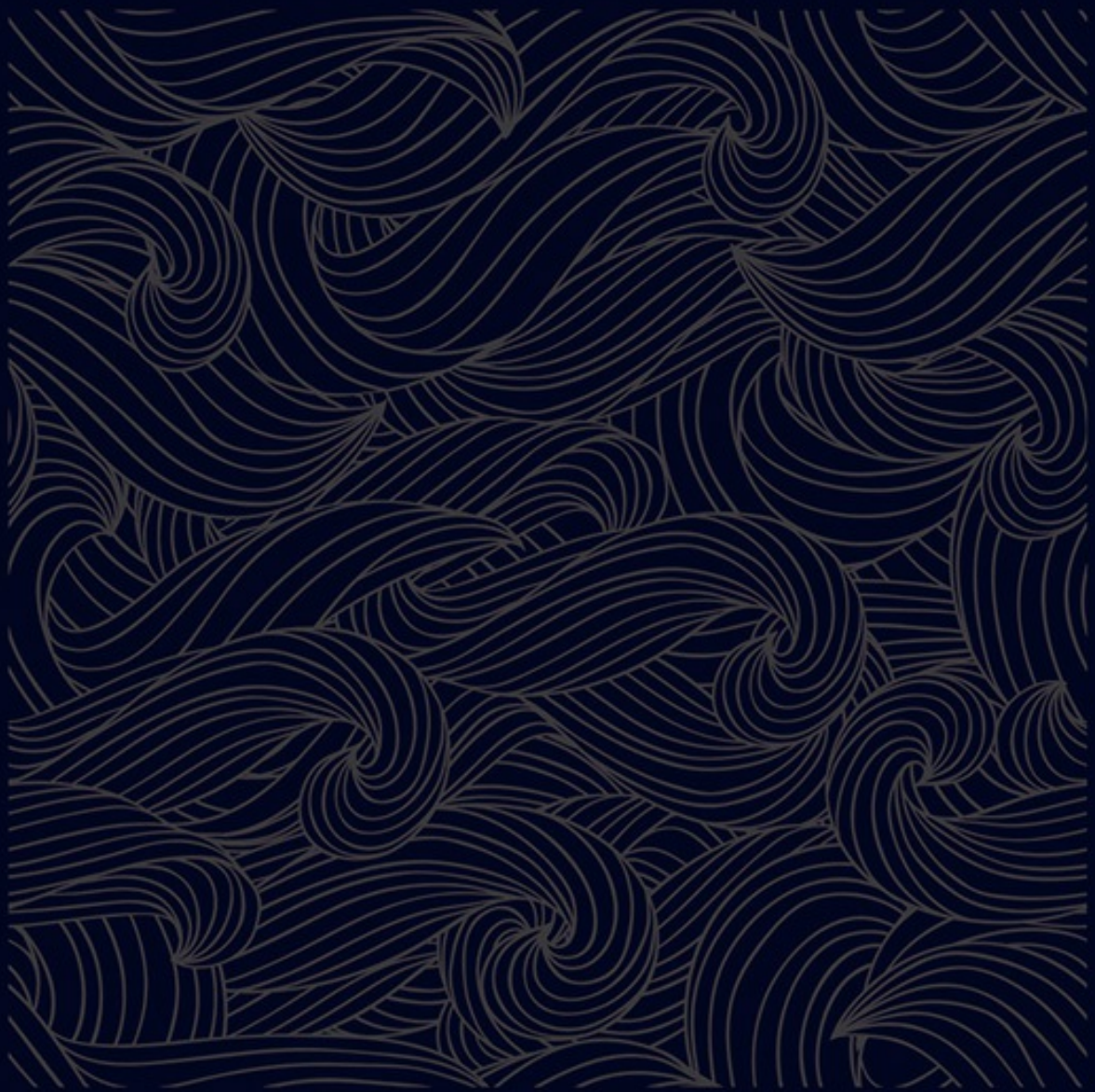


— Azulay —

# DERMATOLOGIA



— Azulay —  
DERMATOLOGIA



O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.



# Azulay

## DERMATOLOGIA

Rubem David Azulay

*Professor Emérito da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade Federal Fluminense. Chefe Emérito do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Titular da Academia Nacional de Medicina. Ex-Professor Titular de Dermatologia da Universidade Federal do Pará, da Universidade Gama Filho e da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.*

David Rubem Azulay

*Chefe de Serviço do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Professor Titular do curso de Pós-Graduação em Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Chefe da disciplina Dermatologia da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. Professor Assistente de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pós-Graduação no Serviço de Dermatologia do Mount Sinai Hospital, New York, e no Serviço de Dermatologia do Hospital Saint Louis, Paris.*

Luna Azulay-Abulafia

*Doutora e Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Especialista em Hansenologia pela Sociedade Brasileira de Hanseníase. Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Gama Filho. Professora Adjunta da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Preceptora do curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.*

Sexta edição



Os autores deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora.* Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://genio.grupogen.com.br>.*

Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

1.<sup>a</sup> Edição 1985

1.<sup>a</sup> Edição Revisada e Atualizada 1992

1.<sup>a</sup> Reimpressão 1995

2.<sup>a</sup> Reimpressão 1996

2.<sup>a</sup> Edição 1997

1.<sup>a</sup> Reimpressão 1997

2.<sup>a</sup> Edição Revisada e Atualizada 1999

3.<sup>a</sup> Edição 2004

4.<sup>a</sup> Edição 2006

4.<sup>a</sup> Edição Revisada e Atualizada em Espanhol 2007

1.<sup>a</sup> Reimpressão 2008

5.<sup>a</sup> Edição 2008

5.<sup>a</sup> Edição Revisada e Atualizada 2011

1.<sup>a</sup> Reimpressão 2013

6.<sup>a</sup> Edição 2013

Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2013 by

**EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.**

**Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional**

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040

Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896

[www.editoraguanabara.com.br](http://www.editoraguanabara.com.br) | [www.grupogen.com.br](http://www.grupogen.com.br) | [editorial.saude@grupogen.com.br](mailto:editorial.saude@grupogen.com.br)

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,

fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Produção digital: Freitas Bastos
- Capa e projeto gráfico: Editora Guanabara Koogan
- Ficha catalográfica

A994d

6.ed.

Azulay, Rubem David Dermatologia / Rubem David Azulay, David Rubem Azulay, Luna Azulay-Abulafia. - 6. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

il.

ISBN 978-85-277-2335-0

1. Dermatologia. I. Azulay, David Rubem. II. Azulay-Abulafia, Luna. III. Título.

13-03466 CDD: 616.5

CDU: 616.5



## *Colaboradores*

### **Absalom L. Filgueira**

Professor Titular de Dermatologia da UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Adebal de Andrade Filho**

Médico Especialista em Clínica Médica. Médico do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII – FHEMIG. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia.

### **Aguinaldo Bonalumi Filho**

Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Dermatologista do Ambulatório da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. Research Fellowship pela Harvard Medical School no Massachusetts General Hospital pelo Serviço de Neurologia. Professor Correspondente do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Airá Novello Vilar**

Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Residência Médica em Anatomia Patológica pela USP – Ribeirão Preto. Especialista em Anatomia Patológica pela SBP. Especialista em Citopatologia pela SBC. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Alcidarta dos Reis Gadelha**

Doutor em Dermatologia. Membro da Academia Amazonense de Medicina. Ex-Professor Titular de Dermatologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Amazonas. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Alexandre Ricciardi**

Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Mestre em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Alvaro Andrés Luque**

Especialista em Dermatologia. Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Cirurgião Dermatologista da Fundação do ABC. Professor de Pós-Graduação em Dermatologia da Universidad del Bosque, Bogotá, Colômbia. Fellow da Academia Americana de Dermatologia.

### **Ana Carolina de S. M. Igreja**

Médica Dermatologista. Residência médica em Dermatologia pelo HUB/UnB. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ana Carolina N. de Amaral**

Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Preceptora do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ana Coutinho**

Pós-Graduação no IDPRDA da SCMRJ. Preceptora do Ambulatório de Alopecia do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ana Guiomar M. S. Reis**

Especialista e Mestre em Veterinária Equina pela USP.

### **Ana Líbia C. Pereira**

Professora Assistente do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Mestre em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **André Ricardo Adriano**

Aluno do Curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ/PUC-Rio.

### **Antonio Carlos Martins Guedes**

Professor Doutor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFMG. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Arival C. de Brito**

Doutor e Livre-Docente em Medicina/Dermatologia da UFPA. Professor de Pós-Graduação do curso de Mestrado em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Professor do curso de Mestrado e Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Centro de Ciências Biológicas da UFPA. Chefe do Serviço de Dermatologia da UFPA. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Beatriz Reis**

Residência Médica em Dermatologia no HUCFF/UFRJ. Preceptora do IDPRDA da SCMRJ.



Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Bernard Kawa Kac**

Professor Assistente do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ.

### **Bernardo Gontijo**

Professor Associado da UFMG. Doutor em Dermatologia pela USP. Especialista pela SBD.

### **Bogdana Victoria Kadunc**

Professora Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da USP. Médica Assistente da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Bruna Duque Estrada**

Preceptora do ambulatório de Alopecia do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Bruna S. Felix Bravo**

Professora Assistente do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Chefe do setor de Cosmiatria do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Carlos B. Barcaui**

Professor Adjunto em Dermatologia da UERJ. Mestre em Dermatologia pela EPM/UNIFESP. Doutor em Dermatologia pela USP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Carlos Estellita-Lins**

Mestre e Doutor pela UFRJ. Professor Pesquisador do Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz.

### **Carlos Gustavo C. de Castro**

Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD e pela AMB.

### **Carmélia M. S. Reis**

Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Mestre em Dermatologia pela UFF. Diretora do Conselho Médico da Fundação Nacional do Câncer de Pele. Docente da Faculdade de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Distrito Federal. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Carolina Chrusciak Talhari**

Professora Adjunta da Universidade do Estado do Amazonas. Doutora em Medicina Tropical pela Universidade do Estado do Amazonas. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Cássio Martins Villaça Neto**

Doutor em Medicina pela USP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Celso Tavares Sodré**

Professor Assistente do Curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Professor Auxiliar de Ensino em Dermatologia da UFRJ e da Faculdade de Medicina da FTESM. Coordenador do Ambulatório de Alopecias do IDPRDA. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ciro M. Gomes**

Preceptor de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília – UnB. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Daniella Spinato**

International Fellow do setor de Cosmiatria, Laser e Cirurgia Dermatológica da Universidade de Miami. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Denise Steiner**

Professora Titular de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes. Doutora em Medicina pela UNICAMP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Douglas Altchek**

Associate Professor Clinical Dermatology da Mount Sinai School of Medicine, New York. Consultant to the United Nations Medical Corps.

### **Eduardo Bornhausen-Demarch**

Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ/PUC-RJ. Especialista em Cirurgia Dermatológica pelo HFB. Observer Fellow da Yale School of Medicine. Membro da SBD.

### **Elisa Fontenelle de Oliveira**

Dermatologista do Instituto Fernandes Figueira – Fiocruz, Rio de Janeiro. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Emmanuel França**

Doutor e Livre-Docente em Dermatologia. Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, Universidade de Pernambuco. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Enio Ribeiro Maynard Barreto**

Professor Titular de Dermatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professor

Assistente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFBA. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ernesto Gonzalez**

Director, International Training Program in Dermatology. Associate Director, MGH-Multicultural Affairs Office, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital.

### **Everton Carlos S. do Vale**

Professor Assistente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da UFMG. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Fabiano Roberto Pereira de Carvalho Leal**

Professor Assistente do Curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Professor do curso de Pós-Graduação em Dermatologia do HNMD. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Felipe Aguinaga**

Pós-Graduação pelo HUCFF/UFRJ. Preceptor do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Fernanda S. L. Vianna**

Mestre em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS. Doutora em Ciências (Genética e Biologia Molecular) pela UFRGS.

### **Flavia Cassia**

Professora Associada do Curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Flávia N. Ravelli**

Pós-Graduação na UNIFESP. Dermatologista do Corpo Clínico dos Hospitais Pro-Matre e Santa Joana. Colaboradora no Ambulatório de Dermatologia da UNIFESP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Francisco Burnier C. Pereira**

Melanoma Clinic and Laboratories Research Fellow, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal, Canadá. Professor Associado do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Doutor em Medicina (Dermatologia) pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Fred Bernardes Filho**

### **Gisele Viana**

Mestre e Doutora pela UFMG. Post Doctoral Fellow, Shriners Hospital e UTMB, Texas. Especialista pela SBD.

### **Hernán Emilio Duque**

Médico e Cirurgião da Universidade Libre, Cali, Colômbia. Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Diretor Médico da Unidad Dermatológica Láser de Caldas. Docente de Dermatologia da Universidad de Caldas.

### **Ignez Regina dos S. Muri Mendonça**

Mestre em Microbiologia e Parasitologia aplicadas pela UFF. Professora Titular de Dermatologia da USS. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Igor Brum Cursi**

Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ivonise Follador**

Doutora em Medicina pela UFBA. Médica do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da UFBA. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Izelda Maria Carvalho Costa**

Professora Adjunta de Dermatologia da Universidade de Brasília. Professora Orientadora de Mestrado e Doutorado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Mestre em Dermatologia pela UFMG. Doutora em Dermatologia pela EPM/UNIFESP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Jackson Machado Pinto**

Mestre em Dermatologia, Doutor em Medicina (Santa Casa da Misericórdia de Belo Horizonte). Ex-Fellow da University of Colorado. Chefe da Clínica Dermatológica da Santa Casa da Misericórdia de Belo Horizonte. Coordenador da disciplina Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Jane Marcy Neffá Pinto**

Mestre em Dermatologia pela UFF. Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Professora Adjunta da UFF. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Jayme de Oliveira Filho**

Professor Titular de Dermatologia da UNISA. Mestre pela UNIFESP. Doutor pela FMUSP.

Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Joana C. Brack**

Preceptora do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **João Carlos Regazzi Avelleira**

Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal da Lagoa. Vice-Chefe do IDPRDA da SCMRJ. Coordenador do Ambulatório de Psoríase do IDPRDA da SCMRJ. Professor Associado do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Doutor em Medicina (Dermatologia) pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Joaquim J. T. Mesquita Filho**

Chefe do setor de Cirurgia Dermatológica do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Jorge Forbes**

Psicanalista e Médico Psiquiatra. Presidente do Instituto da Psicanálise Lacaniana. Diretor do Projeto Análise ([www.projetoanalise.com.br](http://www.projetoanalise.com.br)). Psicanalista Membro das Escolas Brasileira e Europeia de Psicanálise. Diretor da Clínica de Psicanálise do Centro de Estudos do Genoma Humano da USP.

### **José Augusto da Costa Nery**

Chefe do setor de Dermatologia Sanitária do IDPRDA da SCMRJ. Professor Associado do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Doutor em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela UFRJ. Professor Assistente da Faculdade de Medicina da UGF. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **José Marcos Telles da Cunha**

Docente do Programa de Pós-Graduação em Dermatologia da UFRJ. Professor Adjunto do Departamento de Imunologia da UFRJ. Doutor em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ.

### **José Wilson Accioly-Filho**

Professor Adjunto de Dermatologia da UFC. Mestre e Doutor em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Juan Piñeiro Maceira**

Professor Adjunto do Departamento de Patologia da UFRJ. Fellow, Dermatology Research, University of California, San Francisco, EUA.

### **Karin Krause**

Pós-Graduação no IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Larissa Hanauer de Moura**

Pós-Graduação no IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Leonardo Spagnol Abraham**

Pós-Graduação no IDPRDA da SCMRJ. Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Preceptor do Ambulatório de Alopecias do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília (HUB-UnB). Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Leonardo Zacharias Gonçalves**

Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Lucia M. S. de Azevedo**

Professora Adjunta de Dermatologia da UFRJ. Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Coordenadora do Ambulatório de Dermatologia Genital do HUCFF-UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Luciana E. S. Saraiva**

Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Ludmila Miranda X. V. de Assis**

Residente de Dermatologia do HUB/UnB.

### **Malba C. M. Bertino**

Professora Assistente da Faculdade de Medicina da UNISA. Mestre em Medicina pela USP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Marcia Ramos-e-Silva**

Professora Associada e Chefe do Serviço de Dermatologia do HUCFF da UFRJ. Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Pós-Doutorado na Maine University, New Orleans, EUA. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Maria Claudia Almeida Issa**

Mestre em Dermatologia pela UFF. Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Professora Adjunta da Universidade Federal Fluminense. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Maria Cristina Serra**

Chefe do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Municipal Souza Aguiar. Mestre em

### **Maria Ester Massara Café**

*In memoriam.*

### **Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias**

Professora Associada do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Maria Victória Quaresma**

Aluna do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ/PUC-Rio.

### **Mariana Carvalho Costa**

Preceptora do Serviço de Dermatologia do HUPES/UFBA. Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Mario Geller**

Master of the American College of Physicians. Fellow of the American Academy of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Membro Titular da Academia de Medicina do Rio de Janeiro. Título de Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI.

### **Michelle Gralle Botelho**

Doutora em Química Biológica pelo Departamento de Bioquímica Médica da UFRJ. Especialista em Dermatologia.

### **Mônica Manela-Azulay**

Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Professora Associada de Dermatologia da UFRJ e da FTESM. Fellow da Academia Americana de Dermatologia. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Omar Lupi**

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. Mestre e Doutor em Dermatologia pela UFRJ. Professor Adjunto de Dermatologia da UNIRIO. Professor Titular e Chefe do Serviço de Dermatologia da PGRJ. Médico do Serviço de Imunologia e Alergia do HUCFF da UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Paula Dadalti**

Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Paula Raso**

Preceptora do Curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ. Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Paulo Becker**

Médico Psiquiatra pela FCM/UERJ. Mestre em Filosofia pela PUC-RJ. Psicanalista Membro da Escola Letra Freudiana.

