e no canal pilossebáceo.

Eficácia demonstrada após 4 semanas em todos os sintomas¹:

- > Descamação -53%
- > Prurido -70%
- > Eritema -46%

Melhoria na adesão

- > Alta tolerância testada em couro cabeludo irritado
- > Qualidades cosméticas consideradas pelos pacientes como excelentes²



EXEMPLOS DE RESULTADOS DE EFICÁCIA
(Fotos não retocadas tiradas durante o estudo clínico)

1. Estudo de eficácia realizado num grupo de 60 pacientes com dermatite seborreica no couro cabeludo. 2 aplicações por semana durante 4 semanas.
2. Teste de utilização realizado em 160 pacientes durante 3 semanas.

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

- Adozinda Maria Teixeira Orfão
Rua de Pereiró, nº 213
4460-083 Guifões
- Alberto Joaquim Vieira Mota
Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20,
Hab C-7
4100-286 Porto
- Alexandra Maria Santa Marta
Janeiro Vitória
Estrada da Arruda, Lote IMA, 1º
2615-042 Alverca do Ribatejo
- Alexandre Miguel Bruno Lopes João
R. Piteira Santos, nº 46
2815-752 Sobreda
- Alfredo Jorge de Castro Girão
Osório
- Alvaro Manuel da Cunha Machado
Avenida Elísio de Moura, 367 - 7ªA
3030 Coimbra
- Amélia Conceição da Cunha
Av. Salvador Allende nº 1155 R/C
Esq.
Maputo - Moçambique
- Américo Manuel Costa Figueiredo
Rua. Infanta D. Maria, Lote 38 - B -
3º Esq
3030-330 Coimbra
- Ana Afonso
Rua Cidade Cabinda, 30 - 6.º Dto
1800 - 080 Lisboa
- Ana Catarina Correia Reis Vilarinho
Rua Cândido Oliveira, 134, 8º Dtº
4715-012 Braga
- Ana Catarina da Cunha Moreira
Rua da junqueira, nº14, 2º andar
4490-519 Póvoa do Varzim
- Ana Cristina Brandão Nogueira
Travessa Labriosque, 3
4705 - 629 Sequeira-Braga
- Ana Cristina Santos Oliveira
R. Júlio Lourenço Pinto, n.º 16 Hab
2.6
4150 - 0074 Porto
- Ana da Conceição Rodrigues
Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7ªA
2750-384 Cascais
- Ana Daniela Casimiro Cunha
Rua Vítor Damas, 4 - 3º Dto.
1600-410 Lisboa
- Ana de Jesus Fraga
Azinhaga da Cidade, 30 - 1.º A
1750 - 063 Lisboa
- Ana Filipa Bastos Pedrosa
Rua Júlio Diniz, nº 143, hb 36
4050-323 Porto
- Ana Filipa Duarte da Silva
Travessa de Pereira, nº 131,
4765-051 Bairro
- Ana Filipa Marques Brasileiro
R. Conde das Antas, nº55 - 2º
1070-069 Lisboa
- Ana Isabel da Costa Martins Teixeira
Calçada Cambra, nº 32 - 2º Esq.
1200-115 Lisboa
- Ana Isabel Duarte Moreira
Rua Altino Coelho, 500 - 2.º Esq
4470 - 233 Vermoim - Maia
- Ana Isabel Pina Clemente Fidalgo
Rua Prof. João Barreira, 2 - 6A
1600 - 636 Lisboa
- Ana Isabel Queiroz Gouveia
- Ana Margarida Gavião Nogueira
Cabral Pinto
Av. Roma, 61, 6º Esq.
1700-342 Lisboa
- Ana Margarida Milheiro Martins de
Barros Rua de Belém, n.º 474
4350 - 068 Porto
- Ana Margarida Robalo Cordeiro
Rua Feliciano Castilho, Lote 5 - 6ªA
3030-325 Coimbra
- Ana Maria Barata Feio Pereira
Terrahe
Av. da República, 26 - 1º Esq.
2700-710 Amadora
- Ana Maria Calistru
Rua Dom Miguel, n.º 511
4515-124 Foz de Sousa
- Ana Maria Carvalho Brinca
Rua das Romeiras Lt 35, 2º Esq -
Urb. Casa Branca
3030-471 Coimbra
- Ana Maria de Lemos Dinis
Urbanização Quinta das Palmeiras,
P. 5 , R/C A
8500-775 Portimão
- Ana Maria Macedo Ferreira
Rua António Patricio, nº 14, 1º Esq.
1700-049 Lisboa
- Ana Maria Moreno (Varela dos
Santos)
R. Edmundo Bettencourt nº 25 - 3º
Dto.
3000-606 Coimbra
- Ana Maria Nunes Simões de
Vasconcelos
Rua Jorge Castilho, 2 - 3º Dtº
1900-272 Lisboa
- Ana Maria Quental Coutinho M.
Vasconcelos
Rua Dr. Jacinto Soares de
Albergaria, 33
9500 Ponta Delgada - São Miguel
Açores
- Ana Maria Severino Rodrigues
Largo Padre Américo nº10, 4º A
Massamá
2745-712 Queluz
- Ana Paula de Moura Marinho da
Cunha
Avenida Fernão de Magalhães,
1050 - 3º Dto
4350-155 Porto
- Ana Paula do Amaral Alves Franco
Rua Camilo Castelo Branco, 23 - 1º
2675 - 314 Odivelas
- Ana Paula Ferreira Alves Pereira
Largo de São Sebastião da Pedreira,
nº9 - 4º C
1050 Lisboa
- Ana Paula M. Dias
- Ana Paula Maio Gouveia
R. Um à Rua Direita de palma,
n.º 8 - 6.º A
1600 Lisboa
- Ana Paula Marques Pereira da Silva
Vieira de Jesus
Largo S. João da Ponte, nº 63 -
2ºEsq
4715-049 Braga

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Ana Paula Quirino Cabrita dos Santos Costa Tovim Monteiro
Rua Miguel Bombarda, n.º 66 - R/C
3081-501Figueira da Foz

Ana Rita Gomes da Cruz Rodrigues Cabral
Urb. Colina Verde, lote 56 - 4.º Dto
3510 - 202 Viseu

Ana Rita P.B. de Oliveira Travassos
Rua Luís Piçarra, n.º 9 - 6.º A
1750-101 Lisboa

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

Anabela Pereira dos Santos Martins de Almeida
Rua das Alfazemas n.º17 - Herdade da Aroeira
2820-530 Charneca da Caparica

André Cruz Loureano Correia de Oliveira Rua Eduardo Vidal, n.º 7 - 1.º Direito
1700 - 158 Lisboa

André Jacinto Garcez de Lencastre Praça António Ribeiro Chiado, n.º 16 - 3.º D
2810 - 022 Almada

Andréa da Rocha Gomes Martins R. Manuel Ferreira, n.º 16, Cave A, Alto de Sta. Catarina
2795-228 Linda-a Velha

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

Ângelo Acílio M. da Silva Azenha Rua Rui Amorim, n.º1 - Tenões
4715 - 357 Braga

Ângelo de Lima Bastos Rua do Município, Lote B 2 - 3º Dto
2400-138 Leiria

António Augusto Fernandes Massa R. De Martim Moniz, 1004
4100-331 Porto

António Augusto Guerra Massa Rua Álvares Cabral, 153
4050 - 041 Porto

António Campos Felino de Almeida Rua Dr. Pedro Homem de Mello, 409 - 3º Esq
4150-600 Porto

António Carreira Poças Poppenrenther Str. 175-A
D-90765 Furth

António Fernando Ribas Guimarães dos Santos Rua Cidade de N'Dola, 58
4150 Porto

António Gabriel Menezes Almeida Pereira dos Santos Praça das Águas Livres, 8 - 8º D, Dto
1250-001 Lisboa

António Gomes da Cunha Ferrete Travessa Gandra, 4 - Padim da Graça
4710 Braga

António Honório de Campos Rua Padre Manuel da Nóbrega, 247-3º Esq.
3000-254 Coimbra

António Jorge Coelho de Abreu e Vasconcelos Urbanização do Loreto, Lote 20 - 4º C
3020 - 256 Coimbra

António José da Silva Picoto Rua General Carmona, 17
2765-207 Estoril

António José Xavier da Cunha Avenida Bombeiros Voluntários, 42 - 2º Frt.
1495- 020 Algés

António Leopoldo de Albergaria Pinto Soares Avenida do Restelo, 52
1400-004 Lisboa

António Luis Ferreira dos Santos R. da Cruz 1691 - Argeiras
4415 - 118 Lavra

António Manuel Pessoa da Costa Av. Gen. Humberto Delgado, n.º 30, 6º Esq
2560-272 Torres Vedras

António Miguel Peres Correia Rua Fernando Namora, 36 - 10º F
1600-453 Lisboa

António Sérgio Ferreira Cabrita Rua Lúcio de Azevedo, n.º 12 - 9.º D
1600-148 Lisboa

António Vasco Beltrão Póiares Baptista Rua da Cumeada, 6-2º A
3000-397 Coimbra

Aristóteles David Neiva Rosmaninho Rua da Conceição, 20
4490 - 507 Póvoa do Varzim

Armando Augusto de Sousa Costa Cerro do Galo, Lt. 4, Apartado 3521
8135-906 Almancil

Armando Jorge de Mariz Rozeira Rua Gonçalo Cristovão, 236 - 7º Sala 2
4000-265 Porto

Armando Manuel Simões Baptista Rua Santos Pousada, 351 - 3º
4000 Porto

Armindo Pinto Av. Infante Santo, 66 - 3º B Esq.
1350-180 Lisboa

Arnaldo Monteiro de Matos Valente Rua da Carapalha, 2 - 8º Esq
6000-164 Castelo Branco

Artur Jorge Fernandes César Via Oeste, Macedo de Cavaleiros
5340-288 Macedo de Cavaleiros

Artur José Queirós de Sousa Basto Rua Cândido Oliveira, 130 - 1º C
4715-012 Braga

Augusto C. Magalhães Sant'Ana Rua do Cidral, 10
3000 Coimbra

Augusto Daladier Salvador Av. Humberto Delgado, 149 - 2º D
2700 Amadora

Augusto Jorge Mayer-da-Silva Rua Gregório Lopes, Lote 1525 - 4º
1400-195 Lisboa

Augusto Manuel Barrera Navas da Fonseca Av. Da República, 45 - 4.º Esq
1050-187 Lisboa

Aureliano Baptista da Fonseca Avenida da Boavista, 2020/54
4100-117 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Bárbara Cristina Guerreiro
Fernandes
Urbanização Quinta da Romeira,
R. Carlos Paredes n.º 8 - 3.º Dto
3030-783 Coimbra

Bárbara Patrícia Sousa Pereira
Guimarães Rosa
Travessa das Quebradas de Baixo,
n.º 30
9000-685 Funchal

Cândida Margarida Branco Martins
Fernandes
Rua D. Luis de Noronha, 7- 3.º Dto.
1050-071 Lisboa

Carla Sofia dos Santos Rodrigues
Antoine Sereno
R. Prof. Sousa Da Câmara, n.º 187 -
1.º E
1070-216 Lisboa

Carlos Alberto Alves Correia
Rua Amas do Cardeal, 15
7000 Évora

Carlos Alberto Amaro dos Santos
Avenida Mouzinho de Albuquerque,
120 - 2.º
4490-409 Póvoa de Varzim

Carlos Alberto Camacho Lobo
Rua Aires Ornelas, 286 - 2.º D
4000-022 Porto

Carlos Fernando Gomes Cruz
Pereira
Av. José Malhoa, n.º 2 - Apto 1306
1070-325 Lisboa

Carlos Gonçalves Amaral
Rua Almeida e Sousa, 10 - 4.º D
1250-065 Lisboa

Carlos José da Silva Marques
R. Comend. António Feliciano Leão,
Lt.23 - Qt. Carreira Longa - Vilalva
5000 Vila Real

Carlos Manuel Lima Monteiro
Rua das Barreiras, Lote 8 - Póvoa do
Mileu
6300-504 Guarda

Carlos Manuel Soares de Resende
Sousa
R. José Maria Pedroto, 23 - 7.º 24 A
4200-351 Porto

Carlos Miguel Ruiz Garcia
R. Prof. Simões Raposo, n.º 20 -
7.º Dto.
1600-662 Lumiar/Lisboa

Carlos Sousa

Carmen Maria Lisboa Silva
Rua Dr. Gabriel Cardoso de
Miranda, n.º 99 - Couto
4780-194 Santo Tirso

Carolina Gouveia
R. João Freitas Branco, n.º 15, 6.º D
1500 - 714 Lisboa

Catarina Raquel Portela Araújo
Rua Daniel Santos, n.º 59 - 4.º SUL
4760 -133 V. N. Famalicão

Cecilia Silva Nunes de Moura
Dionísio
Rua Prof. Reinaldo dos Santos,
N.º 30, 6.º Dto.
1500-506 Lisboa

Cesár António Andrade Gaspar
Lourenço Martins
Horta das Águas Férreas E.N.3
2000-630 Santarém

Clarisse Maria Dias A. Rebelo
Largo Dr. Francisco Sá Carneiro, 30 -
5.º Esq.
8000-151 Faro

Cláudia Margarida do Nascimento
Marques Pereira
Rua Pero de Alenquer, 188
4150-614 Porto

Constança Maria Veiga Furtado
Rua Manuel da Silva Leal, n.º 4,
4.º dto.
1600-166 Lisboa

Constantino E. Orfanos Berlim

Cristiana Maria Gama Lima de
Macedo
Praceta António Gomes Vilaça, 9
4710-158 Braga

Cristiana Maria Palmela Pereira
Rua das Hortensias, lote 277-A
Boa Água 3
2975-186 Quinta do Conde

Cristina Isabel Correia dos Santos
Amaro Sordo
Av. Acácias, n.º 160, 4.º A
2775-342 Parede

Cristina Isabel Martinez Silva Nuncio
Av. Salvador Allende, 76 (Qta S.
Miguel D'Arcos LT 6)
2770-154 Paço D'arcos

Cristina Isabel Pinho Resende
Rua Padre António Rocha, 364
3700-639 Cesar

Cristina Maria Félix Claro Amoedo
Rua Carlos Mardel, 98 -3.º D
1900-125 Lisboa

Cruces Prado

David Pacheco Castellano
Qta São Gonçalo, n.º 78 - 2.º Dto
2775-629 Carcavelos

David Serra Fernandes
R. Francisco Lucas Pires, 54 - 2.º
Dto Post
3030-489 Coimbra

Diaquino Pinto da Silva
Rua das Condominhas, 475
4150-223 Porto

Diogo Miguel Martins de Matos
Rua Angola, n.º 3 - 3.º Esq.
1170-021 Lisboa

Eckhart Haneke

Edite Márcia dos Santos Ferreira
Trav. Aldeia Nova, n.º 57
4475-006 Barca. Maia

Eduardo Paulo Sotto Mayor Ricou
Rua João Infante, Lote 5 - 4.º B
2750-384 Cascais

Elias José de Sousa da Silveira
Ribeiro
Rua da Pereira, 11A
9700 Angra do Heroísmo

Elisabete dos Santos Moreira
Rua Senhora das Dores, 271
4510-138 Jovin - Gondomar

Elvira Augusta Felgueira Leonardo
Fernandes Bártolo
Rua das Garças n.º 4
2130-505 Sto Estevão Benavente

Elvira Fernanda Rodrigues da Silva
Avenida 24 de Junho, 249 - 3.º Esq
4500-203 Espinho

Emília Prieto Alvarez Simões
Rua Silva Carvalho, 77 - 1.º Esq.
1250 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Erik Pinto Orlandi
Rua Lavras, 350 - Passos - Minas
Gerais 37.902-314 Passos - Minas
Gerais-Brasil

Ermelinda Nachiambo
Rua Álvaro de Campos Lote 17 R/ch
Dto Buzano
2785-339 São Domingos de Rana

Ermelindo Silva Tavares
Rua Alexandre Herculano, n.º26 -
2.º Dto
2007-181 Santarém

Esmeralda Ana Maria J. Dimas
David
Angola

Esmeralda Maria Seco do Vale
Praceta do Poder Local, n.º 8 - 6.ºEsq
1675-155 Pontinha

Evelina Brigida Nolan Ruas
Quinta da Romeira, Lote 3 - 5.º Esq.
3030-116 Coimbra

Fan Ka I
Rua de Roma - Jardim Hang Kei -
Bloco 2, 16.º andar G
MACAU

Fátima da Conceição Cunha
Fernandes Ribeiro da Cruz
Rua 1.º Cabo José Martins Silvestre,
20 - 2.ºEsq
1800-310 Lisboa

Felicidade Louza Santiago
Rua D. João Peculiar 23
3030 - 359 Coimbra

Felicidade Morais Trindade
Av. Do Mar, n.º 180
2815-105 Aroeira

Fernanda Maria de Jesus Botelho de
Araújo Millan
Rua Prof. Mário Albuquerque, n.º 1
- 8.º C
1600-812 Lisboa

Fernanda Maria Guerra Cabral
Neves
R. Amigos de Huambo, 22 - 1.º Esq.
2500-126 Caldas da Rainha

Fernando Bagulho Guerra
Av. Marginal, 6353 - São João
Estoril
2765 - 605 Estoril

Fernando Canellas da Silva
Rua Passos Manuel, 94 - 5.ºD
1150-260 Lisboa

Fernando José dos Santos Paredes

Fernando Manuel D. Assis Pacheco
Rua Viriato, 13M - 4.º Drt
1050 - 233 Lisboa

Fernando Manuel Guerra Rodrigo
Rua João Infante, Lote 3 - 7.º A
2750-384 Cascais

Fernando Nunes
Avenida Estados Unidos América,
71 - 7.ºEsq
1700 Lisboa

Filipa Alexandra Ribeiro Osório
Rua de Passo, 361 Vairão
4485-656 Vila do Conde

Filipa da Encarnação Roque
Diamantino
Avenida D. João II, LT 1.13.01C -
8.º Frente
1990 - 087 Lisboa

Filipa Manuel Ferreira Martins
Ventura
Rua Monsenhor João Gonçalves da
Costa n.º 449 Bloco B - 2.º esq
4780-504 Santo Tirso

Filipa Rosa Gomes da Rocha Páris
Rua 7 de Junho de 1759, 14, 3.º Esq
1495-750 Dafundo

Filomena Maria Moreira Azevedo
Rua da Boavista, n.º 357 - 5.º- Hab. 2
4050-107 Porto

Francisco José Adão da Fonseca
Rua Lopo Soares de Albergaria, 115
4100 Porto

Francisco José Braga da Cruz
Largo Ramada Alta, 97 - 3.º
4050 Porto

Francisco Manuel C. Menezes
Brandão
Av. Infante Santo, 21 - 11.º
1350-177 Lisboa

Francisco Manuel L. Prates Nunes
Rua Almeida Garrett n.º 8 - 1.º
8800 - 633 Tavira

Francisco Manuel Ribeiro Miranda
Alameda Mahatma Gandhi, 18 -
3.ºEsq
1600-502 Lisboa

Francisco Maria Silva Mota
Rua Manuel Ramos, 41 - 2.º Hab. 3
4435-729 Rio Tinto

Gilberto João Silva Jr.

Gilda da Graça Mendes Luciano
Av. Tomás Nduda, 1470 - 7.º A -
Flat 14 Maputo - Moçambique

Glória Maria Cardoso da Cunha
Velho
Praça Artur Santos Silva, 80 - 3.º
Frente
4200-534 Porto

Guida Maria Mendes dos Santos
Rua Maria, n.º 49 - 3.º Dto
1170-210 Lisboa

Guilherme José de Fonseca Peixoto
Rua Cidade de Nampula, Lote 148 -
1.ºD
1800 Lisboa

Guilherme José Neves Rocha de
Macedo Avenida Padre Manuel da
Nóbrega, n.º 9 - 1.ºD
1000-223 Lisboa

Harald Gollnick Berlim

Helena Maria de Sequeira Dinis
Esteves Melo
Rua dos Antigos Estudantes de
Castelo Branco, 1
6000-080 Castelo Branco

Helena Oliveira Feurly Caldas
Rua Conde de Sabugosa, 27 - 4.º
Esq.
1700-115 Lisboa

Henrique Gonçalves Oliveira
Travessa de Gil Vicente, n.º 27 -
Cimo de Fala
3040-086 Coimbra

Henriqueta Maria Miranda A.
Cunha (Pinto Ferreira)
Rua Rodrigo Albuquerque e Melo,
14 - 6.º B
2795 Linda-a-Velha

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Hortênsia Silveria Perpétuo Sequeira
Calçada da Picheleira, 102 - 1ºD
letra D
1900 Lisboa

Howard Maibach

Hugo David
Instituto Pasteur - Paris

Hugo Frederico Marques Barreiros
Rua Augusto Rosa, n.º 25 - 3.º Dto -
Qta Sta Teresa
2820 - 669 Charneca da Caparica

Hugo Miguel Schönerberger Robles
de Oliveira
Rua Eugénio de Castro, 1
3000-163 Coimbra

Idila Maria Goulart Lemos da Silva
Sousa
Rua Dr. Nunes Simões, Lote 60 - 61
5000 Vila Real

Inês Brandão Leite
Av. Dr. Antunes Guimarães, 658
4100-075 Porto

Inês Machado Moreira Lobo
Rua da Preciosa, n.º 268 - 6.1
4100-416 Ramalde-Porto

Inita Ramoska
Rua Miradouro do Sado, nº3 - 4º Dto
2900-500 Setúbal

Iolanda Gisela Conde Fernandes
Av. 31 de Janeiro, 594
4710-452 Braga

Isabel C. Albuquerque E. Franca
Rua Padre Mota n.º 233 C
2645-062 Alcabideche

Isabel Cristina Bouça de Medeiros
Freitas
R. Manuel Costa e Silva, nº 7 - 3º A
1750-335 Lisboa

Isabel Maria Fonseca Mendes
Correia da Fonseca
Rua de S. Caetano, 6 BL B - 3.º B
1200 - 829 Lisboa

Isabel Maria Neto de Lima de
Castro Tavares
Praça Vitorino Nemésio, 138
4405 Vilar do Paríso - Valadares

Isabel Maria Taveira de Amorim
Rua António Cardoso, 523 - Hab. 22
4150-083 Porto

Isabel Oliveira Pereira da Costa
Rua Augusto de Matos, Lote 5 -
3ºEsq
3040 Coimbra

Iván Clerins Millan

Jacinta Maria Torres da Silva
Azevedo
Av. João Branco Nuncio, 12 - R/c D
2660-273 Sto. António Cavaleiros

Joana Alexandra Devesa Parente
Beco dos Combatentes, nº 41
2070-581 Vale da Pinta - Cartaxo

Joana Clara Gomes Rocha
Av. Dr. Profririo da Silva, 132
4715 - 044 Braga

Joana da Veiga Ferro Jerónimo
Antunes
Av. Sacadura Cabral, n.º 33 - 5.º
Andar
1000 - 272 Lisboa

Joana Maria Botelho Gomes
Rua Nova Esperança, n.º 6
-Gondizalves
4705 - 146 Braga

Joana Maria Fazenda Cabete
Rua João Dias, 25
1400 -219 Lisboa

Joana Miguel Ramos Dias Coelho
Largo Rafael Bordalo Pinheiro, nº
29, 5º Dtº
1200-369 Lisboa

Joaninha Rosa
Anatomia Patológica IPO Lisboa
1099 - 023 Lisboa

João Abel Amaro
Rua António Lopes Ribeiro, n.º 8 ,
6.º C
1750-336 Lisboa

João Abel Fernandes
Rua João de Deus, 18
9050-027 Funchal

João António Augusto Ferreira
Est. Arneiro, lote 9 - 3º Esq.
2775 Sassoeiros Parede

João Borges da Costa
Rua Luís Pastor de Macedo, nº1, 10º
Esquerdo
1750 Lisboa

João Carlos de Matos Goes
Pignatelli
Alameda dos Oceanos, Lte
4.42.01B - 1º E
1990-353 Moscavide