### **Paulo Ricardo Criado**

Médico Assistente da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Mestre em Medicina pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Doutor em Medicina pela USP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Pedro Bezerra da Trindade Neto**

Professor Titular de Dermatologia da UFRN. Doutor em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Pedro F. Ribeiro**

Professor Assistente de Dermatologia da Universidade Estácio de Sá. Mestre em Dermatologia pela UFRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Regina Casz Schechtman**

Doutora pela Universidade de Londres. Chefe do Setor de Micologia do IDPRDA da SCMRJ. Professora Associada e Coordenadora do curso de Pós-Graduação em Dermatologia do IDPRDA da SCMRJ. Professora Assistente de Dermatologia da UGF. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Roberta F. J. Criado**

Médica Alergista. Mestre em Clínica Médica. Médica Alergista do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC.

### **Robertha Carvalho Nakamura**

Professora Assistente do Curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ e da EMPG/PUC-RJ. Mestre em Dermatologia pela UFRJ. Pós-Graduação pelo IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Sabrina R. Talarico**

Médica Colaboradora do setor de Cirurgia da Unidade de Cirurgia Cosmiatria e Oncologia do Departamento de Dermatologia da UNIFESP. Preceptora do Programa de Residência de Dermatologia do Departamento de Dermatologia da EPM da UNIFESP. Especialista em Dermatologia pela SBD.



### **Salvador González**

Dermatologista e PhD, Dermatology Service, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Espanha.  
Dermatology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, EUA.

### **Samantha R. Talarico**

Aluna do curso de Pós-Graduação do IDPRDA da SCMRJ/PUC-RJ.

### **Sergio Talarico**

Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia da EPM da UNIFESP. Mestre em Dermatologia pela EPM da UNIFESP. Coordenador do setor de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da EPM da UNIFESP. Coordenador da Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia do Departamento de Dermatologia EPM da UNIFESP. Chefe do Departamento de Dermatologia da EPM da UNIFESP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Silmara C. P. Cestari**

Professora Adjunta e Chefe da Disciplina de Dermatologia Infecçiosa e Parasitária do Departamento de Dermatologia da EPM/UNIFESP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Sinésio Talhari**

Professor Titular de Dermatologia do Departamento de Saúde Coletiva da UFAM. Dermatologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Sueli Carneiro**

Professora Associada da FCM da UERJ. Docente dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FCM/UERJ e em Medicina da FM/UFRJ. Coordenadora da Residência e da Pós-Graduação em Dermatologia do HUPE/FCM/UERJ. Dermatologista e Reumatologista do HUCFF/FM/UFRJ. Mestrado e Doutorado pela UFRJ. Pós-Doutorado e Livre-Docência pela USP. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Susanne Astner**

Dermatologista do Department of Dermatology, Charité Skin Cancer Center, Charité University, Hospital of Berlin, Berlim, Alemanha.

### **Tania Ferreira Cestari**

Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Professora Adjunta de Dermatologia da UFRGS. Professora Orientadora do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica e do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da UFRGS. Especialista em Dermatologia pela SBD.

### **Tatiana Steiner**

Médica Assistente do Serviço de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes. Pós-

Graduação em Dermatologia no IDPRDA da SCMRJ. Pós-Graduação em Cirurgia Dermatológica na Faculdade de Medicina do ABC. Especialista em Dermatologia pela SBD

**Thomás de Aquino Paulo Filho**

Professor Auxiliar de Ensino em Dermatologia da UFRN. Especialista em Dermatologia pela SBD.

**Tiago Silveira Lima**

Residência Médica em Dermatologia no HUCFF/UFRJ. Preceptor do IDPRDA da SCMRJ. Especialista em Dermatologia pela SBD.

**Zarrir Abede Jr.**

Médico Assistente do Departamento de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.



## *Siglas*

ASBAI – Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

EMPG/PUC-Rio – Escola Médica de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio

EPM – Escola Paulista de Medicina

FCM/UERJ – Faculdade de Ciências Médicas/Universidade do Estado do Rio de Janeiro

FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

FM/UFRJ – Faculdade de Medicina/Universidade Federal do Rio de Janeiro

FTESM – Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HFB – Hospital Federal de Bonsucesso

HNMD – Hospital Naval Marcílio Dias

HUB-UnB - Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IDPRDA – Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay

IPGMCC – Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas

PGRJ – Policlínica Geral do Rio de Janeiro

PUC-Rio – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

SBC – Sociedade Brasileira de Citopatologia

SBD – Sociedade Brasileira de Dermatologia

SBP – Sociedade Brasileira de Patologia

SCMRJ – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

PUC-Rio – Pontifícia Universidade Católica do Rio

UEAM – Universidade Estadual do Amazonas

UERJ – Universidade Estadual do Rio de Janeiro

UFAM – Universidade Federal do Amazonas

UFBA – Universidade Federal da Bahia

UFC – Universidade Federal do Ceará

UFF – Universidade Federal Fluminense

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UFPA – Universidade Federal do Pará

UFPR – Universidade Federal do Paraná

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

UGF – Universidade Gama Filho

UnB – Universidade de Brasília

UNICAMP – Universidade de Campinas

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

UNIRIO – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

UNISA – Universidade de Santo Amaro

USP – Universidade de São Paulo

USS – Universidade Severino Sombra



## Homenagens

Rubem D. Azulay

Aos meus mestres Paulo Figueiredo Parreiras Horta, Hildebrando Portugal e Francisco Eduardo Rabello, pelos ensinamentos científicos, profissionais e éticos.

Aos meus pais, pelos sacrifícios inauditos para minha formação profissional.

À minha esposa, pela assistência afetiva e moral.

Aos meus filhos, dentre os quais dois dermatologistas, o estímulo das coisas boas da vida.

Aos netos e bisnetos, pela esperança no porvir.

*“A melhor forma de aprender é ensinando.”*

David R. Azulay

Aos nossos pacientes, pela missão de ajudar.

Aos alunos e colegas, pela troca constante.

À Mônica e aos nossos filhos, Rubem David, Leonardo e Vitória, o agradecimento pela compreensão do tempo roubado, mas... *“o trabalho dignifica e o exemplo é a melhor forma de educar, eu que o diga”*.

Luna Azulay-Abulafia

À minha mãe, que nos transmitiu o quanto é bom deixar que as emoções

fluam e o encantamento pela vida.

Ao meu pai, por seu exemplo, ainda que difícil de igualar.

Aos meus filhos, que me estimulam a percorrer o caminho do trabalho com ética e seriedade, para poder deixar-lhes bons exemplos, como os que recebi.

A toda a nossa família, pelo carinho nutridor e constante.

Aos amigos, pela solidariedade.

Aos alunos e colegas, fonte constante de aprendizagem.

Aos pacientes, os quais busco compreender e que me fazem cada vez mais sentir a responsabilidade de nossa tarefa.



## Agradecimentos

A todos os colegas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta obra:

Abrahão Rotberg, Adolfo Hoirich, Alberto Eduardo Cox Cardoso, Alberto Fernando Cartaxo, Aldy Barbosa Lima, Alice de Oliveira Avelar Alchorne, Alexandra Casanovas Dauhajre, Aline Tanus, Aloysio Argollo Nobre, Ana Carolina de Carvalho Sangalli Lucas, Ana Carolina Lourenço Araujo Gorenstein, Analia Viana, André Petrarca Mesquita, Andréa de Almeida Azevedo Guimarães, Andréa Cabral de Menezes Gurfinkel, Andréa de Carvalho Petrosemoló, Andreia Munck, Anette C. Talhari, Angelo de Souza Papi, Antar Padilha Gonçalves, Antonio Carlos Pereira Junior, Antonio Macedo D'Acari, Antonio de Souza Marques, Anuar Auad, Ariane Aimée Abrego Broce, Arnaldo Nolasco, Beatriz Moritz Trope, Caio Cesar Silva de Castro, Camila Caberlon Cruz Oliveira, Candido da Costa Pereira, Carla Tamler, Carlos Alberto de Queiroz Carvalho, Carlos Eduardo de Vasconcellos Serpa, Carlos da Silva Lacaz, César Duílio Bernardi, Cid Ferreira Lopes, Cleide Eiko Ishida, Clovis Alberto Baracauhy, Daniel Dal'Asta Coimbra, Danilo Vicente Filgueira, Déborah Brazuna Soares, Délio Delmaestro, Delso Calheiros, Diltor Vladimir Araujo Opromolla, Divino Miguel Rassi, Douglas Puppín, Douglas Puppín Jr., Egon Daxbacher, Fabiana Palmieri Zarur, Fabrício Lamy, Fernando Augusto Carneiro, Flávia Bolzani, Flávio Francisco Dulcetti, Francisco Duarte, Francisco Macedo Paschoal, Gabriela Lowy, Gerson Carakushansky, Gerson Cotta Pereira, Gisele Baião Fernando, Graciela Chica Marcolino, Gustavo Amorim, Hernando Daniel Vega Eljaiek, Ignácio Obadia, Ivone Rocco Suassuna, Izamar Milidiú, Jane Mara Schmidt, Jaqueline Anita de Menezes, Jarbas Anacleto Porto, Jayme de Azevedo Carneiro, Jesus Rodrigues Santamaria, João Batista Gontijo Assunção, Jorge José de Souza Filho, Jorge Lobo Filho, José Eduardo Costa Martins, José Lisboa Miranda, José Pessoa Mendes, José Serruya, José Trindade Filho, Josefino Aleixo, J. Schweidson, Júlia Gomes Côrtes, Juliana M. Paiva Viana Carvalho, Júlio César de Carvalho Ricart, Laert Rodrigues Goulart, Lisabeth Braum, Lorivaldo Minelli, Luciana de Abreu, Luana Souza de Aguiar, Lucila D'Amico Póvoa, Luciano José F. Guimarães, Luiz Carlos Cucé, Luiz Carlos Pereira, Luiz Eduardo Garcia Galvão, Luiz

Henrique Camargo Pascoal, Luiz Perez Quevedo, Luiza Tereza Oliveira Lina, Maluf Gabbay Belicha, Márcio Lobo Jardim, Marcius Archimé Peryassu, Marcos José Sumrell Miranda, Maria Augusta Farias Japiassu, Maria Clara Galhardo, Maria das Graças Mota Melo, Maria das Graças Souza Cunha, Maria Isabel de Oliveira Dimenstein, Maria Leide Wan-del-Rey de Oliveira, Maria de Lourdes Viégas, Mariette Simon de Albuquerque Marinho, Mario Rutowitsch, Marli Maria de Freitas, Mariana Del Rei, Maurício Mota de Avelar Alchorne, Mercedes Pockstaller, Milena Afradique, Milton Nahon, Miriam Nacagami Soto, Nanashara Valgas da Silva, Nelson Guimarães Proença, Neusa Lima Dillon, Newton A. Guimarães, Newton Sales Guimarães, Ney Romiti, Norberto Belliboni, Olga Maria de Oiticica Harris, Oswaldo Gonçalves Costa, Pablo Cirino, Paulo Sérgio Emerich Nogueira, Paulo da Silva Lacaz, Raúl Charlín, Raymundo Martins Castro, René Garrido Neves, Roberto Maués, Rogério Ribeiro Estrela, Ronaldo Ferraz Bento Pereira, Rosa Orcanda Andrade Patrus, Sebastião Almeida Prado Sampaio, Sérgio Januário C. Carneiro, Sérgio Santiago D’Almeida, Sérgio Schrader Serpa, Sérgio Zuneda Serafini, Simão Arão Pecher, Simão Foigel, Solange Maria da Rocha, Sonia Cristina Jorge Dias, Sylvio Fraga, Tamara Dias Ferreira, Tancredo Furtado, Tânia Ludmila de Assis, Tullia Cuzzi Teichner, Ubirajara I. Salgado, Valtênio Vasconcellos, Vera Lúcia Vieira, Vilma dos Santos Lage, Vinicio Arruda Zamith, Vitor Azulay, Walter Belda, Walter Moura Cantidio, William Machado Sobral.

À bibliotecária Lígia de Almeida e a todos os funcionários do GEN | Grupo Editorial Nacional que participaram da realização deste livro.





## Prefácio à Sexta Edição

O tempo passa para tudo e para todos. O maior estímulo para as modificações radicais realizadas nesta edição foi o de acreditar nessa máxima. Graças a essas alterações, o livro tornou-se bem mais completo e atualizado. Foram inúmeras as doenças e medicações novas introduzidas e, por suposto, também as novas entidades decorrentes desses novos medicamentos.

A reorganização dos capítulos – agora 95, além de dois apêndices – é fruto do desenvolvimento que vários temas nas áreas clínica, farmacológica, cirúrgica e cosmética sofreram nos últimos anos. Certamente, tivemos de nos controlar muito para não perdermos o nosso foco, que é garantir uma leitura objetiva que sirva tanto ao dermatologista, para consulta rápida, e ao estudante interessado na nossa versátil especialidade, quanto aos jovens, como ponto de referência e doutrinação para um exercício consciente e ético da profissão.

Para obtermos tanta atualização foi importantíssima a mobilização e parceria dos 90 colaboradores e também de um grupo de jovens médicos brilhantes que, com a energia própria da idade, ajudaram muito na difícil tarefa de aprimorar o conteúdo, cuidar da bibliografia, tornando-a uniforme, e da iconografia, não apenas com novas fotos, mas também com a inserção precisa das mais de 1.300 figuras na obra.

Não seria demais agradecer aos funcionários da Editora Guanabara Koogan, em especial a Juliana Affonso e a Juliana Fontes, que, com muito profissionalismo, dedicação e carinho, souberam levar a termo a missão, apesar da nossa dificuldade atávica na entrega dos arquivos que compõem a obra.

Para concluirmos este trabalho – para nós prioritário –, dedicou-se muito tempo, físico, mental e emocional. *Dermatologia* é, pois, fruto de um trabalho longo, por vezes árduo, mas que deixa um saldo enorme de prazer e satisfação pessoal. Trata-se de um trabalho contínuo e em transformação constante, idealizado pelo Professor Rubem David Azulay nos idos de 1985.

É com orgulho que convidamos o leitor a imergir nesta obra e se beneficiar de uma proveitosa leitura.

Setembro de 2013

*Rubem David Azulay*

*David Rubem Azulay*

*Luna Azulay-Abulafia*



## *Prefácio à Primeira Edição*

Creio ser chegado o momento de transmitir aos estudantes de Medicina, aos médicos generalistas e aos colegas da especialidade a experiência adquirida, nos últimos 46 anos, no ensino e na vivência da prática dermatológica.

De 1938, quando interno em Dermatologia, até o presente, com a experiência em quatro Universidades, o aprendizado em clínicas dos Estados Unidos e vários países da Europa e a frequência constante e dedicada aos congressos médicos, pude acompanhar o acelerado desenvolvimento dos conhecimentos dermatológicos nas últimas décadas.

A Dermatologia – uma das mais antigas especialidades –, de eminentemente morfológica e parcialmente separada do ambiente hospitalar, torna-se, depois da II Guerra Mundial, uma especialidade complexa pela velocidade na aquisição de novos, múltiplos e constantes conhecimentos médicos.

Na fase do relativo isolacionismo foram construídos seus alicerces fundamentais, bem como descritas e descobertas numerosas entidades clínicas em bases morfológicas, etiológicas e patogênicas.

A integração da Dermatologia no âmbito hospitalar, o que se processou nas três últimas décadas, trouxe à especialidade uma dimensão nova; esta decorreu da interfertilização de conhecimentos com as demais especialidades médicas.

Ao dermatólogo atual não cabe apenas fazer o diagnóstico e a terapêutica das doenças cutâneas, mas também saber manuseá-las, levando em consideração as inter-relações e as repercussões com os demais órgãos do ser humano. Neste sentido, ao dermatólogo moderno cabe:

- conhecer os mecanismos básicos das doenças
- atualizar-se nos recentes progressos da imunologia com finalidade etiopatogênica e diagnóstica
- manusear, com precisão e adequadamente, todos os meios auxiliares do diagnóstico
- familiarizar-se com os fundamentos e as aquisições recentes da fotobiologia de modo a utilizar

racionalmente os diversos métodos fisioterápicos, bem como compreender os intrincados mecanismos da etiopatogenia das fotodermatoses

- aprofundar-se no manejo dos grandes métodos terapêuticos que utilizam drogas tão potentes como perigosas
- exercitar-se no treinamento de todos os procedimentos cirúrgicos utilizáveis para a solução dos problemas dermatológicos; praticar e desenvolver a arte de formular de modo a obter o melhor rendimento terapêutico dos princípios ativos, ao lado de indispensáveis efeitos cosméticos
- compreender a importância das relações *psyché* e *soma* de modo a obter o melhor rendimento nas relações médico-paciente, bem como procurar soluções adequadas aos problemas psíquicos como geradores e/ou agravadores de doenças cutâneas
- praticar com precisão a metodologia científica e a bioestatística para que seus trabalhos tenham a segurança de uma contribuição útil ao desenvolvimento da Medicina
- conhecer e exercer (para os que se dedicam às funções do magistério) os atuais métodos da Pedagogia
- conscientizar-se das implicações sociológicas pertinentes a determinadas dermatoses
- assenhorear-se dos conhecimentos epidemiológicos e genéticos necessários à profilaxia de determinadas dermatoses
- compreender o seu importante papel na preservação da saúde comunitária, o que se revela nas estatísticas: 10 a 20 por cento das consultas em um hospital geral são do âmbito da Dermatologia; no sistema de saúde da Inglaterra, 20 por cento das consultas primárias são de afecções cutâneas; nos Estados Unidos, um terço da população apresenta, anualmente, problemas dermatológicos.