João Carlos Teles de Sousa
Rua Arnaldo Ferreira Lote 4 - Bloco
6 - 8º C
1750-411 Lisboa

João Duarte Gouveia de Freitas
Praceta São Sebastião, 59 - 2º Esq
3000-299 Coimbra

João Emanuel Tiago Nunes
Sequeira
Rua Brigadeiro Correia Cardoso, 31 -
1º Esq A
3000 Coimbra

João José Goulão Dinis
Al. Fonte Velha Lt EA 13 BL A1,
R/Ch Dto - Qta da Beloura
2710-694 Sintra

João Manuel Pires Aranha
Rua Chã de D. Bento, Lote 7
2140 CHAMUSCA

João Maria Larguito Claro
Rua Santo António n.º 87 - 3 esq
8000-284 Faro

João Nuno Maia Rodrigues da Silva
Av. António Augusto Aguiar, n.º 29
C - BL C - 6.º Esq.
1069-413 Lisboa

João Pedro Graça de Freitas
Apartado 3328 EC Junqueira
1301-904 Lisboa

João Pedro Torres de Carvalho
Teixeira de Vasconcelos Av. Forças
Armadas n.º 109 - 3.º Dto
1600-078 Lisboa

Joaquim Carlos Alves Cabrita
Casa da Amendoeira - Bordeira
8005-423 St.º Bárbara de Nexe -
Faro

Joaquim Fernando dos Santos
Amado
Rua Joaquim Silva Torres, 267
4470 Vermoim - Maia

Joaquim Santos Rocha
Travessa da Barrosa nº 225 - 7º C
4400-042 Vila Nova de Gaia

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Jorge Alberto dos Santos Cardoso
Rua Alice Ogando, 8
2780-001 Oeiras

Jorge Luís Furtado de Mendonça
Olim Marote
Ladeira do Moinho nº 4 - São
Martinho
9000-140 Funchal

Jorge Luis Navarro Dominguez
Praceta Paulo VI, 36 3 TB - Urgezes
4810 - 508 Guimarães

Jorge Manuel de Sousa Pinto
Rua Ladislau Patrício, nº 8 - 12º D
1750-136 Lisboa

Jorge Manuel Torgal Dias Garcia
Estrada do Lumiar, 13 - Bloco 8 -
2º Dto
1600 Lisboa

José Alberto Machado Dores
Rua Dionísio Saraiva, 7B - 2
2080 - 104 Almeirim

José António Henriques Matildes
Alameda Alto da Barra, 34 - 2º Dto.
Rect.
2780-179 Oeiras

José António Trindade Constante
Rua 1º de Maio, 9B - Serra da Boa
Viagem
3080-348 Figueira da Foz

José Augusto Correia Mendes de
Matos
Rua Eng.º Lino Rodrigues, 14 - 3º F
Dto
3500 Viseu

José Carlos d'Almeida
Gonçalves

José Carlos de Castro da Silva
Couto
Rua das Vilhenas, 7
4900 Areosa - Viana do Castelo

José Carlos Domingues de Jesus
Rua do Vero, 44 Paço-Esgueira
3800 Aveiro

José Carlos Faria Fernandes
Rua Luis Barroso, nº 112 - 1.º A
4760 - 153 Vila Nova de Famalicão

José Carlos Pereira da Silva
Cardoso
Rua S. Francisco Assis, 14 - 2.º C -
Cova de Iria
2495 - 432 Fátima

José Luís Brito Cirne de Castro
Rua Mariano Pina, 13 - 3º D
1500-442 Lisboa

José Manuel Azevedo Campos
Lopes
Rua Padre António Andrade, 31
1400-262 Lisboa

José Manuel Batista Rodrigues
Rua S. Joao 22 - Repezes
3500 - Viseu

José Manuel Bivar Weinholtz
Avenida António Augusto Aguiar,
9 - 5º D
1050 Lisboa

José Manuel Curado Prates
Avenida Guerra Junqueiro, 18 -
1º Dto
1000-167 Lisboa

José Manuel da Costa Mesquita
Guimarães
Rua Gondarém, 691
4150-378 Porto

José Manuel Gonçalves Bastos
Rua Padre Pombo, 125
4590 Paços de Ferreira

José Manuel Madureira de Sousa
Rua Castro Alves, 3 - 4º Dtº
2780-217 Oeiras

José Manuel Pereira da Silva
Labareda
Rua Prof. Prado Coelho, nº 13 -
1º Dto - Alto Faia
1600-651 Lisboa

José Maria de Lima Duque
Av. Almirante Reis, 162 - 1º
1000-053 Lisboa

José Mendes Gil
Urb. Encosta do Castelo, Lote 6
6000-776 Castelo Branco

José Pedro Gaspar dos Reis
Urb. Quinta da Romeira, R. Carlos
Paredes nº 8 - 3.º Dto
3030-783 Coimbra

Joselda Maria Viegas Pires
Rua General Leman, 5 - 2º Dto
1600 Lisboa

Juan Ocaña Wilhelmi
Rua da Vinha, nº 25 - 2.º Esq
1200 - 475 Lisboa

Judite Gonçalves Quirin Praça dos
Descobrimientos, nº 31 - 3º Dto. -
Alto das Vinhas Grandes
2870-091 Montijo

Judite Lopes Pereira
Rua Sousa Martins nº 8, 3º A
1050 - 218 Lisboa

Júlia Duarte Cabrita
Rua Virgínia Vitorino, 10 - 9º Dto
1600 Lisboa

Juliana Filipa Ferreira Batista
Rua Pinheiro Chagas nº 50 3º B
1050-179-Lisboa

Keith Holland

Laurentina Maria da Silva Marques
Lopes
Rua General Humberto Delgado,
181-A - 4º Esq
4450-701 Leça da Palmeira

Leonor Alda Vaz Silva Girão
Rua Castro Soromenho, nº 8 - r/c
Esq.
2795-055 Linda-a-Velha

Leonor Isabel Castendo Ramos
Rua Verde Pinho, Lt1 - 3.º Dto
3030 -024 Coimbra

Leonor Neto Lopes
Rua Lucília Simões, nº 5 R/ch Dto
1500 -385 Lisboa

Lucília Gonçalves
Rua Aquilino Ribeiro, 34 - 9.º A
2790 - 027 Carnaxide

Luis António Monteiro Rodrigues
Rua Amélia Rey Colaço, 14-2º Dto.
2685-184 Portela LRS

Luis Filipe Gonçalves Garcia e Silva
Casa de Madeira - Casal da Serra -
Sobreiro
2640-422 Mafra

Luis Filipe Neves de Sousa Uva
Av. Visconde Valmor, nº 1-A - 8.º B
1000-289 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Luís Manuel Camacho de Freitas
R. Levada do Cavalo, 21 K5, B2-3.ºP
9000 -174 Funchal

Luís Miguel dos Santos Reis Soares de Almeida
Rua Jorge Castilho 2 - 3º Dto.
1900-272 Lisboa

Luis Miguel Fernandes Taveira
Rua da Angra, 363 - 1º
4150-028 Porto

Luis Miguel Noronha de Resende Horta
Av. Fernão Magalhães, 1326, 5º Andar
4300 Porto

Luis Vitaller Gil

Luíz Filipe Nunes de Oliveira Leite
Calçada da Ajuda, 82 - 1º
1300-015 Lisboa

Mª. Alexandra Madureira O.
Botelho Fernandes Feijóo
Villa Restelo - Qta Sto António -
R. Sam Levy Bloco D - 2.º Esq
1400 -351 Lisboa

Mª. Fernanda Coelho Guedes Bahia
Rua Agra do Amial, 129 4ºDtº
4200-022 Porto

Manuel António A. Marques Gomes
Rua dos Lusíadas, 64 - 1ºD
1300 Lisboa

Manuel António de Carvalho
Martins Rua de Campolide, 24 - 8º Dto
1070 Lisboa

Manuel Dias

Manuel Fidalgo Pereira Rua
Adriano Correia de Oliveira, 118
2830-232 Quinta da Lomba -
Barreiro

Manuel José Campos Magalhães
Rua dos Pinheiros, Lote 3 - Bloco B -
2º Dto. Costa da Guia
2750 - 606 Cascais

Manuel José de Matos Almeida
Rua Artilharia 1, nº 103, 4º
1070-012 Lisboa

Manuel Luís Pinto de Mesquita
Castro Ribeiro
Rua de S. Dinis, 699 - 1º
4250-438 Porto

Manuel Marques Pinto Calixto
Rua das Silveiras, nº 32 - Sassoeiros
2775-632 Carcavelos

Manuel Pedro Gama dos Santos
Cachão
Rua Prof. Reinaldo dos Santos, 4 -
8º D
1500-504 Lisboa

Manuel Sacramento Marques
Rua Luis Oliveira Guimarães, nº 3 -
3º Esq.
1750-172 Lisboa

Manuel Sereijo Silva
Rua Alexandre Conceição, 44
3830-109 Ilhavo

Manuel Virgílio Gonçalves Guerreiro
Murta
Avenida António Rodrigues Manito,
72 - 2ºDto
2900 Setúbal

Manuela Susana Mendes Leite
Machado
Rua Marechal Saldanha, 58 - 4º Esq.
4150 - 650 Porto

Margarida Rosa Martins da Silva
Alves Rafael
Urbanização 3 Castelos. Rua Mira
Serra, nº 10 - r/c Fte.
2710-439 Sintra

Maria Alexandra Oliveira
Morgado
Rua Bento Gonçalves, 16 - 6ºA
2910 Setúbal

Maria Alexandra Rosado Leitão
Chaveiro
Rua António Quadros, nº 1, 9º A
1600-875 Lisboa

Maria Angela Trindade Pereira
Casal do Areeiro do Meio, 34
2565-771 Turcifal

Maria Angelina Almeida Mariano
Praceta Machado de Castro, Lote
3 - 4ºA
3000 Coimbra

Maria Antónia Melo Sousa Faria
Cardoso
Av. David Mourão Ferreira, Bloco B,
28 - 3.º B
1750 - 000 Lisboa

Maria Antónia Miranda Pedreira
Barros
Rua Teófilo Braga, nº 124 - 1º
4435-461 Rio Tinto

Maria Augusta Gonçalves Fernandes
Fugas
Rua Padre Abílio Leite Sampaio,
680, Casa 23
4475-203 Gondim - Maia

Maria Bernardete Moreira de
Almeida Monteiro
Rua Prof. Bento de Jesus Caraça,
11 - 4ºC
4200 - 130 Porto

Maria Celeste Costa Sanches
Galvão Brito
Rua José Maria Rodrigues, n.º 22 -
Gualtar
4710 - 080 Braga

Maria Cristina Abranches
Vasconcelos Xavier
Rua António Galvão, 20
4150-089 Porto

Maria Cristina Paixão Alves Sousa
Tapadinhas
R. Luis Oliveira Guimarães, 5 - 1º Ft.
1750-328 Lisboa

Maria da Glória C. Correia
Rua Comandante Joaquim Teotónio
Segurado 32 - 3º Dto.
2750-779 Cascais

Maria da Graça Brito Baptista
Pessoa de Almeida
Caminho do Corvo, Lote 2 - TG 18
8125 Vilamoura

Maria da Luz Duarte
Rua Padre Luís Portela, 27 - 3º Dto
4700-237 Braga

Maria de Fátima Costa Pereira
Mendes Barata
Rua dos Soeiros, 301 - 4ºDto
1500-580 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria de Fátima Domingues
Azeredo Cabral
Urb. Quinta dos Padres Lote A4,
Dto.
6300 Guarda

Maria de Fátima Norton Mexêdo
Avenida Dr. Antunes Guimarães,
908 - 3º
4100 Porto

Maria de Lourdes de Sousa Frazão

Maria de Lourdes Emerenciano de
Sousa
Av. 25 de Abril , n.º 12 - 6º C - Urb.
Jardim da Radial
2620-186 Ramada

Maria de Lourdes N. Almeida dos
Santos Ferreira
Urbanização Clube do Vau, nº 13 -
Praia do Vau
8500 Portimão

Maria de Lurdes da Costa Ferreira
Av. Miguel Torga, 25 Edf A - 8.º A
1070 - 183 Lisboa

Maria de Lurdes Leite Taveira Lobo
Rua Alves Redol, 15 - 2ºEsq
1000-030 Lisboa

Maria de São José Marques
Rua Afonso Gaio, nº5
2490-511 Ourém

Maria Del Rosário Alves dos Santos
Rua Eng. Rocha e Melo, 130
4410 - 425 Praia da Granja

Maria Delmar Garrido Solana
Higino Anglés n.º 4 - 4- 1.º
43001 Tarragona

Maria do Carmo Coelho Le Mattre
de Carvalho
Av. Dos Plátanos, Lote 58, 3º B
2775-352 Parede

Maria do Rosário Cardoso de
Moura
Av. das Nações Unidas nº1, 8ºA -
1600 Lisboa

Maria dos Anjos da Silva Santos
Cabeças
Rua da Bica do Sapato, 44 - 3º Esq.
1100 - 069 Lisboa

Maria Eduarda Macedo Osório
Morais Ferreira
Avenida do Parque, 375 - 2.º Esq
4100 - 376 Porto

Maria Eugénia Bacelar Pinto de
Carvalho
Praça dos Pescadores, 21 - 3ºDto
4450-222 Matosinhos

Maria Eugénia Moreira Neto
R. Santa Iria 11-A, 2º Dto
5000 -690 Vila Real

Maria Fernanda Sachse F Pinto
Fonseca Santos Rua Nelson Barros,
13 - 2ºDto
1900-354 Lisboa

Maria Francisca Serra Estrela
Rua Direita, Calço da Furna, n.º 38
9500 -734 Ponta Delgada

Maria Gabriela Vieira Marques Pinto
Avenida de Roma, 83 - 5ºD
1700-344 Lisboa

Maria Gioconda Rodrigues Mota
Praça dos Pescadores, 41 - 8ºDto
4450- 222 Matosinhos

Maria Goreti Baião Catorze
Rua Elias Garcia, 253 - 3ºDto
2700-320 Amadora

Maria Helena Junqueira Cerqueira
Rua Rosália de Castro, 31 - 2ºEsq
4700-351 Braga

Maria Helena Lacerda e Costa
Rua Luís de Camões, 159 - 4º
1300-359 Lisboa

Maria Helena Rijo Mendonça
Avenida 5 de Outubro, 65 - 7ºEsq
8000-075 Faro

Maria Helena Toda Sanches de Brito
Av. Afonso III, nº57 - 6ºB
1900-041 Lisboa

Maria Inês Sampaio Dentes
Coutinho
Rua do Casal Velho, nº 44
4780-520 Santo Tirso

Maria Irene de Jesus Gomes Santo
Rua Maria Veleda, 3 - 2ºA
1500-441 Lisboa

Maria Isabel de Almeida Anes
Rua Nova dos Mercadores, 3 -
0904, 2ºC
1990-175 Lisboa

Maria Isabel Henriques Conchon
dos Santos
Rua Fernando Namora, 36 - 10º
Frente
1600-453 Lisboa

Maria Isabel Ruas Faro Viana
Rua João de Coimbra, Lote 5 - 1ºFrnt
2750 Cascais

Maria Isabel Teles Ferreira Cruz
Antunes
Praça da Revista O Tripeiro nº 42 -
1º - hab.1.3
4150- 789 Porto

Maria Isabel Vaz Crespo de
Carvalho
Avenida Grão Vasco, 47 - R/c Dto
1500-336 Lisboa

Maria João Banha Alves da Mata
Nunes Peres
R. Da Serrinha, Vila Serrinha,
Vivenda S
2950-288 Palmela

Maria João Ferreira Filipe da Silva
Rua do Sobreiro, Lote 7 - Alto do
Vale
2000-770 Vale de Santarém

Maria João Figueiroa de Gois Paiva
Lopes
Rua Sousa Martins 7 - 3º Esq.
1050-217 Lisboa

Maria João Marques da Cruz
Rua da Arroteia n.º 324, B223
4425 - 622 Pedrouços-Maia

Maria João Pereira Rodrigo Leiria
Pires
Rua Nova - Casa Nova
2665 Vila Franca do Rosário

Maria João Rebelo Costa Machado

Maria João Rodrigo
Rua dos Moinhos, nº 4
2665-419 Vila Franca do Rosário

Maria José Gonçalves Gaspar
Borrego
Ed. Planície, Bl. A, 3º Dto., R. Noel
2600-218 Vila Franca de Xira

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria José Perotti Abad
Estrada Papanata n.º 278 - 3.º T
4900 - 470 Viana do Castelo

Maria Luisa Ribeiro Coelho Caldas
Lopes Serafim
Urb. Quinta dos Alcoutins, Rua B -
B1 Lote 15
1600-625 Lisboa

Maria Madalena de Vasconcelos
Sanches
Lugar de Beire, n.º 795 - Burgães
4780-133 Santo Tirso

Maria Manuel Borges Nascimento
Costa

Maria Manuel Brites Xavier
Rua António José de Almeida, 30
3000 Coimbra

Maria Manuela Antunes Pecegueiro
da Silva Garcia
Rua Domingos Sequeira, n.º 41 -
2º Esq.
1350-199 Lisboa

Maria Manuela Aragão Paçô
Bandeira Costa
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 14 -
7º Dto
1500-588 Lisboa

Maria Manuela Beirão Amaral de
Oliveira
Rua Alexandre Herculano, n.º 188
3510-033 Viseu

Maria Manuela Capitão-Mor
R. Nova Mercadores, 03.09.04 -
3º A
1990-175 Lisboa

Maria Manuela Ferreira de Sousa
Lima
Rua Soares de Passos, 12 - 2º
1300-537 Lisboa

Maria Manuela Figueiredo Matias
Alameda António Sérgio, 9 - 3º Dto
1700 Lisboa

Maria Manuela Martinho Sequeira
Aguar
Rua Maria Veleda, 3 - 4ªA
1500 - 441 Lisboa

Maria Manuela Nunes dos Santos
Cochito
Azinhaga das Galhardas n17 bloco
A 13ªA
1600-097 Lisboa

Maria Manuela Pinto Loureiro
Urbanização Qt.º de Santo António,
Lote C 20 - 2ºE
8600 Lagos

Maria Manuela Santos Martins
Rocha
Rua João Nascimento Costa, 1 - 3ºD
1900 Lisboa

Maria Manuela Selores Azevedo
Gomes Meirinhos
Rua Dr. Nunes da Ponte, 108 - 2º
4150 Porto

Maria Margarida de Deus Silva Anes
Condom. Villa Amélia - Bloco G,
R/ch Dto - Cabanas
2950 - 805 Quinta do Anjo

Maria Margarida Gonçalves
Rua Infanta D. Maria, n.º 30 A - 3º D
3030-330 Coimbra

Maria Margarida Jardim Lopes
Ferreira Apetato
Rua Cidade Nova Lisboa, 59
1800-107 Lisboa

Maria Margarida Pedro Gonçalves
Dias
Avenida Almirante Gago Coutinho,
59 - 4 dto.
1700-027 Lisboa

Maria Marília Rodrigues da Silva
Moreira da Fonseca
Rua Qta do Alto, 38
2760 - 099 Caxias

Maria Miguel Camelo Amaral
Canelas
Rua General Humberto Delgado,
n.º 408 - 2.ªA
3030 - 327 Coimbra

Maria Natividade Santos Rocha
Rua Egas Moniz, 961 - Lote 4
4405-871 Vila Nova de Gaia

Maria Olívia Lobo da Conceição
Bordalo e Sá
Rua Tomás da Fonseca 26, Edif. 9 -
6º Dto.
1600-256 Lisboa

Maria Purificacion Oñate
Dominguez
Rua de Santa Iria Lote 1 - 2º Esq.
5000-446 Vila Real

Maria Raquel Mendes Pereira Vieira
Macedo
Al. da Quinta de Santo António nº5,
núcleo 3 - 2º Esq.
1600 - 675 Lisboa

Maria Raquel Morgado Gonçalves
Marques Santos
Av. Guerra Junqueiro, 3 - 3º Dto
1000 - 166 Lisboa

Maria Rosa da Silva Ferreira Nozes
Tavares
Av. Da Escola, 3 Quinta das Leiras
1740-183 Curvos- Esposende

Maria Rute Ramos Silva Barrosa
Carvalho
Rua António Borges, 180 - 4ºD Traz.
4200 - 073 Porto

Maria Susete Gonçalves Correia
R. Lucio de Azevedo, 17 - 4º Esq.
1600-145 Lisboa

Maria Teresa Dionísio da Luz Lopes
Fiadeiro
Rua Júlio Dinis, 8 - 5ºEsq
2685-215 Portela de Sacavém

Maria Teresa Duarte Pinto de
Almeida
Rua Calouste Gulbenkian, n.º 53 ,
2.5
4050 -145 Porto

Maria Victoria Guiote Dominguez
Av. Adelino Amaro da Costa. Lote
3, 3ºC
Leiria

Mariana Alexandra de Almeida
Cravo
Av. Oscar Monteiro Torres, n.º 14,
3º dto.
1000-219 Lisboa

Mário Manuel Godinho
Rua 5 de Julho 67
2775-044 Parede

Marisa Isabel Carpinteiro André de
Seabra e Sousa
Rua Manuelzinho D'Arcolena, 31
1400 - 241 Lisboa

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Marta Cecília da Mota Teixeira
Rua Dr. Francisco Sá carneiro, n.º
55 - 4.º Andar
4460-676 Leça da Palmeira

Marta Filipa Lopes Pereira
2º Travessa do Lavareto, 18
9050-166 Funchal

Marta Isabel de Almeida Pereira
Rua do Passal, 162
4430-875 Vila Nova de Gaia

Martinha Maria Rita da Silva
Henrique
Rua Primavera, n.º 2
2445- 593 Moita

Maurício C. Gomes Dias
Avenida Madame Currie, 16 - 3ºD
1070 - 167 Lisboa

Mercedes Carmen Born
Holzweg, 104
D-67098 Bad Duerkheim

Miguel Alexandre de Almeida e Cruz
Duarte Reis
Rua do Mercado, n.º 15
1800-271 Lisboa

Miguel Rui Neves Silva Machado
Trincheiras
Rua Aniceto do Rosário, 20
2750-098 Cascais

Mónica Ferreira Caetano
Rua Manuel Bandeira 50, Hab 531
4150-479 Porto

Moonira Ismail Hatia
Rua Amélia Rey Colaço, n.º 38, 6º
Fte
2795-146 Carnaxide

Nair Ramos Pontes Lomba
Rua Jerónimo Mendonça, 274 -
1ºDto
4200 Porto

Neide Sandra Pereira Alonso
Rua de Angola, n.º 74 - 1.º D
3030 - Coimbra

Nélia Maria Monteiro Alegria Sousa
Martins
Av. 22 de Dezembro, n.º 25 G 10º
2900-670 Setúbal

Nelson Ferreira Rodrigues Viegas
Avenida Afonso de Albuquerque,
187
2825 Costa da Caparica

Nisa Alexandra Alves Vieira Freitas
Rua da Restauração, 99 E - 4ºDto A
4435-358 Rio Tinto

Nuno Filipe Borges Ribeiro Vaz
Av. Edmundo Lima Basto, n.º17 -
8ºA
2790-484 Carnaxide

Nuno Miguel Bouças Vasconcelos
Noronha Menezes
R. Dr. Manuel Rodrigues de Abreu,
38
4710-385 Braga

Octávio Sérgio Clare Barreto Costa
Rua Conselheiro Veloso da Cruz, n.º
887 - 5º E
4400-096 Vila Nova de Gaia

Ofélia Morais Pereira
Rua do Lugarinho, 303
4250-268 Porto

Olga Cristina Soares Ferreira
Rua António Cândido Pinto, n.º 34
- 4.º Dto
4715 - 400 Braga

Olga Pais Dias Pereira Ferreira
Rua Santo António, 16
4445-199 Alfena

Orlando Dias Martins
Av. Afonso Costa, 20,gal/dir.
1900-036

Oscar Eduardo Henriques Correia
Tellechea
Rua Fonte do Frade - Fala
3040-167 Coimbra