Assim preparado, o dermatologista moderno estará em condições de disputar, com vantagem e eficiência, os inúmeros problemas médicos comuns a outras especialidades, tanto médicas como cirúrgicas. Menor restrição e maior abrangência, respeitadas a segurança e a ética médicas, deverá ser esta a meta do dermatologista atual.

Este é o objetivo deste livro.

Rio, 15 de fevereiro de 1985

*Rubem David Azulay*



# Sumário

## **Parte 1 | Fundamentos da Dermatologia**

- 1 Pele | Função, Estrutura, Fisiologia e Embriologia
- 2 Noções Básicas de Imunologia Cutânea
- 3 Reparação de Feridas e Implicações Terapêuticas
- 4 Queimaduras

## **Parte 2 | Semiologia e Métodos Diagnósticos em Dermatologia**

- 5 Semiologia Dermatológica
- 6 Dermatopatologia
- 7 Métodos Complementares em Microbiologia
- 8 Outros Exames Complementares de Valor na Dermatologia

## **Parte 3 | Distúrbios Disestésicos da Pele**

- 9 Prurido
- 10 Prurigos

## **Parte 4 | Dicromias**

- 11 Acromias e Hipocromias
- 12 Hiperchromias

## **Parte 5 | Dermatoses Papuloes camosas**

- 13 Dermatoses Eritematoescamosas
- 14 Dermatoses Basicamente Papulosas

## **Parte 6 | Eczemas e Dermatites Afins**

- 15 Eczemas

## **Parte 7 | Dermatoses Eritematosas, Urticária e Farmacodermias**

- 16 Doenças Basicamente Eritematosas
- 17 Urticária e Angioedema

18 Farmacodermias

## **Parte 8 | Dermatos Vesicobolhosas**

19 Buloses

20 Mecanobuloses

21 Outras Doenças Vesicobolhosas

## **Parte 9 | Dermatoses Neutrofílicas, Eosinofílicas e Autoinflamatórias**

22 Dermatoses Neutrofílicas

23 Dermatoses Eosinofílicas

24 Dermatoses Autoinflamatórias

## **Parte 10 | Distúrbios relacionados com as células de Langerhans e os macrófagos**

25 Histiocitoses

26 Xantomas

27 Sarcoidose

28 Afecções Granulomatosas de Etiologia Não Infecciosa

## **Parte 11 | Distúrbios do Tecido Conjuntivo Dérmico**

29 Dermatoses Atróficas e Escleróticas

30 Queloides e Cicatrizes Hipertróficas

31 Dermatoses Perfurantes

## **Parte 12 | Distúrbios do Tecido Subcutâneo**

32 Paniculites

33 Lipodistrofias

## **Parte 13 | Púrpuras e Afecções Vasculares**

34 Púrpuras

35 Vasculites

36 Úlceras de Perna

37 Afecções Vasculares Predominantemente Funcionais

38 Malformações e Tumores Vasculares

## **Parte 14 | Dermatose Causadas por Agentes Biológicos**

39 Infecções Bacterianas da Pele

40 Micobacterioses

41 Treponematoses

42 Doenças Virais de Interesse Dermatológico

43 Doenças Sexualmente Transmissíveis

44 Micoses Superficiais

45 Micoses Subcutâneas e Sistêmicas

46 Leishmaniose e Demais Protozooses de Interesse Dermatológico

47 Dermatozoonoses

48 Manifestações Dermatológicas Provocadas por Venenos, Peçonhas, Toxinas, Ferrões e Cerdas Animais

### **Parte 15 | Neoplasias Cutâneas e Cistos**

49 Carcinogênese e Dermatoses Pré-cancerosas

50 Neoplasias Epiteliais

51 Neoplasias Melanocíticas e Dermatoscopia

52 Neoplasias Mesenquimais

53 Linfomas e Pseudolinfomas

54 Cistos e Pseudocistos

### **Parte 16 | Dermatologia Topográfica de Mucosas e Anexos**

55 Afecções Dermatológicas por Segmento Corporal

56 Afecções das Mucosas

57 Afecções Glandulares

58 Acne e Doenças Afins

59 Alterações Ungueais

60 Afecções dos Pelos

### **Parte 17 | Pele nas Doenças Sistêmicas**

61 Manifestações Cutâneas Reveladoras de Neoplasia

62 Doenças Autoimunes de Interesse Dermatológico

63 Doenças Metabólicas

64 Imunodeficiências

### **Parte 18 | Genodermatose e Disembrioplasias Cutâneas**

65 Conceitos Básicos e Exames Complementares em Genética

66 Genodermatoses com Distúrbio da Ceratinização

67 Genodermatoses Acanolíticas com Disceratose e Doenças Relacionadas

68 Genodermatoses Hiperplásicas, Aplásicas, Displásicas e Atróficas

69 Genodermatoses Mesenquimais

70 Genodermatoses com Fotossensibilidade

71 Genodermatoses Neurocutâneas

72 Outras Genodermatoses

### **Parte 19 | Fotodermatologia**

73 Princípios da Fotodermatologia

74 Fotodermatoses

75 Tratamento pelas Radiações

## **Parte 20 | Saúde Mental e Exercício Profissional**

76 Psicodermatologia e Transtornos Psicocutâneos

77 Ética Médica

## **Parte 21 | Terapêutica Medicamentosa**

78 Princípios Gerais da Terapêutica

79 Terapêutica Tópica

80 Antibióticos

81 Antivirais

82 Antifúngicos Sistêmicos

83 Corticosteroides

84 Anti-histamínicos

85 Retinoides

86 Agentes Citotóxicos e Imunomoduladores

87 Terapia Imunobiológica

88 Outras Medicações de Grande Valor na Terapêutica Dermatológica

## **Parte 22 | Dermatologia Cirúrgica**

89 Fundamentos da Cirurgia Dermatológica

90 Métodos Cirúrgicos

## **Parte 23 | Dermatologia Cosmética**

91 Tratamento Medicamentoso em Dermatologia Cosmética

92 Peelings Químicos

93 Subcisão

94 Preenchimento Cutâneo

95 Toxina Botulínica

## **Apêndices**

Apêndice 1 | Contribuição dos Médicos Brasileiros ao Desenvolvimento da Dermatologia

Apêndice 2 | Epônimos e Acrônimos em Dermatologia



# Parte 1 ■ Fundamentos da Dermatologia

- 1 ■ Pele | Função, Estrutura, Fisiologia e Embriologia, 2
- 2 ■ Noções Básicas de Imunologia Cutânea, 23
- 3 ■ Reparação de Feridas e Implicações Terapêuticas, 34
- 4 ■ Queimaduras, 43

# Pele | Função, Estrutura, Fisiologia e Embriologia

*Celso Tavares Sodré, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## Abreviaturas usadas no capítulo

Akt	Proteinoquinase antiapoptótica	KGF	Fator de crescimento queratinocítico
Bcl-2	Família de genes reguladores da apoptose	KiM8	Antígeno monócito/macrófago-específico
C3	Proteína do sistema complemento	LTB4	Leucotrieno B4
CD	<i>Cluster of differentiation</i> . Denomina um conjunto de moléculas marcadoras de superfície celular	M-CSF	Fator estimulador de colônia de macrófago
Células NK	Células <i>natural killer</i>	ME	Microscopia eletrônica
CGRP	Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina	MEK/ERK	Via de sinalização proteinoquinase ativada por mitógeno/ quinase regulada por sinal extracelular ativada por antígeno
CLA	Antígeno linfocitário cutâneo	MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
DHEA-S	Sulfato de desidroepiandrosterona	MSH	Hormônio estimulante de melanócitos
DHT	Di-hidrotestosterona	NF-κB	Fator nuclear kappa B
EGF	Fator de crescimento epidérmico	NGF	Fator de crescimento neural
FasL	<i>Fas ligand</i> . Proteína transmembrana da família do TNF que se liga ao receptor <i>Fas</i> e desencadeia o processo de apoptose	PAS	Ácido periódico de Schiff
Fc	<i>Fragment crystallizable</i> . Porção responsável pela atividade biológica dos anticorpos	PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas

FGF-b	Fator de crescimento fibroblástico básico	PDZ	Domínio estrutural de proteínas sinalizadoras
GM-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago	PGE2	Prostaglandina E2
HE	Hematoxilina-eosina	PI-3K/Akt	Via de sinalização fosfoinositol 3-quinase/serina/treonina quinase
HLA	Antígeno leucocitário humano	POMC	Pró-opiomelanocortina
HPV	Papilomavírus humano	PPAR-b	Receptor ativado por proliferador de peroxissomo (beta)
Ig	Imunoglobulina	S-100	Família de proteínas de ligação de cálcio
IL	Interleucina	SCF	Fator de células-tronco
		TGF	Fator transformador do crescimento
		TNF	Fator de necrose tumoral
		VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

## Função da pele

A pele do ser humano, que corresponde a 15% de seu peso corporal, é um órgão que reveste e delimita o organismo, protegendo-o e interagindo com o meio exterior. Sua resistência e flexibilidade determinam a sua plasticidade. Essencialmente dinâmica, a pele apresenta alterações constantes, sendo dotada de grande capacidade renovadora e de reparação, e de certo grau de impermeabilidade.

Em toda a escala animal, a pele exerce funções diversas que se modificam filogeneticamente; exerce funções respiratórias em determinados animais, do mesmo modo que oferece proteção física a outros (escamas, nos peixes), assim como é capaz de despertar atração sexual pelo cheiro das secreções glandulares. No que diz respeito ao ser humano, a pele é um órgão de grande importância, pois visa manter um equilíbrio com o meio exterior, no sentido da manutenção vital do meio interior. Sua mais importante e vital função é a conservação da *homeostasia* (termorregulação, controle hemodinâmico e produção e excreção de metabólitos). Desempenha, ainda, *função sensorial*, por intermédio dos elementos do sistema nervoso situado na derme, e *função de defesa* contra agressões físicas, químicas e biológicas, para a qual se destacam, pela sua importância, a ceratinização, o manto lipídico e o sistema imunológico. Embora participe de maneira absolutamente interativa e interdependente do organismo como um todo, não raras vezes manifestando alterações de órgãos internos, por motivos didáticos a pele será abordada de modo particular neste capítulo. Vale lembrar que, muitas vezes, condições psíquicas do indivíduo manifestam-se na pele, que tem, ainda, conotações de ordem racial, social e sexual.

### ■ Proteção

É exercida das mais diversas maneiras contra as agressões do meio exterior. A pele tem uma

resistência relativa aos agentes mecânicos por sua capacidade moldável e elástica (fibras colágenas, elásticas e hipoderme). No sentido físico, essa proteção se realiza pela capacidade de, por meio de seu sistema melânico, neutralizar as radiações lumínicas ultravioleta (RUV) e, até mesmo, ionizantes, ao menos parcialmente. Cabe salientar que a produção de melanina, além do controle genético e ambiental, sofre interferência da porção intermediária da hipófise por meio do hormônio intermedina, ou MSH. Por outro lado, a melatonina, produzida pela hipófise por meio da ação da norepinefrina, clareia a pele ao induzir a agregação dos grânulos de melanina em torno do núcleo das células. Pela sua relativa impermeabilidade à água e aos eletrólitos, a pele mantém o equilíbrio hidreletrolítico. Outros tipos de proteção são: a físico-química, no sentido da manutenção do pH ácido (5,4 a 5,6) da camada córnea; a química, por meio do manto lipídico com atividade antimicrobiana; e a imunológica, presente, na epiderme, pelas células de Langerhans e, na derme, à custa de macrófagos, linfócitos e mastócitos.

## ▪ Percepção

Os elementos nervosos que existem, sobretudo na derme, possibilitam o reconhecimento de sensações especiais, como calor, frio, dor e tato, o que conduz a um mecanismo de defesa no sentido de sobrevivência.

## ▪ Hemorregulação e termorregulação

A pele, com seus extensos plexos vasculares e corações periféricos (os *glomos*), colabora na manutenção e na regulação do débito circulatório. Em determinadas ocasiões, o aumento do débito sanguíneo periférico é compensado pela constrição dos glomos, com desvio da circulação para a rede capilar, e pela utilização plena da capacidade total de enchimento de outros vasos; já no choque, a dilatação dos glomos e a constrição dos vasos cutâneos provocam a palidez característica, que denuncia a elevada função hemorreguladora da pele. A *homeotermia* ou *termorregulação* é mantida por um mecanismo comandado pelo centro termorregulador por meio das vias do sistema nervoso autônomo, levando a vasoconstrição ou vasodilatação. Além disso, os vasos são sensíveis a duas substâncias químicas circulantes: a *norepinefrina* e a *acetilcolina*. No mecanismo de termorregulação, exercem uma ação especial as glândulas sudoríparas écrinas, que, sob estímulo colinérgico, aumentam a sudorese, causando a perda de calor.

## ▪ Secreção

Como elementos produzidos pela pele, destacam-se a *citoqueratina*, a *melanina*, o *sebo* e o *suor*, todos com funções definidas e harmônicas.

## ▪ Excreção

As glândulas écrinas secretam água, eletrólitos,  $\text{HCO}_3^+$ , ureia, metais pesados etc., à semelhança do rim.

## ■ **Metabolização**

A pele também sintetiza hormônios, dentre eles a *testosterona* e *di-hidrotestosterona*, que têm um papel muito importante na alopecia androgenética, na acne e no hirsutismo. A pele tem também uma ação decisiva na síntese e na metabolização da vitamina D (Capítulo 73, item *Fotoproteção e vitamina D*).

## ► **Estrutura e fisiologia**

A pele é constituída, basicamente, por três camadas interdependentes: a *epiderme*, mais externa; a *derme*, intermediária; e a *hipoderme*, mais profunda. A transição entre a epiderme e a derme é denominada *junção dermoepidérmica* ou *zona da membrana basal* (Figuras 1.1 e 1.2).

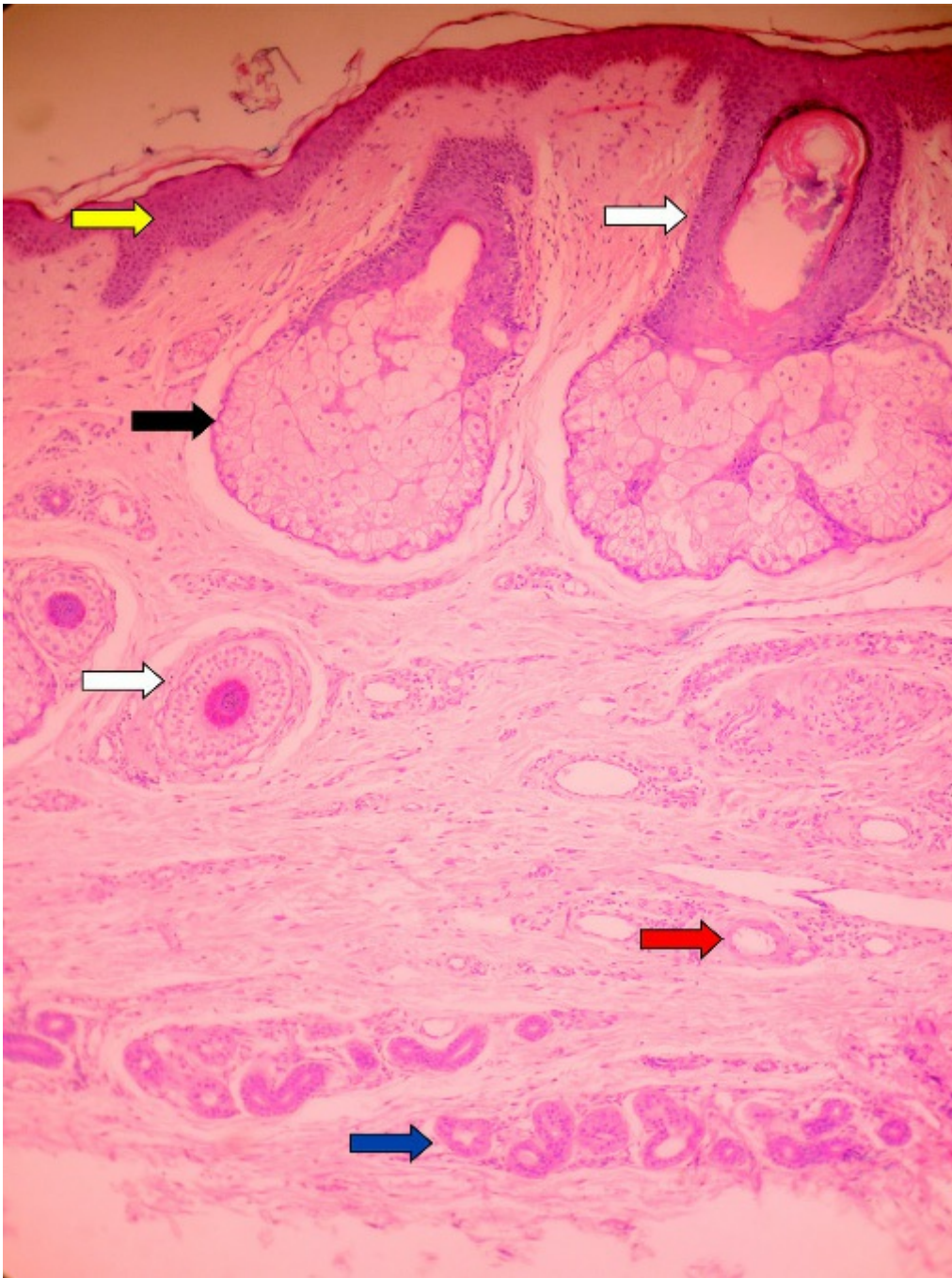


Figura 1.1 Histologia normal da pele. Seta amarela = epiderme; setas brancas = folículo piloso; seta preta = glândula sebácea; seta vermelha = vaso sanguíneo; seta azul = glândulas sudoríparas écrinas. HE, 100 x.