Oswaldo José Coutinho Correia
Rua do Ribeirinho 301
4150-635 Porto

Patricia Pereira da Costa Santos
Rodrigues
Rua Padre José Joaquim Rebelo, n.º
8, 1º Dtº
9500-000 Ponta Delgada

Paula Maria Raposo Guerra
Marques

Paulo Filipe de Morais Cardoso
Largo da Igreja, n.º 143 - 1.º Dto
4500 - 474 Silvalde - Espinho

Paulo Henrique Ramos dos Santos
Rua Naulila 270
4200 - 412 Porto

Paulo Jorge da Silva Ferreira
Largo de São Sebastião da Pedreira,
n.º 9 - 4º C
1050-205 Lisboa

Paulo Jorge Tavares da Silva
Lamarão
Largo Frei Luís de Sousa n.º 4
1700-205 Lisboa

Paulo Jorge Varela Cerqueira
Fernandes
Rua Coronel Almeida Valente, 198
4200-030 Porto

Paulo Manuel Leal Filipe
Estrada de Benfica, 707 - 7º Dto.
1500-088 Lisboa

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte
Av. Marconi, 4 - 5º Esq.
1000 -205 Lisboa

Pedro António Masson Poiaras
Baptista
Quinta da Loureira
3060-030 Ançã

Pedro Filipe de Sousa Andrade
Ladeira de Chão do Bispo, Lt 1
3030 - 159 Coimbra

Pedro Jorge dos Santos Monteiro
Torres
Aldeamento das Encostas, n.º 9
Quinta das Encostas, 9
2775-765 Carcavelos

Pedro Miguel Mendes Bastos
Rua Andrade, 28, 1º andar
1170-016 Lisboa

Pedro Nuno do Vale Fernandes
Rua Luís Picana, n.º 6, 8B
1750-101 Lisboa

Pedro Nuno dos Santos Serrano
Rua Joly Braga Santos, Lote L 6.º
Dto
1600 -123 Lisboa

Pedro Nuno Guerreiro de Sousa
Viegas
Horta das Figuras - LT 31 Bloco F,
6.º Esq
8005-328 Faro

Raquel Aline Tavares Cardoso Rua
Ateneu Comercial, lote 12, 3.º Dto.
2000 Santarém

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Raquel Maria Palma Guerreiro da Silva
Rua Prof. Francisco Gentil, 8 - 2ºD
1600-624 Lisboa

Ricardo José David Costa Vieira
Rua General Humberto Delgado,
408 - 2º A
3030-327 Coimbra

Ricardo Luís Azevedo de Oliveira
Coelho
Avenida do Indico, lote 1.05.03
Torre de São Rafael, apartamento
1990-125 Lisboa

Rita Mª. Rodrigues Teixeira de
Castro
Rua Bartolomeu Dias, 1
2780-811 Oeiras

Rita Venina de Amaral Pereira
Gomes Guedes
Rua Damião de Góis, n.º 470 -
1.º E
4050 - 224 Porto

Rodrigo José Araújo Carvalho
R. José Ferrão Castelo Branco nº 11
- 1º A
2770-098 Paço d'Arcos

Rolanda Carmen Rafael Manuel
Moçambique

Ronald Marks
Cardiff

Rosa Cristina Correia Mascarenhas
Rua da Liberdade, 53, 1.º
3080 - 168 S. Julião - Figueira da
Foz

Rosa Madureira
Rua Prof. Barahona Fernandes, 6
1750 - 299 Lisboa

Rosa Maria Mortágua Velho
Rua das Azenhas de Baixo, 74 -
Sta. Joana
3800 Aveiro

Rubina Filipa Ascensão Alves
Estrada Monumental, 364 - 3.º F
9000 - 100 Funchal

Rui Bastos
Moçambique

Rui Carlos Tavares Bello
Rua D. Francisco de Almeida, 23
2750-163 Cascais

Rui Eduardo Martinez Sellés
d'Oliveira Soares
Rua Prof. Alfredo Sousa, Lote H 1 -
1ºDto
1600 - 188 Lisboa

Rui Jaime de Freitas Mendonça
Rua D. Afonso Henriques, 901 E
2765-572 Estoril

Rui Jorge Almada Ribeiro
Avenida 9 de Abril, 100 - 1º
7100-500 Estremoz

Rui Jorge Ramalho Bajanca
Rua Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 8 -
8ºDto
1500-588 Lisboa

Rui Manuel Severo Coelho
Rua Joaquim de Almeida, 144
2780 Montijo

Rui Manuel Simões Braga Themido
Praceta do Poder Local, nº 8 - 6ºEsq
1675-155 Pontinha

Rui Miguel Fernandes Silva Marcos
Rua do Lagar, Lote 12 - Quinta da
Ponte, Subsera
2600-843 S. João dos Montes

Sandra Paula Dutra Medeiros
Rua Dr Hugo Moreira, 4-8º
Esquerdo
9500 Ponta Delgada

Sara Bernarda da Piedade Turpin
Rua Lauriano de Oliveira, n.º 54 -
3.º Dto
1885 - 050 Moscavide

Sara Isabel Alcântara Lestre
Rua António Quadros, 3 - 8.º Dto
1600 - 875 Lisboa

Saudade Rosa do Carmo Martins
Gonçalo
Praceta Fausto Correia, n.º 8 - 2.º D
3000 - 253 Coimbra

Serafim da Silva Aguiar
Rua Alfredo Cunha, 225 - 2ºE
4450-023 Matosinhos

Sérgio Manuel Vieira dos Santos
Seara Alves
Rua Dr. Eduardo Lima Carneiro,
1387
4780-300 Lama/Santo Tirso

Silvino Manuel Fidalgo Verde
Rua D. Filipa de Vilhena, 4 - 1ºEsq
1000-135 Lisboa

Sofia Loureiro Marques de
Vasconcelos Magina
Rua Roberto Ivens 1336 - 9, 1
4450-251 Matosinhos

Sónia Alexandra de Almeida Coelho
Avenida dos Lusíadas, 22, R/C,
Forca
3800-006 Aveiro

Sónia Figueiredo Fernandes
R. Joaquim Rocha Cabral, n.º 16 -
4B
1600 - 086 Lisboa

Sónia Maria Ruivo Pimentel
Av. Columbano Bordalo Pinheiro,
73, 4º Esq.
1070-061 Lisboa

Soter Albertino Aguiar Ramos
Rua Manuel Bandeira, 117, 6º H.
61
4150-478 Porto

Sunita Rauto Dessai
Hosp. Reynaldo dos Santos -
Serv. Dermat. -R. Doutor Luís C. Per
2600 - 077 V. Franca de Xira

Susana Patrícia Ribeiro Brás
Av. 25 de Abril, nº 27
2580-161 Bairro - Alenquer

Susana Teixeira Vilaça
Rua Artes Gráficas n.º 177 , 3.8
4100 -092 Porto

Teresa Afonso Aires Soares

Teresa Luisa Estanislau Correia
Av. Estados Unidos da América, 80
- 7º Dto
1700 Lisboa

Teresa Maria Marques Pereira
Cabral Ribeiro
Rua Padre Vitorino Sousa Alves, 7
4715-398 Braga

Teresa Martine Baudrier da Silva
Flores Correia
Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20,
Habitação C - 7
4100 Porto

Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Tiago Castro Esteves
Rua Jorge Colaço, n.º 35 - 4.º Dto
1700-252 Lisboa

Tiago da Costa Ferreira Torres
Rua João Grave, n.º 50, 3.º Dto
4150-427 Porto

Tiago Miguel Garcia Mestre
Av. António Enes n.º 29 - 6.º C
2745-068 Queluz

Valdemar Goulart Porto Rua Padre
Anchieta, nº 12 - B, Tercena
2730-131 Barcarena

Vanda Guiomar Ribeiro de Oliveira
Av. Nossa Senhora do Rosário,
1212
2750-178 Cascais

Vasco Manuel Coelho Macias
Rua Gil Vicente, n.º 32 - 2º esq
1300-279 Lisboa

Vasco Maria Pinto de Sousa
Coutinho
Rua Miguel Franco Lavrador, 12A -
Ermegeira
2565-433 Maxial

Vasco Vieira Serrão Ferreira
Rua Prof. Henrique Vilhena, nº 4,
6º Dtº
1600-622 Telheiras

Vera Catia Barreto Teixeira
Rua Mário Cunha, n.º 88
4935-468 Mazarefes - V. Castelo

Vera Maria dos Santos Monteiro
Torres
Rua das Amoreiras, n.º 78 -
8.º Andar
1250-024 Lisboa

Virgílio da Costa
Rua de São Mamede 45 - 3º Dto
Frt B
4435 Rio Tinto

Vitor Manuel Ramos Neto
Sítio do Pé do Cerro, 263 - A
8005-512 Sta. Bárbara de Nexe

Vitor Manuel Sousa Alvares Quintela
Rua das Andoreiras, 480
4910-211 Moledo CMN

Wilhelm Ludwig Osswald

ÍNDICE DE ASSUNTOS

	Nº Página
5 th European Board Examination in Dermato-Venereology	239
Acne (<i>Impacto Psicossocial da</i>)	291
Adolescentes do Sexo Feminino (<i>Úlceras Genitais em</i>) – Diagnóstico Diferencial a Propósito de Três Casos Clínicos ques	203
Alergia a Fármacos com Manifestações Cutâneas – Abordagem Diagnóstica	277
Alérgica (<i>Dermite de Contacto</i>) ao Metilcloro- e Metilisotiazolinona numa Cama de Água?	223
Anexos Cutâneos (<i>Tumores dos</i>) – Revisão de 10 Anos	189
Antibióticos (<i>Resistência aos</i>) em <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> – Passado, Presente e Futuro	483
Anticoagulação? (<i>Hipersensibilidade Retardada a Heparina de Baixo Peso Molecular – Que Alternativa à</i>)	117
Antimicrobianos (<i>População Bacteriana em Úlceras de Perna Crónicas Sobre-infetadas numa Enfermaria de Dermatologia – Caraterização do Perfil de Suscetibilidade aos</i>)	465
Anúncio – Concurso de Fotografias Uriage 2012	399
Anúncio	535
Arterite Macular – A Nova Vasculite Cutânea dos Vasos de Médio Calibre	123
As Associações de Doentes - em que medida Pervertem a Prática Médica? – Prof. Hon. Edouard	33
As Doenças Cutâneas nas Termas do Luso (1856-1858)	273
Ashy Dermatitis – Tratamento com Clofazimina	365
Assuntos (<i>Índice de</i>)	549
Autores (<i>Índice de</i>)	554
Avanço (<i>Retalho de</i>) V-Y de Pedículo Proximal para Encerramento de Defeito Cirúrgico do Dorso da Mão	345
Bacteriana (<i>População</i>) em Úlceras de Perna Crónicas Sobre-infetadas numa Enfermaria de Dermatologia – Caraterização do Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos	465
Bazin (<i>Eritema Induratum de</i>) – Um Caso numa Doente com Tuberculose Ganglionar Activa	131
Biológicos (<i>Tratamento da Psoríase com Agentes</i>): Para além dos Inibidores do TNF- α – O Presente e o Futuro	299
Bloqueios dos Nervos Periféricos do Pé – Utilidade em Cirurgia Dermatológica	161
Bolhosa (<i>Urticária Papular</i>) – Caso Clínico e Breve Revisão da Literatura	359
Bowen (<i>Doença de</i>) Pigmentada – Uma Apresentação Incomum	375
Cancro Cutâneo Não-Melanoma Palpebral e Periocular (<i>Criocirurgia no Tratamento de</i>) – Análise Retrospetiva de 78 Casos	475
Cancro de Pele (<i>Conhecimento sobre</i>) e Hábitos de Fotoproteção em Transplantados: Estudo Descritivo de 127 Doentes com Transplante Renal	313
Capitis (<i>Tinea</i>) no Adulto – Um Diagnóstico a Considerar?	233
Carcinoma Espinocelular Subungueal	349
Carcinoma Mucinoso Primário	381
Cefálica Benigna (<i>Histiocitose</i>)	531
Células Gigantes (<i>Xantogranuloma Necrobiótico associado a Hepatite de</i>)	353
Chlamydia Trachomatis e <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> (<i>Infecção por</i>) em Utentes de uma Consulta de Cicatrização de Feridas Crónicas – Algumas Opções Terapêuticas	423
Cirurgia Dermatológica (<i>Bloqueios dos Nervos Periféricos do Pé – Utilidade em</i>)	161
Clofazimina (<i>Ashy Dermatitis – Tratamento com</i>)	365
Concurso de Fotografias Uriage 2012 (<i>Anúncio</i>)	399
Conhecimento sobre Cancro de Pele e Hábitos de Fotoproteção em Transplantados: Estudo Descritivo de 127 Doentes com Transplante Renal	313
Consulta de Doenças de Transmissão Sexual (<i>Infecção por Chlamydia Trachomatis e Neisseria Gonorrhoeae em Utentes de uma</i>) – Análise de Dez Anos	91
Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis (<i>Sífilis numa</i>) – Análise de 880 Doentes	99

Índice - Volume 70 (2012)

Consulta de Venereologia (<i>Qualidade da Informação acedida na Internet antes da ida à</i>)	65
Couro Cabeludo (<i>Incisões de Relaxamento para Reparação de Defeitos Cirúrgicos de Grandes Dimensões no</i>)	333
Criança (<i>Pigmentação Macular Eruptiva Idiopática na</i>)	109
Criança Imunodeprimida (<i>Infecção Fatal por Fusarium em</i>)	227
Criocirurgia no Tratamento de Cancro Cutâneo Não-Melanoma Palpebral e Periocular – Análise Retrospetiva de 78 Casos	475
Cubital (Hipertricose) – Apresentação de um Caso	135
Defeito Cirúrgico do Dorso da Mão (<i>Retalho de Avanço V-Y de Pedículo Proximal para Encerramento de</i>)	345
Defeitos Cirúrgicos de Grandes Dimensões no Couro Cabeludo (<i>Incisões de Relaxamento para Reparação de</i>)	333
Dermatoses em Grávidas e Puérperas observadas num Serviço de Urgência - Avaliação de 86 Casos	71
Dermite de Contacto Alérgica ao Metilcloro- e Metilisotiazolinona numa Cama de Água?	223
Dermoscopia de Linfangioma Circunscrito Neviforme	369
Dismórfica (<i>Perturbação</i>) Corporal (PDC) – Um Desafio em Dermatologia	397
Dismórfica Corporal (<i>Perturbação</i>) – Um Desafio em Dermatologia	35
Documento sobre o Rastreio da Tuberculose em Portadores de Doenças Inflamatórias Imunomediadas Candidatos a Terapêutica Biológica	435
Doença de Bowen Pigmentada – Uma Apresentação Incomum	375
Doenças Inflamatórias Imunomediadas Candidatos a Terapêutica Biológica (<i>Documento sobre o Rastreio da Tuberculose em Portadores de</i>)	435
Doenças de Transmissão Sexual – Análise de Dez Anos	91
Enxerto de Pele Total Colhido na Região Pré-Auricular (<i>Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz com</i>)	495
Enxerto Triangular por Contiguidade Anatômica da Pirâmide Nasal	341
Eritema Induratum de Bazin – Um Caso numa Doente com Tuberculose Ganglionar Activa	131
Eritema Nodoso – Manifestação Rara de Linfoma Não-Hodgkin	519
Escleroso (<i>Líquen</i>) da Vulva – Revisão de 208 Casos	81
Espinocelular (<i>Carcinoma</i>) Subungueal	349
Etanercept (<i>Pioderma Gangrenoso associado a Hepatite C Crónica Tratado Eficazmente com</i>)	215
Exostose Subungueal – Dois Casos Clínicos Ilustrativos	501
Fármacos (<i>Alergia a</i>) com Manifestações Cutâneas – Abordagem Diagnóstica	277
Fatal (<i>Infecção</i>) por <i>Fusarium</i> em Criança Imunodeprimida	227
Fenómeno Prozona em Sífilis Secundária. A Importância da Comunicação entre o Clínico e o Laboratório	113
Feridas Crónicas (<i>Cicatrização de</i>) – Algumas Opções Terapêuticas	423
Fotoproteção (<i>Conhecimento sobre Cancro de Pele e Hábitos de</i>) em Transplantados: Estudo Descritivo de 127 Doentes com Transplante Renal	313
<i>Fusarium</i> (<i>Infecção Fatal por</i>) em Criança Imunodeprimida	227
Genitais (<i>Úlceras</i>) em Adolescentes do Sexo Feminino – Diagnóstico Diferencial a Propósito de Três Casos Clínicos ques	203
Genital (<i>Morfeia Linear e Líquen Escleroso</i>) – Uma associação a ter em mente	505
Geral (<i>Índice</i>)	557
Grávidas e Puérperas (<i>Dermatoses em</i>) observadas num Serviço de Urgência - Avaliação de 86 C	71
Heparina de Baixo Peso Molecular (<i>Hipersensibilidade Retardada a</i>) – Que Alternativa à Anticoagulação?	117
Hepatite B (<i>Tratamento com Inibidores do TNF-α em Doentes com Infecção Prévia por Vírus da</i>) – Estarão estes Doentes em Risco de Reactivar a Doença?	47
Hepatite C Crónica (<i>Pioderma Gangrenoso associado a</i>) Tratado Eficazmente com Etanercept	215
Hepatite de Células Gigantes (<i>Xantogranuloma Necrobiótico associado a</i>)	353
Hipersensibilidade Retardada a Heparina de Baixo Peso Molecular – Que Alternativa à Anticoagulação?	117
Hipertricose Cubital – Apresentação de um Caso	135
Histiocitose Cefálica Benigna	531
Idiopática (<i>Pigmentação Macular Eruptiva</i>) na Criança	109
Impacto Psicossocial da Acne	291
Imunobiológicos (<i>Paciente com Psoríase mantendo o uso de</i>) após Dois Episódios de Tuberculose Pulmonar	511

Imunodeprimida (<i>Infecção Fatal por Fusarium em Criança</i>)	227
Imunodeprimido (<i>Infecção Cutânea por Mycobacterium Haemophilum em Doente</i>)	393
In Memoriam – Dr. José Carlos d’Almeida Gonçalves	21
In Memoriam – Professor Charles Calnan	421
Incisões de Relaxamento para Reparação de Defeitos Cirúrgicos de Grandes Dimensões no Couro Cabeludo	333
Índice de Assuntos	549
Índice de Autores	554
Índice Geral	557
Infância (<i>Vasculites Sistêmicas Primárias da</i>)	173
Infância (<i>Mastocitose Cutânea na</i>) – Estudo Retrospectivo de 32 Doentes	459
Infecção Cutânea por <i>Mycobacterium Haemophilum</i> em Doente Imunodeprimido	393
Infecção Fatal por <i>Fusarium</i> em Criança Imunodeprimida	227
Infecção por <i>Chlamydia Trachomatis</i> e <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> em Utentes de uma Consulta de Informação (<i>Qualidade da</i>) acedida na Internet antes da ida à Consulta de Venereologia	65
Inibidores do TNF- α (<i>Tratamento com</i>) em Doentes com Infecção Prévia por Vírus da Hepatite B – Estarão estes Doentes em Risco de Reactivar a Doença?	47
Inibidores do TNF- α (<i>Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para além dos</i>) – O Presente e o Futuro	299
Internet (<i>Qualidade da Informação acedida na</i>) antes da ida à Consulta de Venereologia	65
Linear (<i>Morfeia</i>) e Líquen Escleroso Genital – Uma associação a ter em mente	505
Linfangioma Circunscrito Neviforme (<i>Dermoscopia de</i>)	369
Linfoma Não-Hodgkin (<i>Eritema Nodoso – Manifestação Rara de</i>)	519
Líquen Escleroso da Vulva – Revisão de 208 Casos	81
Líquen Escleroso Genital (<i>Morfeia Linear e</i>) – Uma associação a ter em mente	505
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	537
Macular (<i>Arterite</i>) – A Nova Vasculite Cutânea dos Vasos de Médio Calibre	123
Macular Eruptiva Idiopática (<i>Pigmentação</i>) na Criança	109
Maligno (<i>Variantes Raras de Melanoma</i>) – Um Desafio Clínico e Histopatológico	195
Manifestação Cutânea Específica (<i>Sarcoidose Subcutânea – Um Caso Raro de</i>)	127
Manifestações Cutâneas (<i>Alergia a Fármacos com</i>) – Abordagem Diagnóstica	277
Mão (<i>Retalho de Avanço V-Y de Pedículo Proximal para Encerramento de Defeito Cirúrgico do Dorso da</i>)	345
Mastocitose Cutânea na Infância – Estudo Retrospectivo de 32 Doentes	459
Melanoma Maligno (<i>Variantes Raras de</i>) – Um Desafio Clínico e Histopatológico	195
Metastático (<i>Plasmocitoma Cutâneo</i>) em Doente com Mieloma Múltiplo	387
Metilcloro- e Metilisotiazolinona (<i>Dermite de Contacto Alérgica ao</i>) numa Cama de Água?	223
Metilisotiazolinona (<i>Dermite de Contacto Alérgica ao Metilcloro- e</i>) numa Cama de Água?	223
Mibelli (<i>Poroqueratose de</i>) – Um Caso Clínico	209
Mieloma Múltiplo (<i>Plasmocitoma Cutâneo Metastático em Doente com</i>)	387
Morfeia Linear e Líquen Escleroso Genital – Uma associação a ter em mente	505
Mucinoso Primário (<i>Carcinoma</i>)	381
Músculo Nasalis (<i>Retalho do</i>) para Reconstrução da Ponta do Nariz	105
<i>Mycobacterium Haemophilum</i> (<i>Infecção Cutânea por</i>) em Doente Imunodeprimido	393
Nariz (<i>Reconstrução de Defeito Cirúrgico do</i>) com Enxerto de Pele Total Colhido na Região Pré-Auricular	495
Nariz (<i>Retalho do Músculo Nasalis para Reconstrução da Ponta do</i>)	105
Nariz (<i>Retalho Perfurante Dorso-Nasal para Reconstrução de Defeito Cirúrgico do</i>)	337
Nasal (Enxerto Triangular por Contiguidade Anatômica da Pirâmide)	341
Necrobiótico (<i>Xantogranuloma</i>) associado a Hepatite de Células Gigantes	353
<i>Neisseria Gonorrhoeae</i> (<i>Infecção por Chlamydia Trachomatis e</i>) em Utentes de uma Consulta de <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> (<i>Resistência aos Antibióticos em</i>) – Passado, Presente e Futuro	483
Nervos Periféricos do Pé (<i>Bloqueios dos</i>) – Utilidade em Cirurgia Dermatológica	161
Nevos Recorrentes – Uma Revisão de 5 Anos	183
Nevralgia Pós-Herpética (<i>Tratamento da</i>)	451

Índice - Volume 70 (2012)