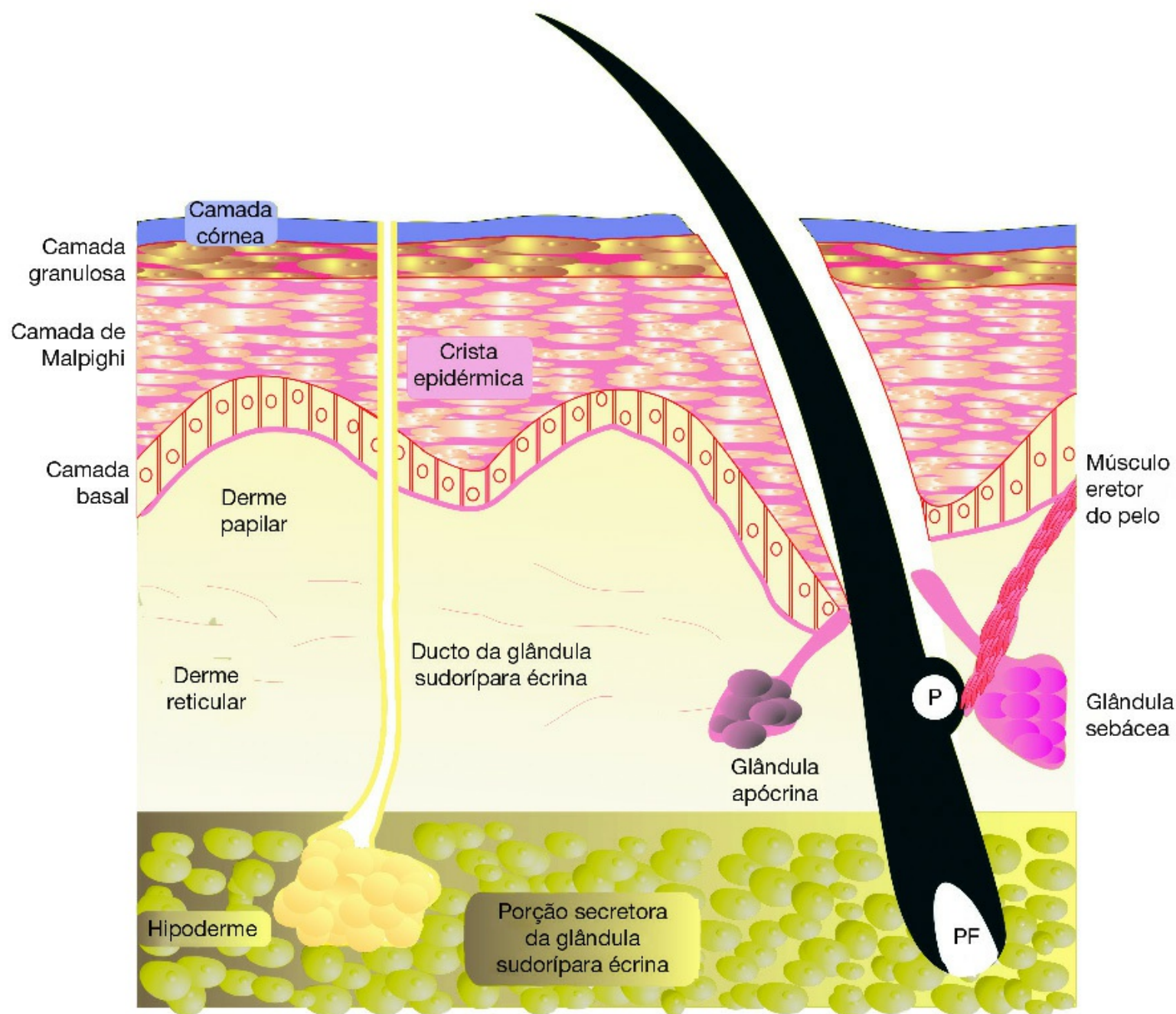


Figura 1.2 Componentes da pele. P = protuberância folicular ou bulge; PF = papila folicular.

## ▪ Epiderme

É, basicamente, um tecido epitelial estratificado ceratinizado, com variações estruturais e funcionais significativas dependendo da localização anatômica. É constituída por: *sistema ceratinocítico*, composto por células epiteliais denominadas *queratinócitos*, responsáveis pelo corpo da epiderme e de seus anexos (pelos, unhas e glândulas); *sistema melânico*, formado pelos *melanócitos*; *células de Langerhans*, com função imunológica; *células de Merkel*, integradas ao sistema nervoso; e *células dendríticas indeterminadas*, com função mal definida. A derme desempenha uma influência reguladora sobre a morfogênese e diferenciação epidérmica, sendo fundamental para a determinação de sua espessura, arquitetura, tipo de diferenciação e padrão dos seus anexos. O pH da pele situa-se entre 4,6 e 5,8.

## Sistema ceratinocítico

Responsável por, pelo menos, 80% das células epidérmicas, é caracterizado pela disposição lado a lado de suas células e por sua constante renovação. O alto índice de multiplicação celular dos queratinócitos da sua camada mais profunda, a camada basal, fornece as células que, a seguir, gradativamente se modificam (diferenciação) e migram para a superfície, formando a *camada espinhosa* ou *de Malpighi*; essas células, após passarem por um rápido estágio em que se apresentam com o citoplasma mais basofílico e granuloso, a *camada granulosa*, transformam-se subitamente em células anucleadas, os *corneócitos*, sendo então eliminadas para o meio ambiente na camada mais externa da epiderme, a *camada córnea* (Figura 1.3).

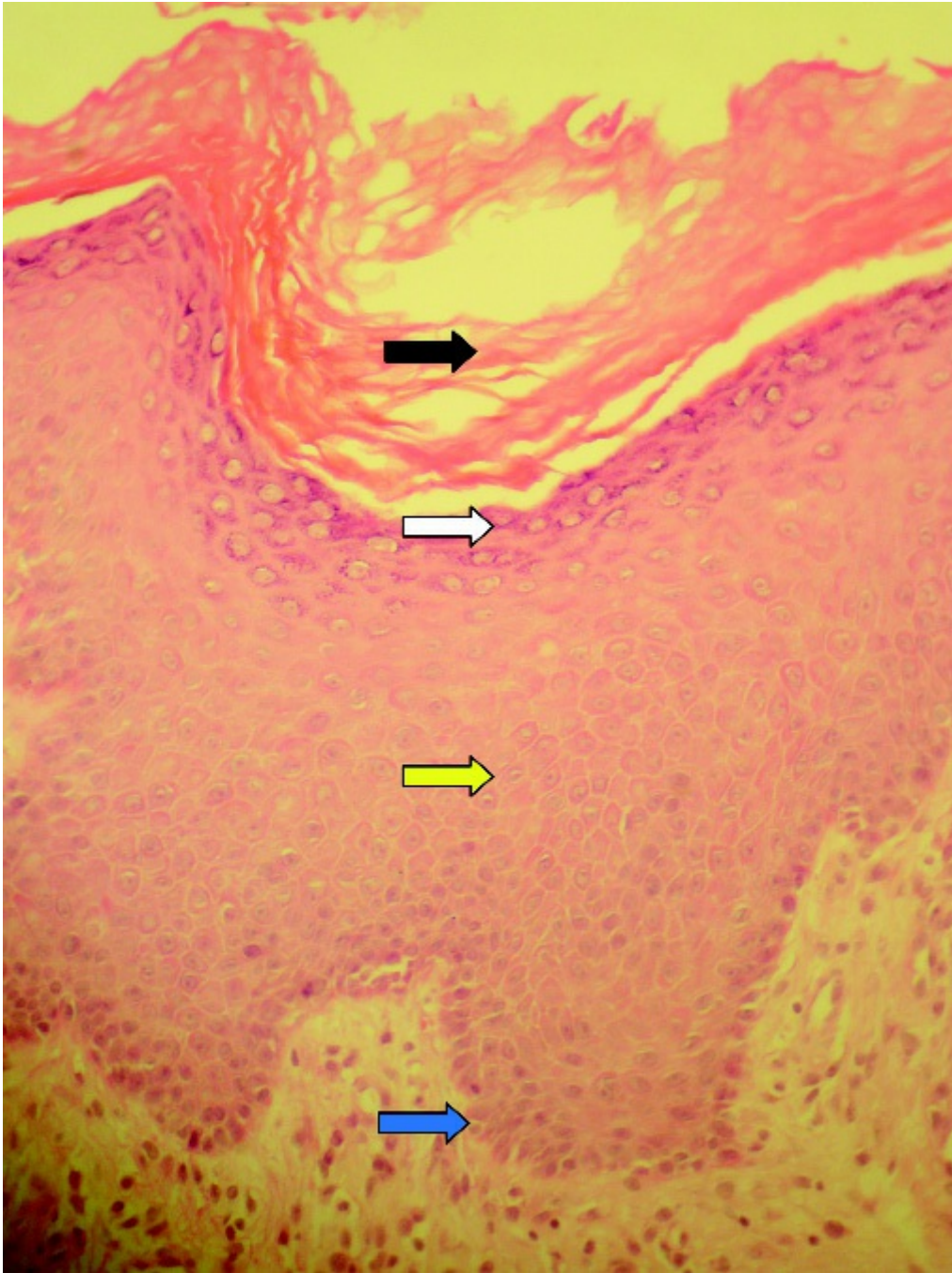


Figura 1.3 Camadas da epiderme. Seta preta = camada córnea; seta branca = camada granulosa; seta amarela = camada espinhosa ou de Malpighi; seta azul = camada basal. HE, 250 x. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

O citoesqueleto de todas as células eucarióticas é composto por uma complexa rede de proteínas estruturais com diferentes diâmetros de espessura, incluindo os *microfilamentos de actina* (6 nm), os *filamentos intermediários* (10 nm) e os *microtúbulos* (25 nm). No queratinócito e nas demais células epiteliais, os filamentos intermediários ou tonofilamentos são compostos por *citoqueratinas* (ck); eles se dispõem em torno do núcleo e conectam-se até alcançarem as *placas desmossômicas* e se inserirem nelas, ajudando a compor o citoesqueleto dessas células. São conhecidos mais de 30 tipos de ck, sendo 20 epidérmicos e 10 do pelo; os epidérmicos são divididos em *tipo I* (ácido: ck de 9 a 20) e *tipo II* (básico: ck de 1 a 8). Para formar um filamento intermediário, é necessária a combinação de uma ck do grupo I com outra do grupo II. A expressão de determinado par de citoqueratina varia segundo o tipo celular e seu grau de diferenciação, podendo ser adotado como marcador dessas situações, assim como de algumas condições patológicas (ver adiante o item *Citoqueratinas*).

Além de sua função estrutural, os queratinócitos participam ativamente dos processos inflamatórios e imunológicos, seja como células-alvo (p. ex., psoríase, lúpus eritematoso, líquen plano etc.), seja como secretores de citocinas, neuropeptídeos e outros mediadores. O queratinócito é capaz de produzir substâncias com ação autócrina (agem sobre si mesmas), parácrina (ação sobre as células vizinhas) e, em situações muito especiais, endócrinas (ação a distância). Fazem parte desse painel de substâncias: *mediadores inflamatórios* (IL-1, antagonista da IL-1, IL-6, IL-7, IL-8 e outras quimiocinas, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$ , GM-CSF e M-CSF), *reguladores do crescimento ou da diferenciação celular* (TGF- $\alpha$  e  $\beta$ , PDGF, FGF- $\beta$ , VEGF e SCF), *neuropeptídeos* (CGRP, substância P e somatostatina), *neuro-hormônios* (POMC) e *outros mediadores* (PGE2, LTB4 etc.).

## **Camada basal**

A *camada basal* é a camada celular mais profunda da epiderme, e sua participação é vital na formação e manutenção da junção dermoepidérmica. Na pele normal, ela é composta por uma única fileira de queratinócitos justapostos, a maioria com capacidade de multiplicação (chamados de *células germinativas*), que apresentam morfologia colunar, citoplasma basófilo e núcleo grande e oval. O par de citoqueratina característico é o 5-14, podendo ser encontrada a ck 19 nos epitélios de transição. A população dessas células basais é heterogênea; um pequeno percentual é composto de células-tronco caracterizadas por uma velocidade baixa de mitose durante toda a sua existência, que talvez supere o tempo de vida do próprio indivíduo, gerando clones de queratinócitos denominados *células amplificadoras transitórias* (TAC – *transit amplifying cells*), que se dividem muito mais rapidamente, mas são programadas para um número limitado de mitoses (ver adiante o item *Células-tronco e pele*). A mitose das TAC dá origem a duas células com características diferentes: uma nova célula amplificadora transitória, que permanece na camada basal, e outra, denominada *pós-mitótica* ou *diferenciada*, que perde a capacidade de mitose e inicia o processo de diferenciação ceratinocítica e de migração em direção à superfície.



A renovação completa, desde a divisão da célula basal até a eliminação das lâminas córneas, faz-se em 52 a 75 dias, assim distribuídos: o tempo de duração da divisão celular é de aproximadamente 19 dias, o trânsito pela camada de Malpighi dura 26 a 42 dias e o trânsito pelo estrato córneo é de 19 dias. No rato, os percentuais de células-tronco, amplificadoras transitórias e pós-mitóticas corresponderiam, respectivamente, a 10, 50 e 40% das células da camada basal. O processo de reparação tecidual e algumas doenças hiperproliferativas (p. ex., psoríase) podem provocar, por meio da produção de diversas citocinas e fatores de crescimento, o aumento na velocidade de mitose das células da camada germinativa. TGF- $\alpha$ , EGF e KGF estimulam a mitose, enquanto o TGF- $\beta$  inibe a mitose e promove a diferenciação dos queratinócitos, assim como os retinoides e a vitamina D<sub>3</sub>.

## **Camada espinhosa (ou de Malpighi)**

Ao deixarem a camada basal rumo à superfície, os queratinócitos sofrem contínuas e importantes modificações morfológicas, moleculares e histoquímicas, passando a ser poligonais, de citoplasma acidófilo e ricos em desmossomos, sendo denominadas *células espinhosas* ou *células de Malpighi*. Essas células são numerosas e dispostas em várias fileiras, cujo número varia de acordo com a localização anatômica e com fatores endógenos (p. ex., hormônios, vascularização etc.) e exógenos (p. ex., RUV, trauma etc.). Ao progredirem na sua migração, as células achatam-se e tornam-se cada vez mais acidófilas. Apesar de os filamentos de citoqueratina produzidos na camada basal (ck 5 e 14) deixarem de ser sintetizados, eles persistem nessas células, agora acompanhados do par ck 1 e 10 aí produzido. Em situações hiperproliferativas fisiológicas (reparação) ou patológicas (psoríase), há a diminuição da produção do par ck 1 e 10 e o surgimento do par ck 6 e 16. Embora os desmossomos (*nódulos de Bizzozero*) estejam presentes em toda a epiderme, é na camada espinhosa que se mostram mais numerosos. O *desmossomo* é uma modificação da superfície celular, cálcio-dependente, responsável pela *adesão intercelular*; está presente entre os queratinócitos de toda a epiderme e é formado por uma placa desmossômica na parte interna da membrana celular composta por seis polipeptídios: *placoglobina*, *desmoplaquinas I e II*, *desmoioquina*, *proteína banda 6* e a *ceratocalmina*, sendo esta última responsável pela manutenção da inserção dos tonofilamentos na placa desmossômica. Da placa desmossômica, partem cinco glicoproteínas transmembrânicas, as *desmogleínas 1 e 3* e as *desmocolinas I, II e III*, cujos domínios extracelulares interagem com os das glicoproteínas transmembrânicas do desmossomo da célula adjacente, garantindo a adesão intercelular (Figuras 1.4 a 1.6). Há ainda os tonofilamentos compostos por citoqueratinas que se inserem nos desmossomos e, assim, ajudam a estruturar o citoesqueleto dessas células. As *gap junctions* são verdadeiros canais de comunicação intercelular por onde fluem diversos elementos, dando um caráter quase sincicial à epiderme e assumindo importante papel na regulação do metabolismo celular das células vizinhas. Além dessas importantes estruturas de união, existe, entre as células epidérmicas, o *cimento intercelular*, também chamado de *glicocálice*. Este é constituído de

glicoproteínas que auxiliam na coesão intercelular, enquanto viabiliza a circulação de substâncias solúveis em água.

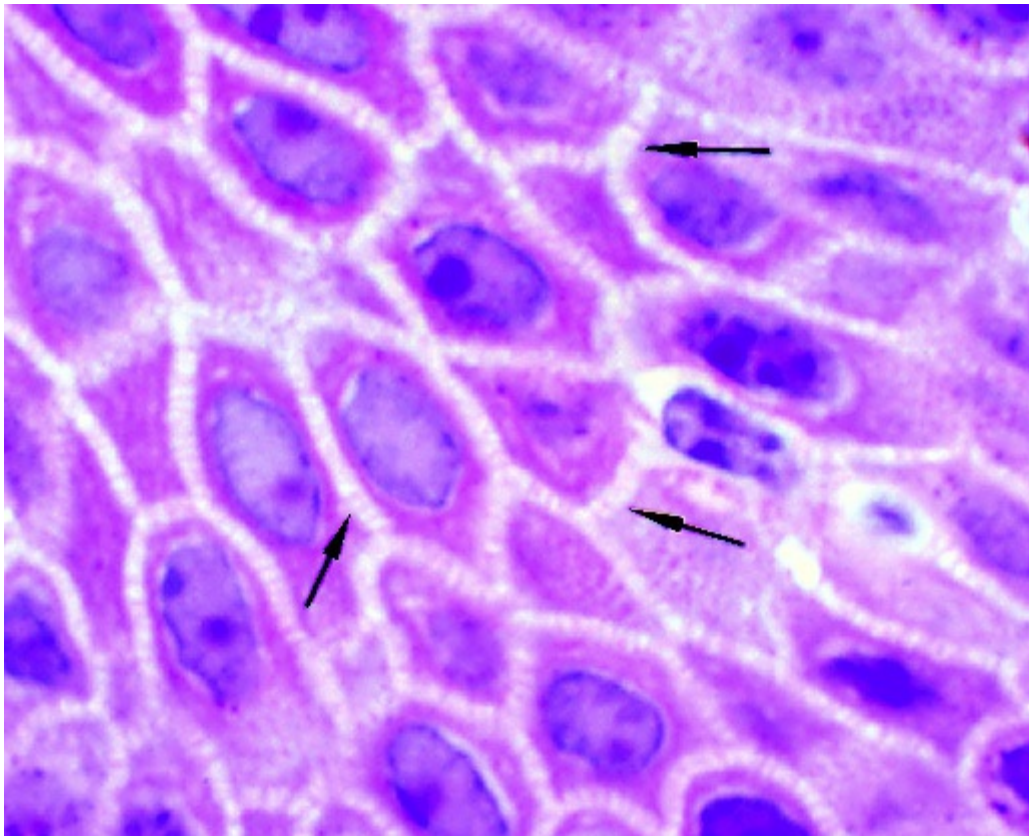


Figura 1.4 Partes intercelulares dos desmossomos (setas). HE, 400 x.

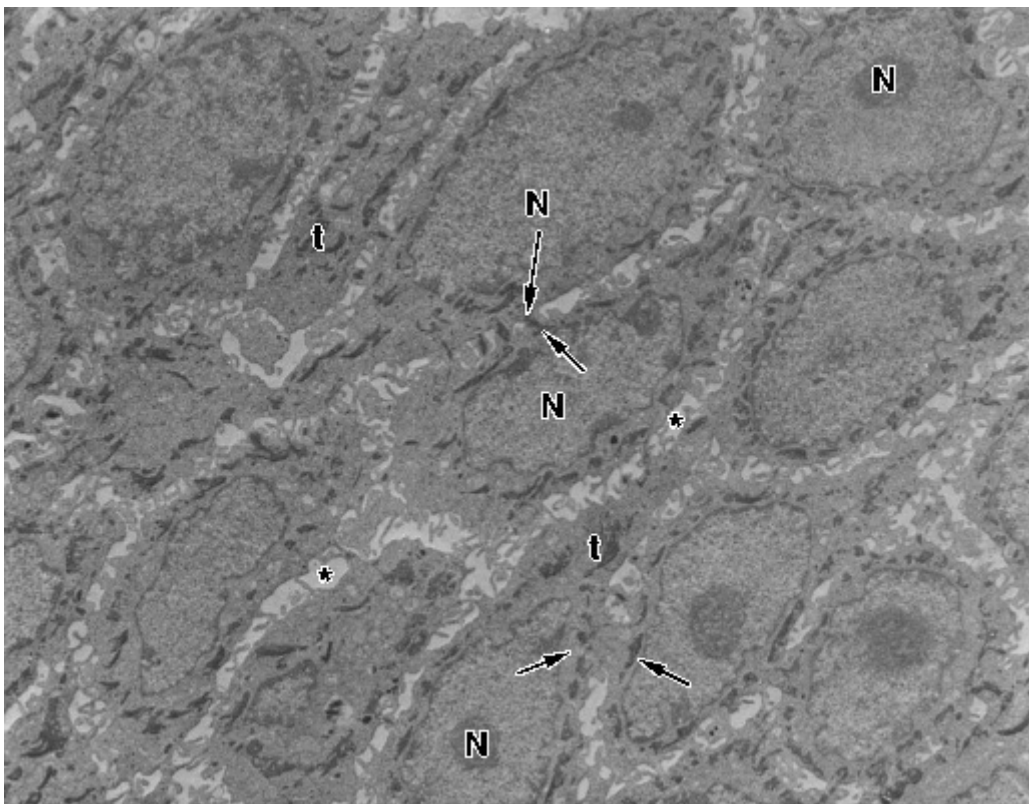


Figura 1.5 Pele – camada espinhosa da epiderme. N = núcleos de queratinócitos da espinhosa; setas = desmossomos; t = tonofilamentos citoplasmáticos; \* = espaço intercelular. ME, 5.700 x. (Cortesia da Dra. Mirian N. Sotto.)

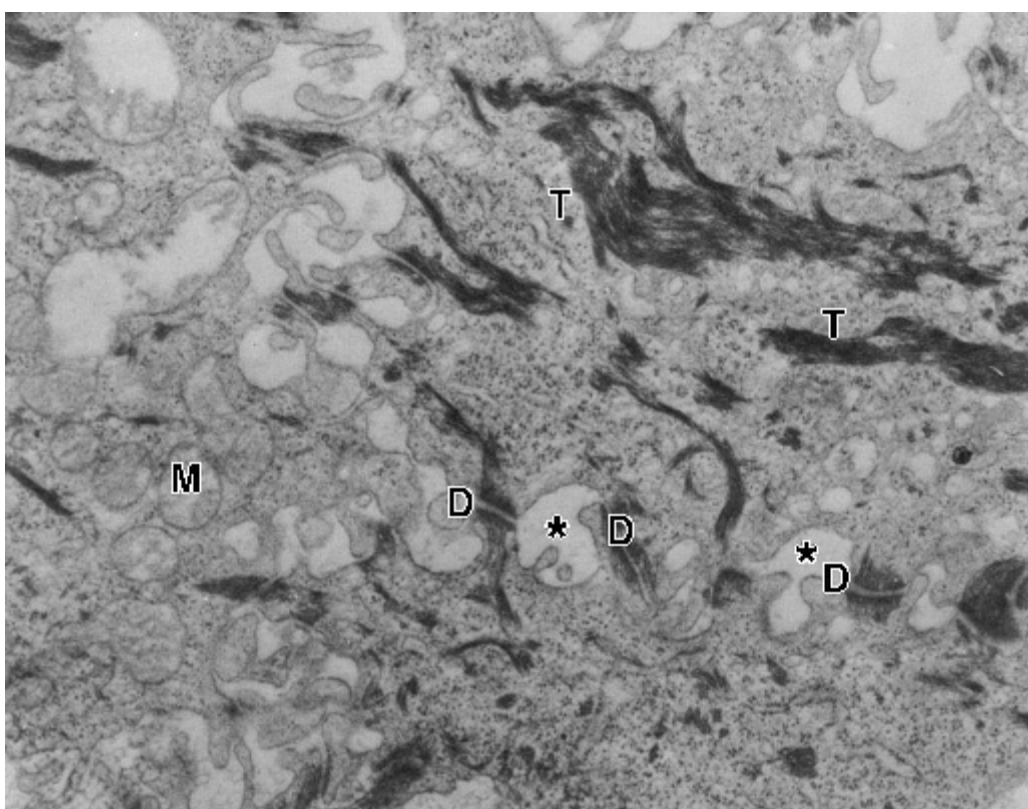


Figura 1.6 Pele – camada espinhosa da epiderme. D = desmossomos; T = tonofilamentos citoplasmáticos agrupados formando tonofibrilas; M = mitocôndria; \* = espaço intercelular. ME, 28.500 ×. (Cortesia da Dra. Mirian N. Sotto.)

## Camada granulosa

Ao deixarem a camada espinhosa em direção à superfície, as células formam algumas fileiras em que se apresentam repletas de *grânulos basofílicos de cerato-hialina no citoplasma*, constituindo a *camada granulosa*. O par de citoqueratina característico é o 2-11, derivado do metabolismo do par 1-10. Essa camada caracteriza-se por grande atividade metabólica, objetivando a síntese dos elementos necessários ao processo final da cornificação, que resulta no súbito surgimento da camada córnea. Esses elementos são armazenados, em grande quantidade, na sua forma pré-ativada, tanto no interior de organelas como livremente. Os grânulos de cerato-hialina são constituídos por *pró-filagrina*, filamentos de *citoqueratina* e *loricrina*. A pró-filagrina converte-se em filagrina (*filament aggregation protein*), promovendo a agregação e compactação lado a lado dos filamentos de queratina, uma característica dos corneócitos. As proteínas (involucrina, ceratolinina, loricrina, envoplaquina etc.) do envelope celular dos corneócitos (camada proteica densa na parte interna da membrana celular) já estão presentes no interior das células granulosa, embora só venham a formar o envelope depois de ativadas pelas transglutaminases da membrana celular. Finalmente, os *grânulos lamelares* (*corpos de Odland* ou *ceratinossomos*), morfológicamente semelhantes a lipossomos, contendo no seu interior glicoproteínas, ácidos graxos, fosfolipídios, glicosilceramidas e colesterol, são inicialmente vistos nas células das porções superiores da camada espinhosa, mas é na camada granulosa que se apresentam em grande número; o conteúdo desses grânulos é liberado no espaço intercelular durante a transição súbita da camada granulosa para a córnea, quando, sob a ação de suas hidrolases, é remodelado, e

seus lipídios transformados em ceramida (45%), colesterol (25%), ácidos graxos (15%), esfingosina livre, sulfato de colesterol, ésteres do colesterol e triglicerídios. Todos esses se depositam em forma de bainha dupla em torno de cada corneócito, originando a grande barreira lipídica à passagem de água e substâncias polares da epiderme, principal responsável por sua relativa impermeabilidade, e, quando chegam à superfície, compõem, com o sebo, o *manto lipídico da pele*.

## **Camada córnea**

Sendo a camada mais externa da epiderme, a camada córnea constitui o verdadeiro limite entre o indivíduo e o meio ambiente. As células são acidófilas e extremamente planas, sendo as células mais largas do organismo, o que torna possível a sua descamação e a mobilidade da região sem provocar dano à integridade do tecido. A *camada córnea* surge subitamente pela ocorrência simultânea e muito rápida de vários eventos na célula da camada granulosa, dos quais se destacam: *apoptose*, com destruição do núcleo e organelas, cujos componentes podem ser reaproveitados pela própria epiderme; *liberação e ativação da filagrina contida nos grânulos de cerato-hialina*, com conseqüente organização dos filamentos de queratina em feixes paralelos compactos; *extrusão do conteúdo dos grânulos lamelares*, especialmente colesterol, ceramida e ácido graxo livre, seguida pela formação da barreira lipídica extracelular hidrofóbica; *formação do envelope celular do corneócito*; e *destruição gradativa dos desmossomos*, que leva à descamação final de células isoladas na porção mais externa da camada córnea. Além da proteção mecânica, a camada córnea previne o trânsito de água e substâncias solúveis pelas duplas lamelas lipídicas intercelulares presentes nas suas porções média e baixa, mantendo a homeostasia do indivíduo frente ao ambiente. Em que pese a ausência de núcleo e organelas, os corneócitos retêm alguma atividade metabólica, não sendo completamente inertes.

Antes da transformação da camada granulosa em córnea, especialmente nas regiões palmoplantares, pode ser observada a *camada lúcida*, de aspecto homogêneo e constituída por células achatadas, anucleadas, que não se coram pelos métodos de rotina, mas que são osmiófilas.

O processo de transição que ocorre das células basais até a formação do corneócito, com o seu posterior destacamento, é metabolicamente bastante rico devido à participação de numerosas hidrolases e proteases. Da integridade da formação do corneócito é que se tem o grau de hidratação da epiderme (Capítulos 79 e 91, itens *Hidratantes* e *Hidratação*, respectivamente).

## **Junção dermoepidérmica**

A epiderme e a derme unem-se de maneira sinuosa e interpenetrante, isto é, a epiderme penetra na derme por meio dos *cones interpapilares (cristas epidérmicas)*, e a derme projeta-se na epiderme pelas *papilas dérmicas*. A interface entre a epiderme e a derme é conhecida como *junção dermoepidérmica* ou *zona da membrana basal*, que, por ser rica em mucopolissacarídios neutros, torna-se bastante evidente em cortes corados pelo PAS ao assumir uma cor avermelhada;

entretanto, é mais bem estudada pela microscopia eletrônica (Figura 1.7). É uma estrutura complexa e seus componentes são quase todos de origem epidérmica. Além de ser responsável pela adesão dermoepidérmica, funciona como suporte para a epiderme, determina a polaridade do seu crescimento, fornece sinais para o seu desenvolvimento, dirige a organização do citoesqueleto das células basais e serve como barreira semipermeável. Sumariamente, essa união é composta pelo polo inferior da membrana da célula basal e seus hemidesmosomos, lâmina lúcida, lâmina densa e sublâmina densa (Figura 1.8).

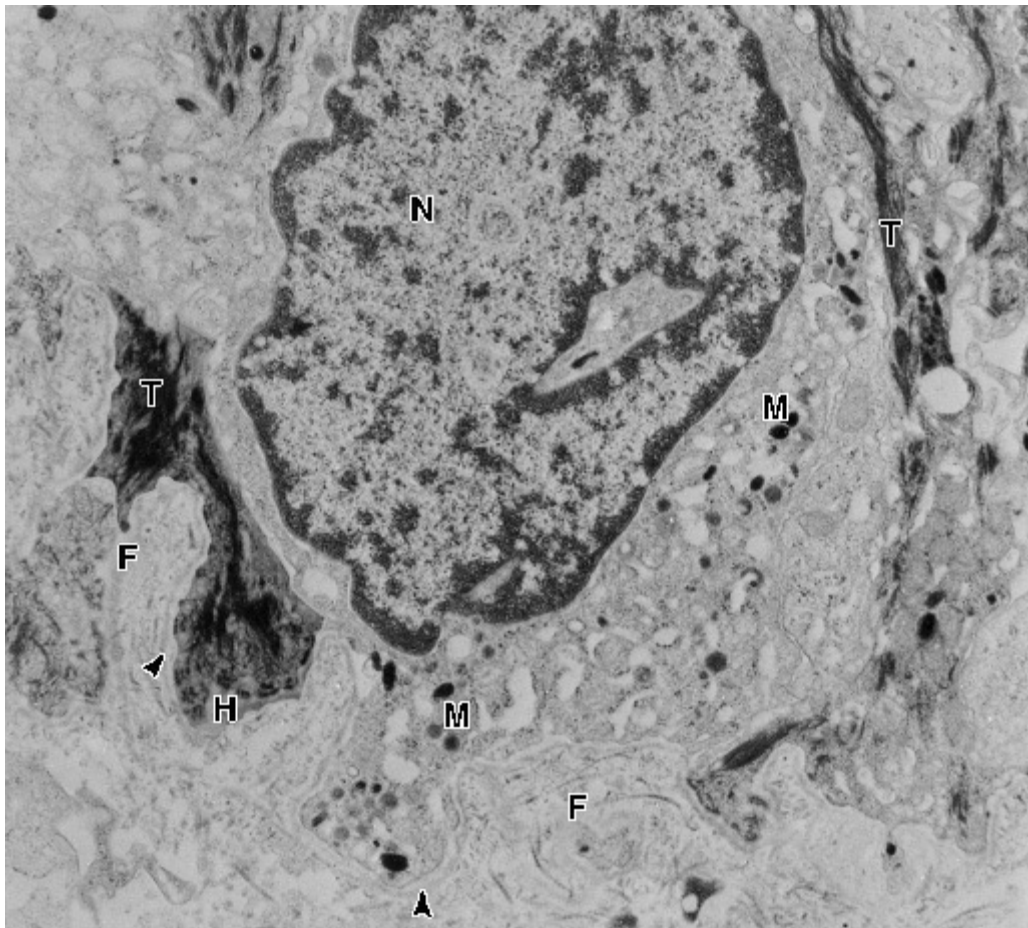


Figura 1.7 Pele – junção dermoepidérmica. N = núcleo de melanócito; M = melanosomos; T = tonofilamentos citoplasmáticos de queratinócito basal; setas = lâmina basal; F = fibrilas colágenas; H = hemidesmosomo. ME, 14.700  $\times$ . (Cortesia da Dra. Mirian N. Sotto.)

Embora o *hemidesmosomo* se assemelhe funcionalmente ao desmosomo, difere dele em diversos aspectos, sendo, talvez, mais bem designado como *complexo hemidesmosomo-filamentos de ancoragem*. Como no desmosomo, os filamentos de citoqueratina do citoesqueleto da célula basal inserem-se na placa hemidesmosômica, que, diferentemente da desmosômica, é composta por *plectina* e pelo antígeno penfigoide bolhoso 1 (PBAg<sub>1</sub>) de 230 kDa. As proteínas transmembrânicas são o antígeno penfigoide bolhoso 2 (PBAg<sub>2</sub>) de 180 kDa, classificado como colágeno tipo XVII, cujo domínio extracelular fica embebido na lâmina lúcida, e a *integrina*  $\alpha_6\beta_4$ . Os filamentos de ancoragem originam-se nos hemidesmosomos, atravessam a lâmina lúcida e inserem-se na lâmina densa.