Nodoso (<i>Eritema</i>) – Manifestação Rara de Linfoma Não-Hodgkin	519
Paciente com Psoríase mantendo o uso de Imunobiológicos após Dois Episódios de Tuberculose Pulmonar	511
Palpebral e Periocular (<i>Criocirurgia no Tratamento de Cancro Cutâneo Não-Melanoma</i>) – Análise Retrospetiva de 78 Casos	475
Papular Bolhosa (<i>Urticária</i>) – Caso Clínico e Breve Revisão da Literatura	359
Pé (<i>Bloqueios dos Nervos Periféricos do</i>) – Utilidade em Cirurgia Dermatológica	161
Pênfigo Vulgar Refractário (<i>Rituximab no Tratamento de</i>)	525
Perturbação Dismórfica Corporal – Um Desafio em Dermatologia	35
Perturbação Dismórfica Corporal (<i>PDC</i>) – Um Desafio em Dermatologia	397
Pigmentação Macular Eruptiva Idiopática na Criança	109
Pioderma Gangrenoso associado a Hepatite C Crónica Tratado Eficazmente com Etanercept	215
Plasmocitoma Cutâneo Metastático em Doente com Mieloma Múltiplo	387
População Bacteriana em Úlceras de Perna Crónicas Sobre-infetadas numa Enfermaria de Dermatologia – Caraterização do Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos	465
Poroqueratose de Mibelli – Um Caso Clínico	209
Pós-Herpética (<i>Tratamento da Nevralgia</i>)	451
Presidentes (1942 - 2012) (<i>Sociedade Portuguesa de Dermatologia e de Venereologia – Os Seus</i>)	261
Professor Charles Calnan (<i>In Memoriam</i>)	421
Prozona (<i>Fenómeno</i>) em Sífilis Secundária. A Importância da Comunicação entre o Clínico e o Laboratório	113
Psicossocial (<i>Impacto</i>) da Acne	291
Psoríase (<i>Paciente com</i>) mantendo o uso de Imunobiológicos após Dois Episódios de Tuberculose Pulmonar	511
Psoríase (<i>Qualidade de Vida nos Doentes com</i>). Criação da Versão Portuguesa do Psoriasis Disability Index	53
Psoríase (<i>Tratamento da</i>) com Agentes Biológicos: Para além dos Inibidores do TNF- α – O Presente e o Futuro	299
Psoriasis Disability Index (<i>Qualidade de Vida nos Doentes com Psoríase. Criação da Versão Portuguesa do</i>)	53
Qualidade da Informação acedida na Internet antes da ida à Consulta de Venereologia	65
Qualidade de Vida nos Doentes com Psoríase. Criação da Versão Portuguesa do Psoriasis Disability Index	53
Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz (<i>Retalho Perfurante Dorso-Nasal para</i>)	337
Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz com Enxerto de Pele Total Colhido na Região Pré-Auricular	495
Recorrentes (<i>Nevos</i>) – Uma Revisão de 5 Anos	183
Relaxamento (<i>Incisões de</i>) para Reparação de Defeitos Cirúrgicos de Grandes Dimensões no Couro Cabeludo ..	333
Resistência aos Antibióticos em <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> – Passado, Presente e Futuro	483
Retalho de Avanço V-Y de Pedículo Proximal para Encerramento de Defeito Cirúrgico do Dorso da Mão	345
Retalho do Músculo Nasalis para Reconstrução da Ponta do Nariz	105
Retalho Perfurante Dorso-Nasal para Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz	337
Rituximab no Tratamento de Pênfigo Vulgar Refractário	525
Robert Willan e Paul Langerhans – Duas Figuras da História da Medicina e da Dermatologia e a ilha da Madeira (<i>A propósito de uma efeméride</i>)	25
Sarcoidose Subcutânea – Um Caso Raro de Manifestação Cutânea Específica	127
Sarcomas Cutâneos – Do Diagnóstico ao Tratamento	319
Serviço de Urgência (<i>Dermatoses em Grávidas e Puérperas observadas num</i>) – Avaliação de 86 Casos	71
Sífilis numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis – Análise de 880 Doentes	99
Sífilis Secundária (<i>Fenómeno Prozona em</i>). A Importância da Comunicação entre o Clínico e o Laboratório	113
Sociedade Portuguesa de Dermatologia e de Venereologia – Os Seus Presidentes (1942-2012)	261
Subungueal (<i>Carcinoma Espinocelular</i>)	349
Subungueal (<i>Exostose</i>) – Dois Casos Clínicos Ilustrativos	501
Terapêutica Biológica (<i>Documento sobre o Rastreamento da Tuberculose em Portadores de Doenças Inflamatórias Imunomediadas Candidatos a</i>)	435
Terapêuticas (<i>Cicatrização de Feridas Crónicas – Algumas Opções</i>)	423
Termas do Luso (1856-1858) (<i>As Doenças Cutâneas nas</i>)	273
Tiangular (<i>Enxerto</i>) por Contiguidade Anatômica da Pirâmide Nasal	341
Tinea capitis no Adulto – Um Diagnóstico a Considerar?	233

TNF- α (Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para além dos Inibidores do) – O Presente e o Futuro	299
Transplantados (Conhecimento sobre Cancro de Pele e Hábitos de Fotoproteção em): Estudo Descritivo de 127 Doentes com Transplante Renal	313
Tratamento (Rituximab no) de Pênfigo Vulgar Refractário	525
Tratamento com Inibidores do TNF- α em Doentes com Infecção Prévia por Vírus da Hepatite B – Estarão estes Doentes em Risco de Reactivar a Doença?	47
Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética	451
Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para além dos Inibidores do TNF- α – O Presente e o Futuro	299
Tuberculose (Documento sobre o Rastreio da) em Portadores de Doenças Inflamatórias Imunomediadas Candidatos a Terapêutica Biológica	435
Tuberculose Ganglionar Activa (Eritema Induratum de Bazin – Um Caso numa Doente com)	131
Tuberculose Pulmonar (Paciente com Psoríase mantendo o uso de Imunobiológicos após Dois Episódios de)	511
Tumores dos Anexos Cutâneos – Revisão de 10 Anos	189
Úlceras de Perna Crónicas Sobre-infetadas (População Bacteriana em) numa Enfermaria de Dermatologia – Caracterização do Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos	465
Úlceras Genitais em Adolescentes do Sexo Feminino – Diagnóstico Diferencial a Propósito de Três Casos Clínicos ques	203
Urticária Papular Bolhosa – Caso Clínico e Breve Revisão da Literatura	359
Variantes Raras de Melanoma Maligno – Um Desafio Clínico e Histopatológico	195
Vasculite Cutânea dos Vasos de Médio Calibre (Arterite Macular – A Nova)	123
Vasculites Sistémicas Primárias da Infância	173
Vírus da Hepatite B (Tratamento com Inibidores do TNF- α em Doentes com Infecção Prévia por) – Estarão estes Doentes em Risco de Reactivar a Doença?	47
Vulva (Líquen Escleroso da) – Revisão de 208 Casos	81
Xantogranuloma Necrobiótico associado a Hepatite de Células Gigantes	353

Índice - Volume 70 (2012)

ÍNDICE AUTORES (ARTIGOS)*

	Nº Página
Afonso A	109, 127, 319
Almeida Gonçalves JC	81, 475
Alves R	109, 189, 365
Amaro C	109, 173, 277, 459
Amorim I	189
Andrade P	35
André M	333
Antunes J	183, 277 , 203
Aranha J	81, 215, 475
Araujo T	233
Ássimos A	359
Assis Pacheco FM	131, 209
Azevedo F	71, 91, 99, 353, 359, 393
Barreiros H	349, 381, 501
Bártolo E	381
Baudrier T	353
Bernardes Filho F	375
Bettencourt H	71, 353, 359, 393
Borges da Costa J	65, 113, 203, 313
Borrego MJ	483
Brás S	277
Brinca A	117 , 387, 451, 531
Brito H	465
Cabral AR	105
Cabral R	161, 505
Caetano M	365
Calistru AM	71
Campinha S	435
Canhão H	435
Carda JP	519
Cardoso J	109, 127, 131, 233, 319, 423, 459, 483
Cardoso JC	451
Carneiro de Castro CG	375
Carvalho A	519
Carvalho S	299
Chagas Nogueira LL	375
Coelho Macias V	209, 233, 459
Conde Fernandes I	525
Correia A	435
Correia L	35
Correia S	123
Cotter J	435
Craide FH	375
Cruz MJ	393
Cunha H	381
Dores JA	215
Duarte R	435
Estêvão D	519

Índice - Volume 70 (2012)

Fernandes B	53
Fernandes C	233, 483
Fernandes S	233, 319
Ferreira O	99, 353, 393
Figueiredo A	53, 105, 161, 291
Filipe P	113, 203, 341
Fonseca JE	435
Fraga A	113, 333
Freitas I	109, 459
Garcia C	341
Garcia e Silva L	421
Gomes J	195
Gonçalo M	117, 387, 505
Goossens A	223
Goulão J	381
Guedes R	91
Guerra J	313
Guiote Domínguez V	135, 369
Henrique M	135
Ladeira de Oliveira F	375
Lamarão P	109
Lamy F	375
Laureano A	209
Leiria-Pinto P	277
Lisboa C	71, 91, 99, 393
Lissens E	223
Lopes Ferreira P	53
Louro E	519
Macedo Vieira R	127, 131, 233, 459
Magalhães Ramos F	99
Maior P	127, 131, 109, 183
Maroja Marinho FE	227, 511
Marques MSJ	21
Marques Pinto G	319
Martins C	81, 465
Matos D	381
Mattos Sillero PCT	227
Mestre T	423
Morais P	359
Mota A	353
Moura C	319
Nascimento Costa JM	519
Nazareth F	375
Nemoto Mendonça C	511
Nery F	47
Nogueira A	71
Oliveira Soares R	333
Pacheco Castellano D	337, 345
Pacheco D	183, 203, 333, 341
Parente J	81, 195, 465
Pedrosa A	359
Pereira N	105, 173, 387, 505, 531

Índice - Volume 70 (2012)

Pestana J	353
Pinto de Almeida T	189, 365
Pinto P	465
Poiães Baptista A	25, 33, 261, 273
Prates S	277
Quaresma Santos MP	375
Ramalho C	71
Ramos L	117
Regazzi Avelleira JC	227, 511
Robalo Cordeiro M	531
Rocha I	35
Rodrigues A	423, 483
Rodrigues B	451
Rodrigues S	353
Rodrigues Silva PEA	227, 511
Rosa B	435
Rosa J	337, 345, 495
Rosmaninho A	189
Sacramento Marques M	65, 113, 183, 203, 313, 333, 341
Sanches M	525
Santana A	313
Santiago F	117
Sarmento JA	353
Satomi Nishimori F	511
Schiavo de Morais T	375
Selores M	47, 189, 299, 365, 525
Silvestre MJ	233
Soares de Almeida L	113, 183
Sobrinho Simões J	91, 393
Tavares Bello R	397
Tavares E	81, 215, 337, 345, 465, 475, 483, 495
Taveira Rouxinol S	227
Teixeira J	81
Teixeira V	161, 291
Tellechea O	117, 387, 531
Teotónio R	451
Torres T	47 , 299
Travassos AR	65, 203 , 313, 333, 341
Vale E	123, 195
Vandevenne A	223
Varela P	435
Vasconcelos JP	65
Vasconcelos P	113 , 313
Velho G	525
Veríssimo F	35
Verreycken E	223
Viana I	123, 195
Vieira R	105, 161, 291
Vilaça S	189
Weigert A	313