A *lâmina lúcida* é composta por diversas glicoproteínas não colágenas, lamininas, fibronectinas,

entactina/nidogene, com grande capacidade para se ligarem entre si e a outras moléculas e células, colaborando para a adesão entre a membrana da célula basal e a lâmina densa, embora seja a estrutura de adesão mais frágil da junção dermoepidérmica.

A *lâmina densa* é formada primariamente por colágeno tipo IV sintetizado pelos queratinócitos, contendo, ainda, laminina, proteoglicanos sulfatados, antígeno da epidermólise bolhosa adquirida e outros elementos. Por sua característica fibrilar, com espessura de 35 a 40 nm, assume função de barreira à passagem de macromoléculas. Dela partem as grossas (20 a 60 nm) e longas (200 a 800 nm) fibrilas de ancoragem, constituídas por colágeno tipo VII, que mergulham na derme (sublâmina densa), onde podem apresentar terminações livres, inserir-se nas placas de ancoragem ou formar uma alça, incluindo fibras colágenas e elásticas da derme, e retornar para a lâmina basal (Quadro 19.2).

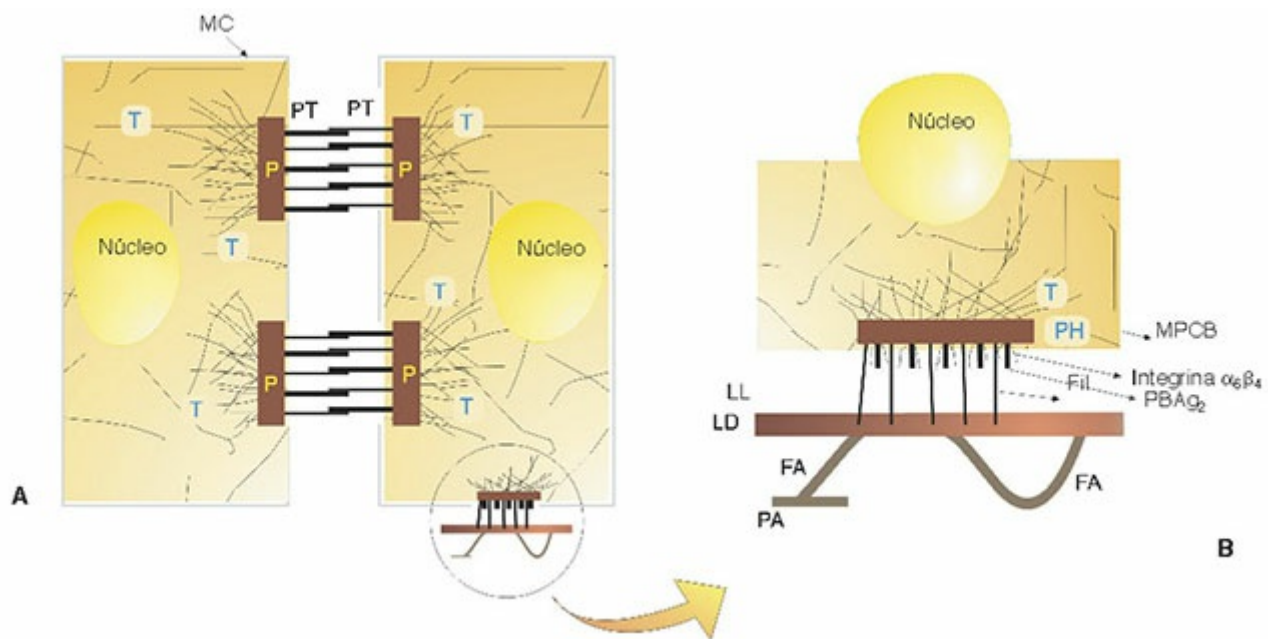


Figura 1.8 A. Células basais. B. Junção dermoepidérmica. MC = membrana celular; T = tonofilamento (citoqueratina); P = placa desmossômica; PT = proteínas transmembrânicas (desmogleínas I e III e desmocollinas I, II e III) – obs.: desmogleína é um neologismo resultante da associação de desmossomo com glue (cola); MPCB = membrana plasmática da célula basal; PH = placa hemidesmossômica constituída por PBAg1 (230 kDa) e plectina, PBAg2 (180 kDa ou colágeno XVII)\* e integrina  $\alpha_6\beta_4$ \*; Fil = filamento de ancoragem; LL = lâmina lúcida; LD = lâmina densa; FA = fibrilas de ancoragem (colágeno VII); PA = placa de ancoragem. \*Componentes transmembrana.

## Outras células epidérmicas

### Melanócito

Os *melanócitos* são *células dendríticas* derivadas da crista neural e produtores do pigmento intrínseco da pele, a melanina, que, por sua vez, é responsável pela absorção e difusão da RUV. São vistos predominantemente na camada basal (Figura 1.9), na proporção de 1 melanócito para 10 queratinócitos basais. Por meio de seus dendritos, cada melanócito relaciona-se com, aproximadamente, 36 queratinócitos, em sua maioria situados nas camadas basal e suprabasal,

para os quais transfere o seu pigmento, constituindo, assim, a *unidade epidermomelânica* (Figura 1.10). Os melanócitos não formam desmossomos nem nenhum mecanismo especial de adesão com os queratinócitos e, em condições basais, não proliferam nem migram; para que haja multiplicação, é necessário um estímulo específico, em geral, RUV. Na microscopia óptica, utilizando a HE, são visualizados como células claras com pequeno núcleo hiper cromático.



Figura 1.9 Epiderme: observar os melanócitos (setas). HE, 300 x.

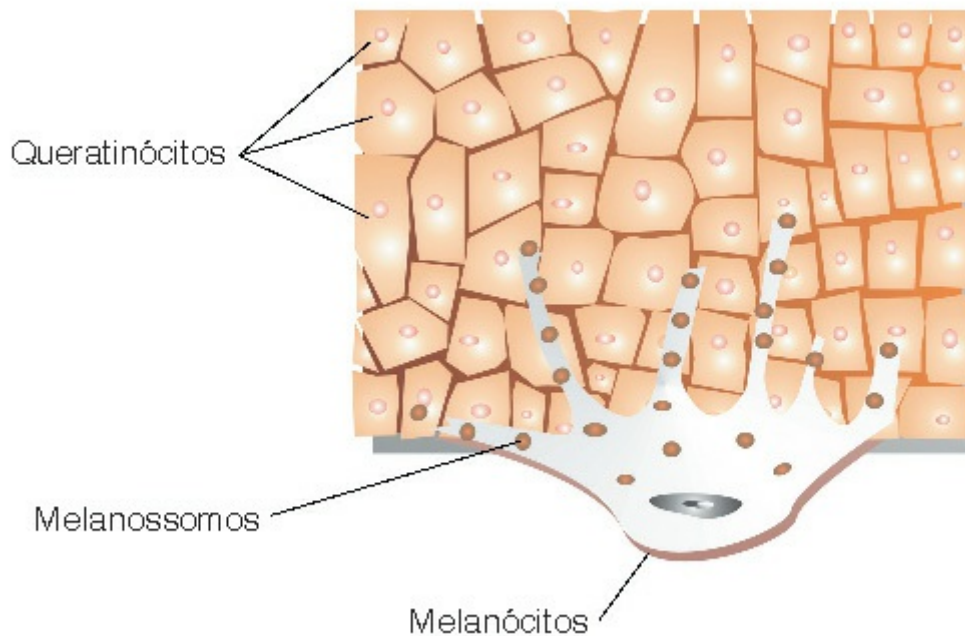


Figura 1.10 Unidade epidermomelânica.

Embora o número de melanócitos varie de acordo com a região anatômica, na cabeça há duas a três vezes mais melanócitos do que nas demais regiões, excetuando-se o saco escrotal, e é aproximadamente o mesmo em todas as raças; o que varia por determinação genética é o número,

a morfologia, o tamanho e a disposição dos seus *melanossomos*, que são elípticos quando produzem *eumelanina* (marrom ou negra) e esféroides se produzem *feomelanina* (amarelo-vermelha), além de serem maiores na pele negra. Os melanossomos são produzidos continuamente no complexo de Golgi, como organelas membranosas ovoides, dentro das quais, principalmente pela ação da *tirosinase*, ocorre a síntese e armazenamento da melanina; por sofrerem melanização progressiva, são encontrados em quatro estágios (I a IV), sendo transferidos aos queratinócitos, onde desempenham sua ação protetora e são degradados na medida em que essas células se diferenciam.

Tem sido demonstrado, *in vitro*, que os queratinócitos exercem controle sobre a proliferação, diferenciação e atividade dos melanócitos por fatores mitogênicos, FGF- $\beta$  e TGF- $\alpha$ , e inibidores de mitose, IL-1, IL-6 e TGF- $\beta$ . Os melanócitos também sofrem a ação de hormônios (MSH e hormônios sexuais), mediadores inflamatórios e vitamina D<sub>3</sub> produzida na epiderme. O bronzeamento produzido pelo sol deve-se a uma excitação da tirosinase pela RUV, levando à formação de melanossomos maiores e mais numerosos (Capítulo 73, item *Efeitos da radiação ultravioleta sobre a pele*).

### **Células de Langerhans e células indeterminadas**

Há, ainda, na epiderme, duas outras células dendríticas: as *células de Langerhans*, que se coram pelos sais de ouro, e as *células dendríticas indeterminadas*, que são percebidas apenas pela microscopia eletrônica.

A *célula de Langerhans* é um dos principais componentes do sistema imunológico da pele, sendo responsável pelo reconhecimento, pela internalização, pelo processamento e pela apresentação de antígenos solúveis e haptenos presentes na epiderme. Originada na medula óssea, corresponde a 2 a 8% das células epidérmicas e distribui-se da camada basal à granulosa, tendo preferência pela posição suprabasal. Não estabelece adesão por meio de desmossomos com os queratinócitos. Na microscopia óptica de rotina, pode ser visualizada como uma célula de núcleo convoluto e citoplasma claro; na microscopia eletrônica são encontradas pequenas estruturas assemelhadas a raquetes, denominadas *grânulos de Birbeck*, que funcionariam como *fagolisossomos* (Figura 1.11). A célula de Langerhans é uma célula processadora-apresentadora de antígenos; em seu estágio não ativado tem significativa ação fagocítica, internalizando antígenos e processando-os, o que provoca transformações que a fazem perder o potencial fagocítico, mas aumenta sua capacidade apresentadora de antígeno para os linfócitos T e, desse modo, produz uma resposta imunológica. As células de Langerhans encontram-se reduzidas em número em algumas condições, como psoríase, sarcoidose, dermatite de contato e após irradiação com luz UV; neste último caso, também estão prejudicadas funcionalmente. Alguns de seus marcadores histoquímicos de superfície são: ATPase, CD1a, CD4, CD45, S-100, HLA-DR/DQ/DP e receptores da fração Fc da IgG e da IgE e C<sub>3</sub>. Além da epiderme, as células de Langerhans podem ser encontradas em outros epitélios (mucosas), órgãos linfoides (baço, timo e



linfonodos) e na derme normal.

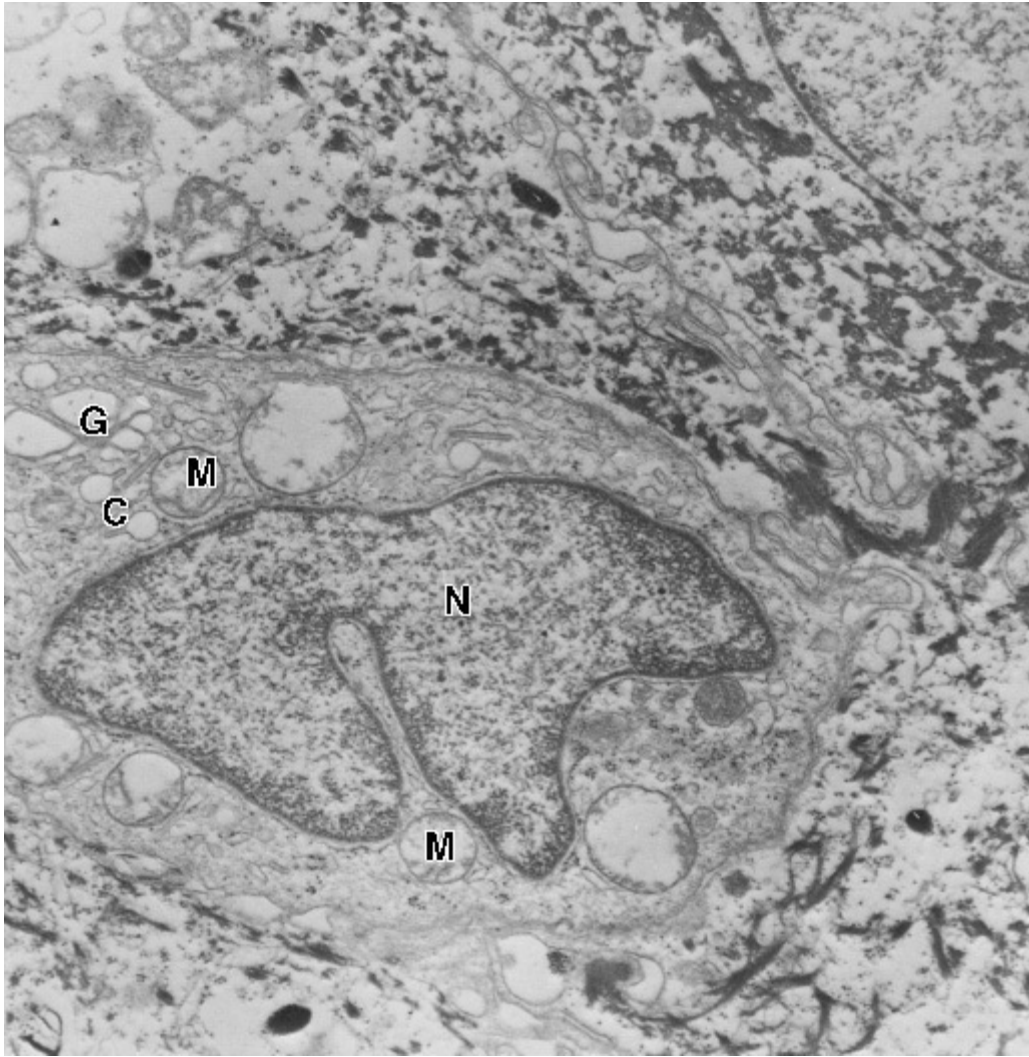


Figura 1.11 Pele – célula de Langerhans. N = núcleo; C = corpúsculos de Langerhans ou em “raquete”; G = complexo de Golgi; M = mitocôndrias. ME, 28.500 ×. (Cortesia da Dra. Mirian N. Sotto.)

As *células dendríticas indeterminadas* não têm melanosomos nem grânulos de Birbeck, porém há autores que julgam que essas células possam dar origem a melanócitos ou a células de Langerhans.

### **Célula de Merkel**

A *célula de Merkel*, relativamente rara e aparentemente derivada de uma célula-tronco epidérmica, localiza-se entre as células basais, às quais está aderida por desmossomos. Funciona como um tipo de *mecanorreceptor* de adaptação lenta em locais de alta sensibilidade tátil; parece ser estimulada pela deformação nos queratinócitos adjacentes provocada por contatos externos, respondendo com a secreção de transmissores químicos nas sinapses estabelecidas com as terminações nervosas livres da junção dermoepidérmica. Em determinadas localizações, organiza-se em estruturas especializadas denominadas *discos táteis*. A célula de Merkel tem núcleo lobulado ou oval e citoplasma claro, no qual são encontrados grânulos osmiófilos produzidos no complexo de Golgi, que contêm neurotransmissores. Seus marcadores imuno-histoquímicos são os filamentos de ck 8, 18, 19 e 20, sendo este último exclusivo desta célula. Na microscopia óptica, a

impregnação pela prata revela os discos de Merkel, que nada mais são que a porção inferior da célula.

## **Anexos cutâneos**

São estruturas que surgem de modificações da epiderme ainda na vida embrionária; são elas: *folículo pilossebáceo*, *glândulas sudoríparas* e *unhas*.

### **Folículo pilossebáceo**

Composto de *folículo piloso*, *glândula sebácea* e *músculo eretor do pelo*, é sempre provido de terminações nervosas; em algumas regiões (axilas, púbis, mama etc.) desembocam no folículo as glândulas sudoríparas apócrinas.

**Folículo piloso.** Forma-se na vida embrionária como uma projeção de queratinócitos modificados (*tricócitos*) para dentro da derme; isso ocorre por influência de células mesenquimais que, mais tarde, constituem a papila folicular, a se localizar na sua porção mais inferior. Funcionalmente, o folículo e sua papila estabelecem uma relação tão íntima e interdependente que podem ser entendidos como uma unidade. Histologicamente, é dividido em *infundíbulo*, que se estende de sua abertura (óstio) à inserção do ducto da glândula sebácea; *istmo*, da inserção da glândula sebácea à região da inserção do *músculo eretor do pelo* e da *protuberância* (área de concentração de células-tronco – Figura 1.19); e *bulbo*, ou porção inferior do folículo, que, na sua extremidade mais inferior, tem a matriz, responsável pela produção do pelo e que abraça a papila folicular (Figura 1.12). Os melanócitos dispõem-se entre as células da matriz. Transversalmente, observa-se que o folículo piloso é circundado por uma membrana vítrea, acelular, seguida da: *bainha externa do pelo*, também denominada *triquilema*; *bainha interna do pelo*, constituída por *camada de Henle*, *camada de Huxley* e *cutícula*; e, finalmente, a *haste do pelo*, composta por *cutícula*, *córtex* e *medula* (Figura 1.13). A *linha de Auber* é uma linha imaginária que atravessa a região de maior diâmetro do bulbo, abaixo da qual está a área de maior atividade mitótica, que dá origem à haste e à bainha interna do pelo. Os folículos pilossebáceos existem em toda a pele, exceto nas regiões palmoplantares e em algumas regiões da genitália, denominadas por isso de *pele glabra*. Apresentam variações regionais; assim, no couro cabeludo e púbis, os pelos são terminais (grossos), com glândulas sebáceas também bem desenvolvidas; na face predomina o *pelo tipo velo* ou *lanugo* (fino), com glândulas muito desenvolvidas; e, nas extremidades, o predomínio é de pelo tipo velo e glândulas sebáceas muito pequenas.

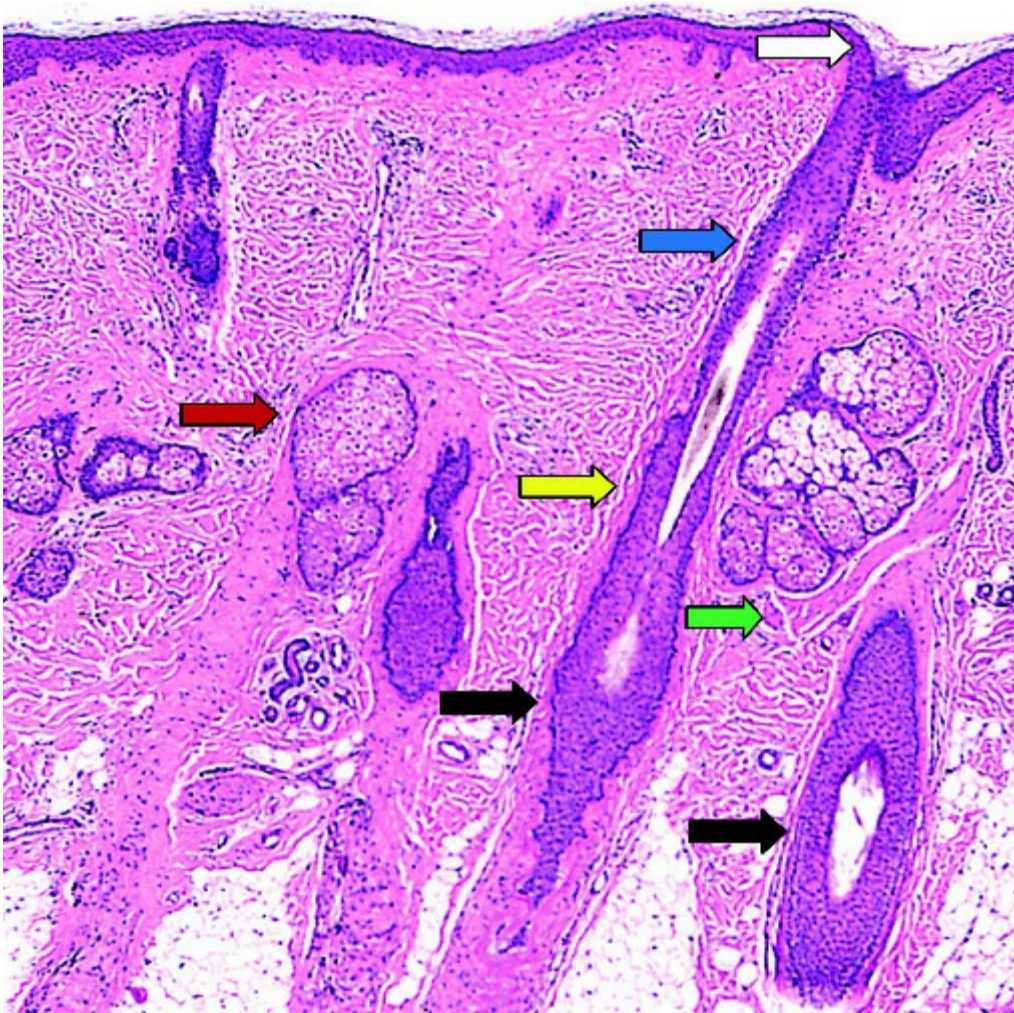


Figura 1.12 Histologia normal do couro cabeludo. Seta branca = acrotríquio; seta azul = infundíbulo; seta vermelha = glândula sebácea; seta amarela = istmo; seta verde = músculo eretor do pelo; setas pretas = bulbo. HE, 150 x. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

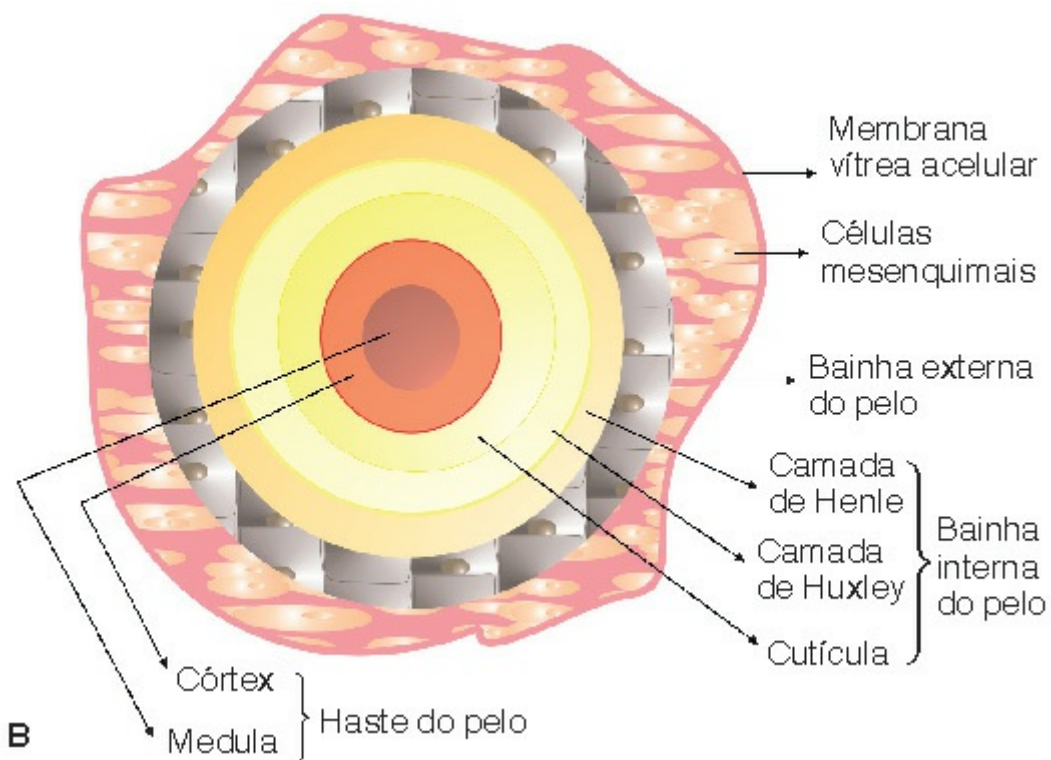
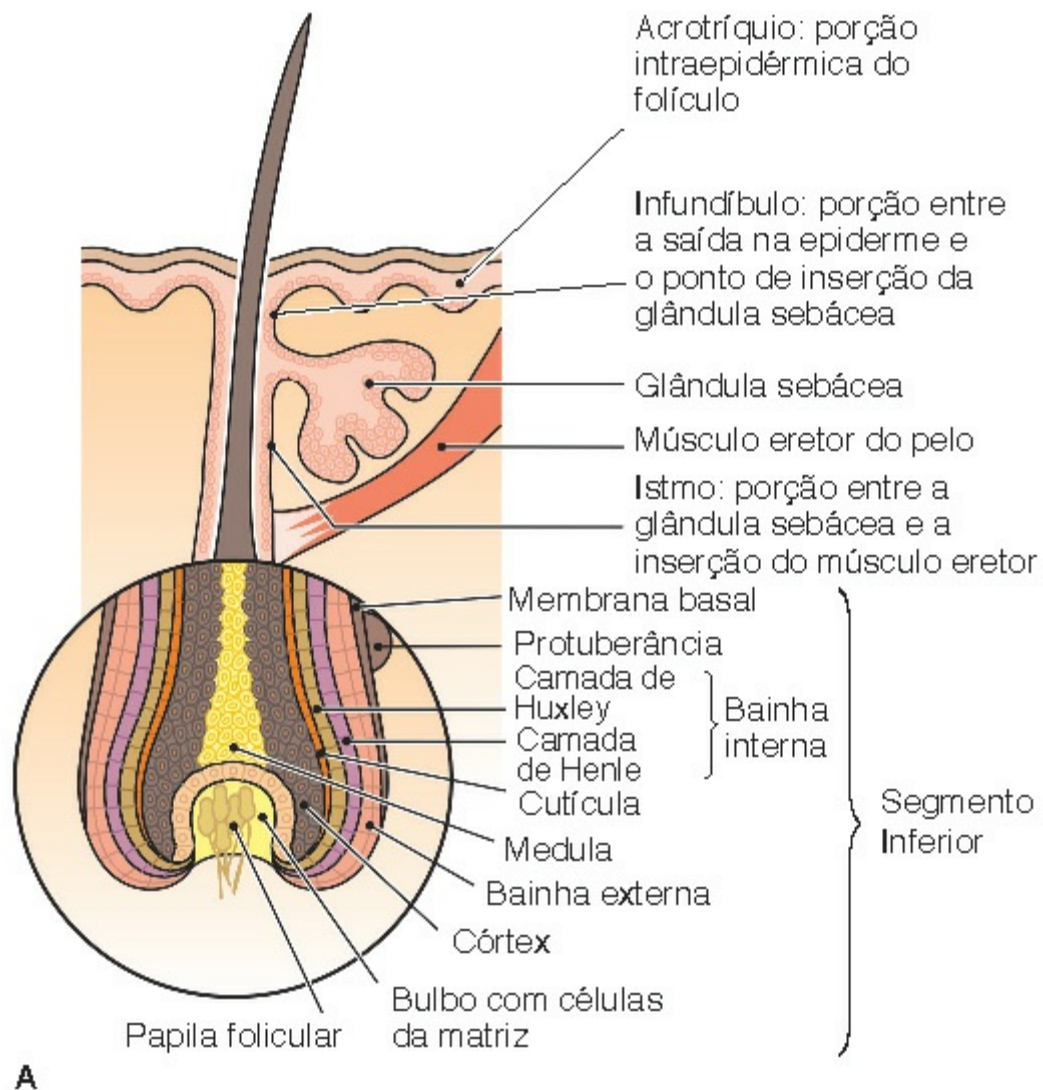
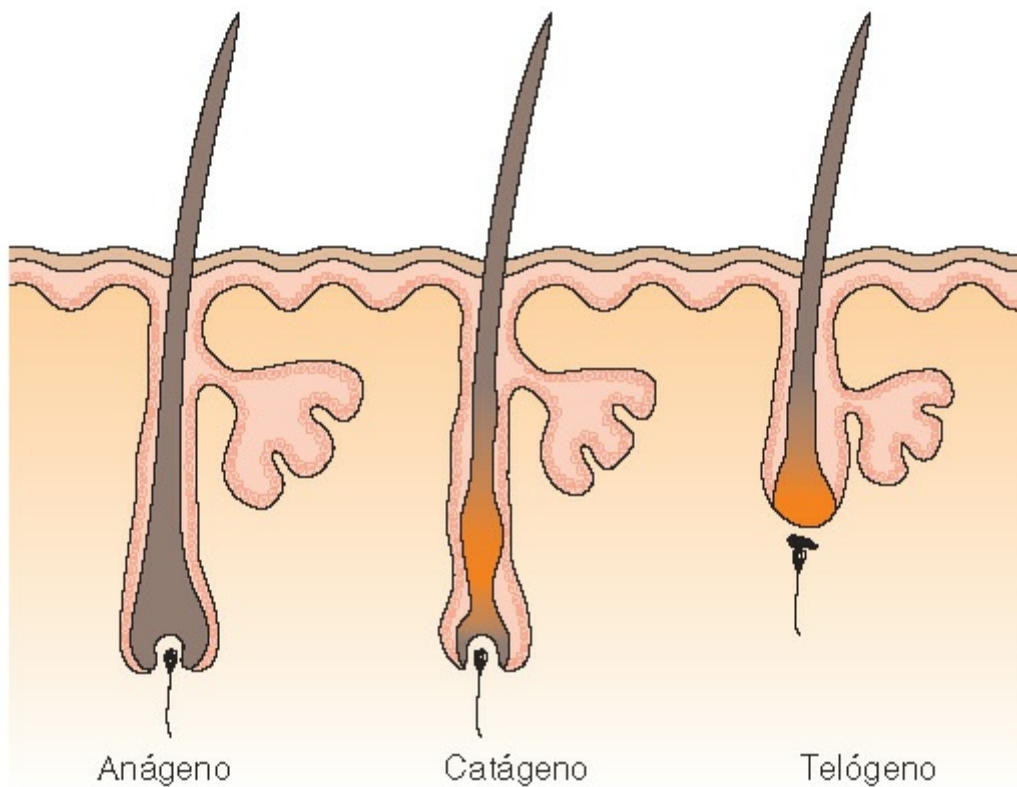


Figura 1.13 A. Folículo piloso (corte longitudinal). B. Folículo piloso (corte transversal).

O folículo piloso passa, cíclica e permanentemente, por três fases caracterizadas por

modificações na sua porção inferior, o bulbo, que sofre processo de retração e expansão, e, por isso, é considerada como a porção transitória do folículo, enquanto a porção superior é permanente. A *fase anágena* caracteriza-se por ter o bulbo e a papila foliculares bem desenvolvidos, com sua extremidade situada na derme profunda ou hipoderme; a matriz, composta apenas de células amplificadoras transitórias, portanto com número limitado de possíveis mitoses, encontra-se em plena atividade mitótica, dando origem a uma haste de pelo terminal, em geral grossa e pigmentada. A próxima fase, a *catágena*, é quando, aparentemente por sinalização da papila, as células da matriz e da bainha interna iniciam processo de apoptose e interrompem suas mitoses, provocando a retração da porção inferior do folículo até o nível da protuberância e da inserção do músculo eretor. A terceira fase é a *fase telógena* ou de repouso, quando as células da papila, agora bastante diminuída de volume, parecem emitir sinais capazes de aumentar a atividade mitótica das células-tronco, presentes na protuberância do folículo, fazendo surgir novo contingente de TAC, responsáveis pela expansão do bulbo e pelo estabelecimento de uma nova fase anágena (Figura 1.14). No couro cabeludo do ser humano existem, em média, 100 mil folículos pilosos, que crescem, em média, 0,3 mm por dia; as fases anágena, catágena e telógena duram, em média, respectivamente, 3 a 6 anos, 2 semanas e 3 meses, o que pode ocasionar uma queda de até 70 a 100 fios por dia. Na histologia, é possível encontrar 85 a 90% de pelos anágenos, em torno de 13% de telógenos e menos de 1% de catágenos. Além da função sensorial, da colaboração na homeostasia térmica, da proteção aos raios UV e dos aspectos estéticos, os folículos pilosos têm importância capital no processo de reparação tecidual, funcionando como reservatório de células-tronco epidérmicas, presentes na sua protuberância. Em relação aos *hormônios andrógenos*, os folículos podem ser *indiferentes* (supercílio, região occipital etc.), *estimulados positivamente* (barba, axilas, púbis etc.) ou *estimulados negativamente* (área frontoparietal do couro cabeludo).



Anágeno

Catágeno

Telógeno

Figura 1.14 Tipos evolutivos de cabelos.

**Glândula sebácea.** Origina-se de uma modificação, ainda na fase embrionária, das células-fonte da protuberância do folículo piloso. Sua porção secretória é mais frequentemente polilobular, constituída, na área central, por células claras, cujo citoplasma é espumoso e rico em lipídios, enquanto a parte periférica é formada por células basais germinativas. Trata-se de uma *glândula holócrina*, na qual as células se rompem, liberando todo o seu conteúdo; deste, o componente lipídico é secretado, enquanto as outras estruturas celulares podem ser recicladas. O *sebo* é constituído principalmente por *esqualeno*, *colesterol*, *ésteres do colesterol*, *ésteres graxos* e *triglicerídios*; estes últimos, ao sofrerem ação enzimática das bactérias do folículo, dão origem aos *ácidos graxos livres*. O sebo colabora na formação do manto lipídico com atividade antimicrobiana, emulsificadora de substâncias e de barreira protetora. As glândulas sebáceas estão sob controle de hormônios andrógenos; sua atividade está presente ao nascimento, praticamente desaparece durante a infância, torna-se plena na puberdade e diminui gradativamente pelo resto da vida, paralelamente ao que ocorre com os níveis séricos do DHEA-S (andrógeno suprarrenal), que parece ser seu regulador. Eventualmente, as glândulas podem desembocar diretamente na superfície da pele ou apresentar-se em localizações atípicas, como na mucosa oral, onde são identificadas como pequenos pontos amarelados conhecidos pelo nome de *grânulos de Fordyce*.