*Em negrito, 1º autor

ÍNDICE GERAL

NÚMERO 1, 2012

Nº Página

<i>In Memoriam</i> – Dr. José Carlos d’Almeida Gonçalves M. ^ª São José Marques	21
Robert Willan e Paul Langerhans - Duas Figuras da História da Medicina e da Dermatologia e a ilha da Madeira (A propósito de uma efeméride) A. Poiares Baptista	25
As Associações de Doentes - em que medida Pervertem a Prática Médica? – Prof. Hon. Edouard Grosshans A. Poiares Baptista	33
Perturbação Dismórfica Corporal – Um Desafio em Dermatologia Filipa Veríssimo, Pedro Andrade, Luís Correia, Isabel Rocha	35
Tratamento com Inibidores do TNF- α em Doentes com Infecção Prévia por Vírus da Hepatite B – Estarão estes Doentes em Risco de Reactivar a Doença? Tiago Torres, Filipe Nery, Manuela Selores	47
Qualidade de Vida nos Doentes com Psoríase. Criação da Versão Portuguesa do <i>Psoriasis Disability Index</i> Bárbara Fernandes, Pedro Lopes Ferreira, Américo Figueiredo	53
Qualidade da Informação acedida na Internet antes da ida à Consulta de Venereologia Ana Rita Travassos, João Borges da Costa, João Pedro Vasconcelos, Manuel Sacramento Marques	65
Dermatoses em Grávidas e Puérperas observadas num Serviço de Urgência - Avaliação de 86 Casos Ana Maria CalSTRU, Cármen Lisboa, Ana Nogueira, Herberto Bettencourt, Carla Ramalho, Filomena Azevedo	71
Líquen Escleroso da Vulva – Revisão de 208 Casos Ermelindo Tavares, Joana Parente, J. C. Almeida Gonçalves, José Teixeira, César Martins, João Aranha	81
Infecção por Chlamydia Trachomatis e Neisseria Gonorrhoeae em Utentes de uma Consulta de Doenças de Transmissão Sexual – Análise de Dez Anos Rita Guedes, Joana Sobrinho Simões, Filomena Azevedo, Cármen Lisboa	91
Sífilis numa Consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis – Análise de 880 Doentes Olga Ferreira, Cármen Lisboa, Filipe Magalhães Ramos, Filomena Azevedo	99
Retalho do Músculo Nasalis para Reconstrução da Ponta do Nariz Neide Pereira, A. R. Cabral, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo	105
Pigmentação Macular Eruptiva Idiopática na Criança Paula Maio, Rubina Alves, Cristina Amaro, Isabel Freitas, Paulo Lamarão, Ana Afonso, Jorge Cardoso	109
Fenómeno Prozona em Sífilis Secundária. A Importância da Comunicação entre o Clínico e o Laboratório Pedro Vasconcelos, Ana Fraga, João Borges da Costa, Paulo Filipe, Luís Soares de Almeida, Manuel Sacramento Marques	113
Hipersensibilidade Retardada a Heparina de Baixo Peso Molecular – Que Alternativa à Anticoagulação? Ana Brinca, Felicidade Santiago, Leonor Ramos, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalo	117
Arterite Macular – A Nova Vasculite Cutânea dos Vasos de Médio Calibre Ermelindo Tavares, Susete Correia, Esmeralda Vale, Isabel Viana	123
Sarcoidose Subcutânea –Um Caso Raro de Manifestação Cutânea Específica Paula Maio, Raquel Vieira, Ana Afonso, Jorge Cardoso	127
Eritema Induratum de Bazin – Um Caso numa Doente com Tuberculose Ganglionar Activa Paula Maio, Raquel Vieira, Assis Pacheco, Jorge Cardoso	131
Hipertricose Cubital – Apresentação de um Caso Victoria Guiote Dominguez, Martinha Henrique	135

Índice - Volume 70 (2012)

NÚMERO 2, 2012

Nº Página

Bloqueios dos Nervos Periféricos do Pé – Utilidade em Cirurgia Dermatológica <i>Vera Teixeira, Rita Cabral, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	161
Vasculites Sistémicas Primárias da Infância <i>Nádia Pereira, Cristina Amaro</i>	173
Nevos Recorrentes – Uma Revisão de 5 Anos <i>Paula Maio, Joana Antunes, David Pacheco, Luís Soares de Almeida, Manuel Sacramento Marques</i>	183
Tumores dos Anexos Cutâneos – Revisão de 10 Anos <i>Aristóteles Rosmaninho, Teresa Pinto de Almeida, Susana Vilaça, Isabel Amorim, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	189
Variantes Raras de Melanoma Maligno – Um Desafio Clínico e Histopatológico <i>Joana Parente, Joana Gomes, Isabel Viana, Esmeralda Vale</i>	195
Úlceras Genitais em Adolescentes do Sexo Feminino – Diagnóstico Diferencial a Propósito de Três Casos Clínicos <i>Ana Rita Travassos, Joana Antunes, David Pacheco, João Borges da Costa, Paulo Filipe, Manuel Sacramento Marques</i>	203
Poroqueratose de Mibelli – Um Caso Clínico <i>André Laureano, Vasco Coelho Macias, Assis Pacheco</i>	209
Pioderma Gangrenoso associado a Hepatite C Crónica Tratado Eficazmente com Etanercept <i>Ermelindo Tavares, José Alberto Dores, João Aranha</i>	215
Dermite de Contacto Alérgica ao Metilcloro- e Metilisotiazolinona numa Cama de Água? <i>Alix Vandevenne, An Goossens, Evelyne Verreycken, Esther Lissens</i>	223
Infecção Fatal por Fusarium em Criança Imunodeprimida <i>Flávia Estrela Maroja Marinho, Pedro Étienne Arreguy Rodrigues Silva, João Carlos Regazzi Avelleira, Priscila Castro Teixeira de Mattos Sillero, Soraia Taveira Rouxinol</i>	227
Tinea capitis no Adulto – Um Diagnóstico a Considerar? <i>Sónia Fernandes, Vasco Coelho Macias, Teresa Araujo, Cândida Fernandes, Raquel Vieira, Maria José Silvestre, Jorge Cardoso</i>	233
5 th European Board Examination in Dermato-Venereology	239

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e de Venereologia – Os Seus Presidentes (1942 - 2012)	
<i>A. Poiares Baptista</i>	261
As Doenças Cutâneas nas Termas do Luso (1856-1858)	
<i>A. Poiares Baptista</i>	273
Alergia a Fármacos com Manifestações Cutâneas – Abordagem Diagnóstica	
<i>João Antunes, Susana Braz, Sara Prates, Cristina Amaro, Paula Leiria-Pinto</i>	277
Impacto Psicossocial da Acne	
<i>Vera Teixeira, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo</i>	291
Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para além dos Inibidores do TNF- α – O Presente e o Futuro	
<i>Sandrina Carvalho, Tiago Torres, Manuela Selores</i>	299
Conhecimento sobre Cancro de Pele e Hábitos de Fotoproteção em Transplantados: Estudo Descritivo de 127 Doentes com Transplante Renal	
<i>João Borges-Costa, Ana Rita Travassos, Pedro Vasconcelos, José Guerra, Alice Santana, André Weigert, Manuel Sacramento Marques</i>	313
Sarcomas Cutâneos – Do Diagnóstico ao Tratamento	
<i>Sónia Fernandes, Gabriela Marques Pinto, Cecília Moura, Ana Afonso, Jorge Cardoso</i>	319
Incisões de Relaxamento para Reparação de Defeitos Cirúrgicos de Grandes Dimensões no Couro Cabeludo	
<i>David Pacheco, Ana Rita Travassos, Ana Fraga, Marisa André, Rui Oliveira Soares, Manuel Sacramento Marques</i>	333
Retalho Perfurante Dorso-Nasal para Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz	
<i>Ermelindo Tavares, David Pacheco Castellano, José Rosa</i>	337
Enxerto Triangular por Contiguidade Anatômica da Pirâmide Nasal	
<i>David Pacheco, Carlos Garcia, Ana Rita Travassos, Paulo Filipe, Manuel Sacramento Marques</i>	341
Retalho de Avanço V-Y de Pedículo Proximal para Encerramento de Defeito Cirúrgico do Dorso da Mão	
<i>Ermelindo Tavares, David Pacheco Castellano, José Rosa</i>	345
Carcinoma Espinocelular Subungueal	
<i>Hugo Barreiros</i>	349
Xantogranuloma Necrobiótico associado a Hepatite de Células Gigantes	
<i>Olga Ferreira, Alberto Mota, Teresa Baudrier, Susana Rodrigues, José Alexandre Sarmento, José Pestana, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	353
Urticária Papular Bolhosa – Caso Clínico e Breve Revisão da Literatura	
<i>Isabella Ássimos, Ana Pedrosa, Paulo Morais, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	359
Ashy Dermatitis – Tratamento com Clofazimina	
<i>Teresa Pinto-Almeida, Mónica Caetano, Rosário Alves, Manuela Selores</i>	365
Dermoscopia de Linfangioma Circunscrito Neviforme	
<i>Victoria Guiote Domínguez</i>	369
Doença de Bowen Pigmentada – Uma Apresentação Incomum	
<i>Maria Victória Pinto Quaresma Santos, Fred Bernardes Filho, Felipe Nazareth, Fabrício Lamy, Felipe Ladeira de Oliveira, Thais Schiavo de Morais, Fernanda Helena Craide, Letycia Lopes Chagas Nogueira, Carlos Gustavo Carneiro de Castro</i>	375
Carcinoma Mucinoso Primário	
<i>Hugo Barreiros, Diogo Matos, João Goulão, Henriqueta Cunha, Elvira Bártolo</i>	381
Plasmocitoma Cutâneo Metastático em Doente com Mieloma Múltiplo	
<i>Neide Pereira, Ana Brinca, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalo</i>	387
Infecção Cutânea por <i>Mycobacterium Haemophilum</i> em Doente Imunodeprimido	
<i>Olga Ferreira, Carmen Lisboa, Maria João Cruz, Joana Sobrinho Simões, Herberto Bettencourt, Filomena Azevedo</i>	393
"Perturbação Dismórfica Corporal (PDC) – Um Desafio em Dermatologia"	
<i>Rui Tavares Bello</i>	397
Anúncio – Concurso de Fotografias Uriage 2012	399

Índice - Volume 70 (2012)

NÚMERO 4, 2012

Nº Página

<i>In Memoriam –Professor Charles Calnan</i>	
<i>L. Garcia e Silva</i>	421
Cicatrização de Feridas – Algumas Opções Terapêuticas	
<i>Tiago Mestre, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	423
Documento sobre o Rastreamento da Tuberculose em Portadores de Doenças Inflamatórias Imunomediadas	
Candidatos a Terapêutica Biológica	
<i>Raquel Duarte, Sérgio Campainha, José Cotter, Bruno Rosa, Paulo Varela, Ana Maria Correia, Helena Canhão, João Eurico Fonseca</i>	435
Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética	
<i>Rute Teotónio, Ana Brinca, José Carlos Cardoso, Bruno Rodrigues</i>	451
Mastocitose Cutânea na Infância – Estudo Retrospectivo de 32 Doentes	
<i>Vasco Coelho Macias, Cristina Amaro, Isabel Freitas, Raquel Vieira, Jorge Cardoso</i>	459
População Bacteriana em Úlceras de Perna Crônicas Sobre-infectadas numa Enfermaria de Dermatologia – Caracterização do Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos	
<i>Ermelindo Tavares, Helena Brito, Joana Parente, Paula Pinto, César Martins</i>	465
Criocirurgia no Tratamento de Cancro Cutâneo Não-Melanoma Palpebral e Periocular – Análise Retrospectiva de 78 Casos	
<i>Ermelindo Tavares, J.C. Almeida Gonçalves, João Aranha</i>	475
Resistência aos Antibióticos em <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> – Passado, Presente e Futuro	
<i>Ermelindo Tavares, Cândida Fernandes, Maria José Borrego, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso</i>	483
Reconstrução de Defeito Cirúrgico do Nariz com Enxerto de Pele Total Colhido na Região Pré-Auricular	
<i>Ermelindo Tavares, José Rosa</i>	495
Exostose Subungueal – Dois Casos Clínicos Ilustrativos	
<i>Hugo Barreiros</i>	501
Morfeia Linear e Líquen Escleroso Genital – Uma associação a ter em mente	
<i>Neide Pereira, Rita Cabral, Margarida Gonçalo</i>	505
Paciente com Psoríase mantendo o uso de Imunobiológicos após Dois Episódios de Tuberculose Pulmonar	
<i>Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva, Flávia Estrela Maroja Marinho, Fátima Satomi Nishimori, Camila Nemoto Mendonça, João Carlos Regazzi Avelair</i>	511
Eritema Nodoso – Manifestação Rara de Linfoma Não-Hodgkin	
<i>Dália Estêvão, José Pedro Carda, Emília Louro, Armando Carvalho, José Manuel Nascimento Costa</i>	519
Rituximab no Tratamento de Pênfigo Vulgar Refractário	
<i>Iolanda Conde Fernandes, Madalena Sanches, Glória Velho, Manuela Selores</i>	525
Histiocitose Cefálica Benigna	
<i>Neide Pereira, Ana Brinca, Óscar Tellechea, Margarida Robalo Cordeiro</i>	531
Anúncio	535
Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV	537
Índice – Volume 70 (2012)	
Índice de Assuntos	549
Índice de Autores	554
Índice Geral	557

Reduocol[®] HZn

Gel cicatrizante com Hialuronato de zinco



DISPOSITIVO MÉDICO
Classe III

EFICÁCIA E SEGURANÇA
CLINICAMENTE COMPROVADAS



REDUCOL HZn em **lesões agudas**



REDUCOL HZn em **lesões crónicas**



HZn

Complexo inovador

- Pós-cirurgia
- Pós intervenção dermatológica
- Lesões crónicas
- Lesões agudas



URIAGE

EAU THERMALE

XÉMOSE

Cuidados na pele seca,
muito seca e atópica



Suavidade - Conforto - Tolerância