**Músculo eretor do pelo.** O músculo eretor do pelo é um músculo liso que emerge da porção superior da derme, logo abaixo da epiderme, e se insere obliquamente no folículo piloso. Sua extremidade distal é composta por várias fibras musculares que se projetam em ramificações ao nível da derme papilar. Acredita-se que na zona de inserção do músculo eretor do pelo,

chamada de *bulge*, haja células-tronco epiteliais responsáveis pela regeneração dos folículos, desempenhando um papel crítico no ciclo de crescimento dos folículos pilosos (ver adiante item *Células-tronco e pele*). Classicamente, acreditava-se que cada músculo eretor do pelo se relacionasse com um folículo piloso. No entanto, alguns estudos recentes sugerem que, na verdade, a unidade muscular mantém relação com uma unidade folicular inteira, o que gera possíveis evidências quanto à participação do músculo eretor do pelo na secreção do sebo.

### **Glândula apócrina**

Deriva do germe epitelial primário, assim como o folículo piloso e a glândula sebácea. Durante a vida embrionária, está, de modo incipiente, amplamente distribuída; entretanto, só se desenvolve nas regiões axilar, genital e periareolar. As glândulas mamárias e ceruminosas do conduto auditivo externo e as *glândulas de Moll* (pálpebras) são glândulas apócrinas modificadas. Na puberdade, sob a ação dos hormônios andrógenos, por ter, assim como a glândula sebácea, grande atividade da enzima  $5\alpha$ -redutase 1, responsável pela síntese de DHT, aumenta de volume e entra em atividade, sendo, portanto andrógeno-dependente. É composta por uma porção secretória, localizada entre a derme e o subcutâneo, constituída por uma camada simples de células cuboidais ou cilíndricas que diminuem de tamanho ao secretarem parte do seu citoplasma que é eliminado em conjunto com a membrana plasmática, constituindo a característica *secreção por decapitação*. Esta é pouco abundante, constituída por grânulos PAS+ de tamanho e densidade variáveis (ao contrário da secreção écrina), de aspecto oleoso, inodoro, mas rica em material orgânico, que é decomposto sob a ação das bactérias da flora cutânea, originando o odor característico dessas regiões. Sua porção ductal é mais retificada e desemboca no folículo piloso logo acima do ducto da glândula sebácea, sendo constituído por uma dupla fileira de células cuboidais, envolvidas por células mioepiteliais. Responde a estímulo adrenérgico nervoso ou sérico. Na imuno-histoquímica são considerados *marcadores apócrinos* as enzimas *fosfatase ácida*,  *$\beta$ -glucuronidase* e *esterase indoxil* e a *proteína da doença fibrocística mamária*.

### **Glândula sudorípara écrina**

Origina-se, na vida embrionária, de brotamentos epidérmicos. Principal responsável pela termorregulação do corpo humano em decorrência da perda evaporativa de calor, está distribuída por toda a pele, com maior densidade nas regiões palmoplantares; são entre 2 e 4 milhões de glândulas e sua massa total equivale à de um rim. Sua porção secretória localiza-se na junção dermo-hipodérmica e é composta por *células claras* ou *secretórias*, dispostas na periferia sobre a membrana basal; *células escuras* ou *mucoídes*, que recobrem a superfície dos túbulos secretórios; e *células mioepiteliais*, localizadas sobre a membrana basal e entre as células claras. O ducto tem uma porção dérmica e outra epidérmica (*acrossiríngio*), desemboca diretamente na superfície da pele e é composto por uma camada externa de células basais e, internamente, pela camada de células cuticulares. Essas glândulas estão sob controle hipotalâmico por meio de terminações simpáticas de característica única, por utilizarem a acetilcolina, e não norepinefrina como

neurotransmissor; a acetilcolina estimula a secreção do suor e a contração das células mioepiteliais, promovendo a sudorese, que atinge, em média, 100 mL/dia em uma pessoa bem aclimatizada; durante exercícios intensos ou em dias de extremo calor pode chegar a 1 a 2 L/h. O suor, que inicialmente é semelhante a um ultrafiltrado isotônico do plasma, composto por NaCl, K, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, lactato, ureia, amônia e traços de aminoácidos e proteínas, após a reabsorção de NaCl e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pelas células ductais, dá origem à secreção hipotônica que chega na superfície.

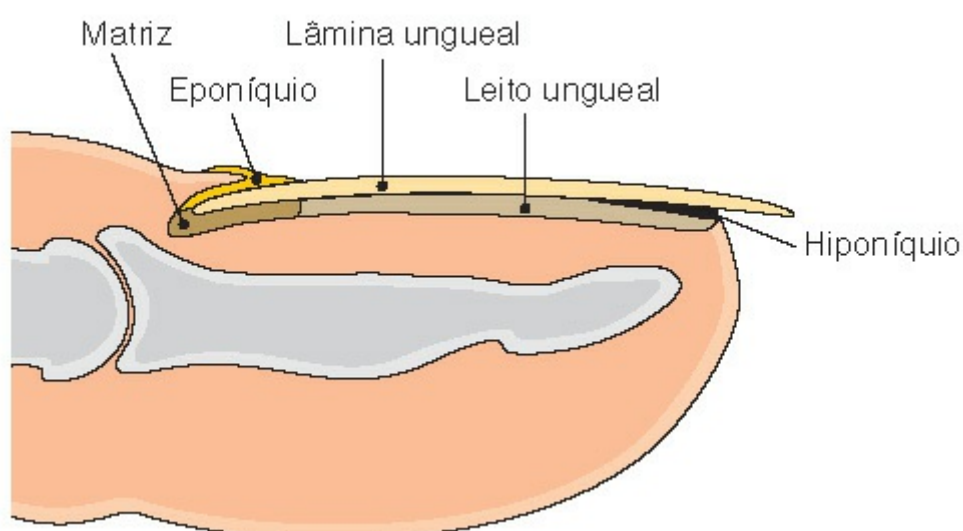
### Glândula sudorípara apoécrina

Recentemente reconhecida, de localização axilar exclusivamente de adultos, compartilha características tanto de glândulas écrinas quanto apócrinas.

### Unhas

As unhas são lâminas de citoqueratina que recobrem as últimas falanges, e originam-se na *matriz ungueal*. Além da matriz, devem ser considerados os seguintes componentes: *lúnula*, *eponíquio*, *lâmina ungueal*, *leito ungueal* e *hiponíquio*, bem representados na Figura 1.15. Crescem de maneira contínua, em média 0,5 a 1,2 mm por semana (Quadro 1.1 e Capítulo 59).

Quadro 1.1	Velocidade de crescimento de pelos e unhas.
Pelos da cabeça	0,35 mm/dia
Pelos da face	2,1 a 3,5 mm/semana
Sobrancelhas	0,16 mm/dia
Pelos axilares	0,3 mm/dia
Pelos dos braços	1,5 mm/semana
Pelos das coxas	0,2 mm/dia
Unha dos quirodáctilos	0,086 mm/dia
Unha do polegar	0,095 mm/dia
Unha dos pododáctilos	0,004 mm/dia
Unha do hálux	0,006 mm/dia





## ■ Citoqueratinas

*José Wilson Accioly Filho*

As *citoqueratinas* (ck), as maiores proteínas estruturais das células epiteliais, incluindo queratinócitos, exibem também a maior heterogeneidade dentre todas as proteínas de filamentos intermediários. Elas formam uma família complexa de, pelo menos, 30 polipeptídios divididos quase igualmente entre duas subfamílias de genes-filamentos do tipo I (*citoqueratinas ácidas*) e do tipo II (*citoqueratinas básicas*). Esses polipeptídios são distinguidos uns dos outros pelos pontos isoelétricos e pelo peso molecular, sendo classificados numericamente. Assim como outros filamentos intermediários, as ck geralmente são conservadas durante transformação neoplásica quando todos os outros critérios de identificação da célula já foram perdidos, de forma que, em tumores pobremente diferenciados, sua presença pode ajudar no reconhecimento da origem epitelial da malignidade. Uma íntima relação pode ser estabelecida entre a categoria histológica de um epitélio e seu padrão de ck. As ck primárias 8 e 18, por exemplo, caracterizam epitélio simples, e as ck 5 e 14, epitélio estratificado. Isso facilita uma classificação mais apurada dos tumores epiteliais indiferenciados em adenocarcinoma (derivado de epitélio simples) ou carcinoma espinocelular (derivado de epitélio estratificado).

No epitélio escamoso estratificado, as ck são sempre expressas formando pares (um do tipo I com outro do tipo II): um par maior (ck 5 e 14) e quatro pares secundários, dos quais o par ck 1 e 10 na epiderme é um marcador de diferenciação visto somente nos queratinócitos suprabasais. Em epitélio simples, o par ck 8 e 18 é universal e, em epitélios glandulares mistos ou “complexos” (p. ex., glândulas écrinas), as células basais expressam o par ck 5 e 14, com as células luminiais expressando citoqueratinas de epitélio simples. Já o par ck 6 e 16 não costuma ser expresso na epiderme, porém pode fazê-lo transitoriamente em um padrão suprabasal em pele caracterizada por regeneração e/ou hiperproliferação (borda livre de úlceras e cicatrizes, ceratose solar, verruga vulgar etc.).

Com o advento dos anticorpos monoclonais, é possível localizar as ck *in situ* no epitélio normal e alterado por processos neoplásicos, distúrbios de ceratinização etc. Anticorpos monoclonais monoespecíficos (para cada ck individual) têm-nos possibilitado efetuar estudos de histogênese de numerosas neoplasias. Merecem destaque especial os tumores de anexos cutâneos (de origem folicular e glandular) que assim têm sido mais bem caracterizados nos últimos anos. Na patologia tumoral, anticorpos anticitoqueratinas de grupo, poliespecíficos, têm sido empregados como auxílio diagnóstico de neoplasias malignas indiferenciadas (p. ex., tumores indiferenciados de células fusiformes). Em dermatologia, têm despertado grande interesse as alterações no padrão de qualidade das ck na epidermólise bolhosa simples e na hiperkeratose epidermolítica. Tais afecções parecem ser decorrentes, pelo menos em parte, de alterações das propriedades dos pares

ck 5 e 14 e ck 1 e 10, respectivamente.

## ■ **Derme**

A derme é uma camada de tecido conjuntivo composta por um sistema integrado de estruturas fibrosas, filamentosas e amorfas, na qual são acomodados vasos, nervos e anexos epidérmicos. *Fibroblastos*, *histiócitos*, *células dendríticas* e *mastócitos* são suas células residentes, enquanto linfócitos, plasmócitos e outros elementos celulares do sangue são encontrados em número variável e de forma transitória. Sua interação com a epiderme é fundamental para a manutenção dos dois tecidos; ambos colaboram na formação da junção dermoepidérmica e dos anexos epidérmicos, assim como no processo de reparação da pele. A derme pode ser dividida em três partes distintas:

- superficial ou papilar: com grande celularidade e onde predominam finos feixes fibrilares de colágeno dispostos mais verticalmente
- profunda ou reticular: constituída por feixes mais grossos de colágeno, ondulados e dispostos horizontalmente
- adventicial: disposta em torno dos anexos e vasos e constituída de feixes finos de colágeno, como na derme papilar (Figura 1.16).

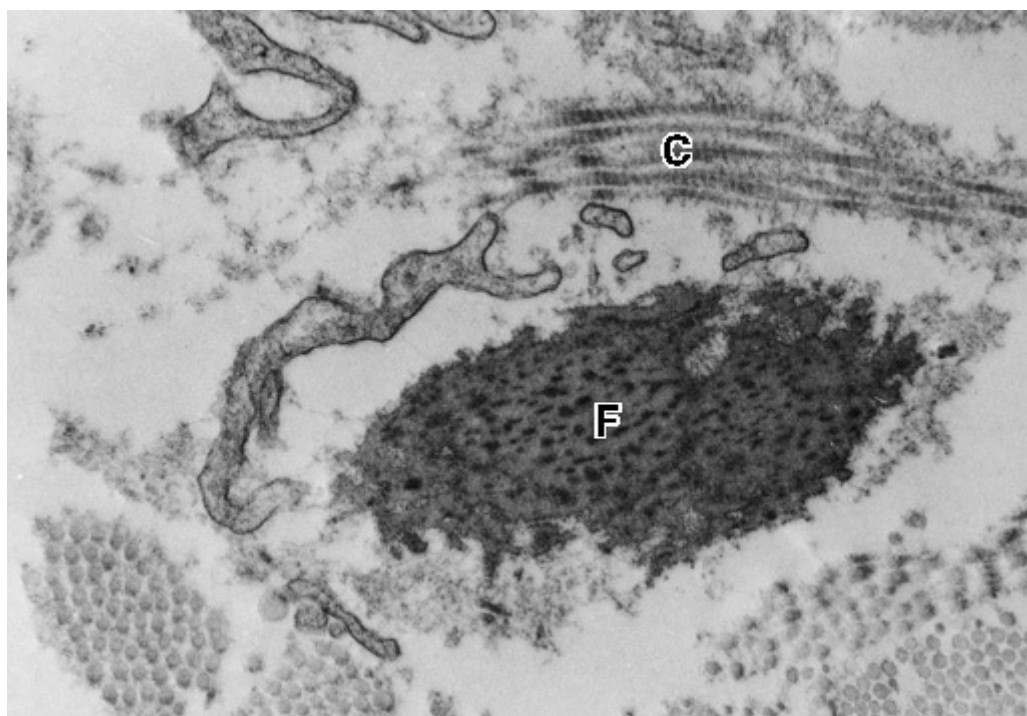


Figura 1.16 Pele – derme. C = fibras colágenas; F = fibra elástica. ME, 28.500 ×. (Cortesia da Dra. Mirian N. Sotto.)

## **Colágeno**

Proteína distribuída amplamente pelos tecidos conjuntivos, corresponde a aproximadamente 75% do peso seco da derme e provê resistência e elasticidade ao tecido; cora-se bem pela eosina; suas fibras variam em diâmetro entre 2 e 15 nm e apresentam-se em rede ondulada fina, na derme papilar, ou espessa, na derme reticular. Os diversos tipos de colágeno têm em comum o fato de

serem compostos por *três cadeias polipeptídicas* (cadeias alfa), com uma sequência fixa de glicina a cada 3<sup>+</sup> posição, intercaladas por dois outros aminoácidos, que, muito frequentemente, são a prolina e a hidroxiprolina; essa composição faz com que as três cadeias se entrelacem de modo helicoidal, à semelhança de uma corda, aumentando a resistência da molécula à tração. No ser humano são descritos 28 tipos de colágeno, designados de I a XXVIII. O *colágeno tipo I* responde por 80% do colágeno dérmico do adulto, enquanto o *tipo III*, que predomina na vida embrionária, representa 10% do colágeno da vida adulta. O *tipo IV* compõe as membranas basais, inclusive a lâmina densa da junção dermoepidérmica; os *tipos V e VI* são ubíquos, estando presentes na derme em quantidade relativamente pequena. O *tipo VII* é o principal componente das fibrilas de ancoragem da junção dermoepidérmica, tendo sido identificado como o *antígeno da epidermólise bolhosa adquirida*. O *tipo XVII* localiza-se na porção extracelular dos hemidesmossomos e corresponde ao *antígeno penfigoide 2* de 180 kDa.

O colágeno é secretado para o espaço extracelular como pró-colágeno, que sofre a ação de enzimas (proteases), levando à formação de fibras, que se organizam para constituir feixes. Do equilíbrio dinâmico da síntese e degradação do colágeno, depende a normalidade do tecido nas situações fisiológicas e de reparação. Tais enzimas são também denominadas *metaloproteínases*, por conterem um metal, em geral, Zn, que é fundamental para a ação catalítica delas. As enzimas envolvidas nesse processo degradam os componentes da matriz extracelular e ativam fatores de crescimento, contribuindo para eventos fisiológicos de remodelação tecidual como ocorre nos processos de cicatrização, angiogênese, gravidez e instalação de metástases (Capítulo 3).

## **Fibras elásticas**

As *fibras elásticas* não se coram pelas técnicas rotineiras, mas são reveladas pela *orceína* ou *resorcina-fucsina*. Estão presentes em quase todos os órgãos em proporções variáveis. Na pele, essas fibras formam uma rede que se estende da junção dermoepidérmica ao tecido conjuntivo da hipoderme, estando presentes também na parede dos vasos e em torno do folículo piloso; correspondem apenas a 1 a 2% do peso seco da derme e entremeiam-se com as fibras colágenas. O sistema elástico é composto por três tipos de fibra: as finas *fibras oxitalânicas* e *eulanínicas*, e as *fibras elásticas maduras*, que são mais espessas. As *fibras oxitalânicas* são encontradas na derme papilar, dispostas verticalmente a partir da junção dermoepidérmica, e estão conectadas a uma rede horizontal de fibras eulanínicas na interface entre derme papilar e reticular; essas fibras relacionam-se com a rede de fibras elásticas maduras, também disposta horizontalmente, que atravessa toda a derme reticular. Os três tipos de fibra formam uma trama com funções de ancoragem e de oposição às forças de distensão e compressão. Embora sejam sintetizadas por diversos tipos de célula, inclusive queratinócitos, na pele a principal fonte de fibras elásticas é o *fibroblasto*, sendo sua renovação muito lenta. Pela microscopia eletrônica, verifica-se que as fibras elásticas maduras são constituídas de microfibrilas com 10 a 12 nm de diâmetro e de uma substância proteica amorfa central, denominada *elastina*, enquanto as fibras oxitalânicas são um

agrupamento de microfibrilas envolvido por elastina. A *elastina* é extremamente insolúvel graças às ligações covalentes complexas dependentes de cobre, denominadas *desmosinas*; especula-se que, durante a distensão da fibra, os grupos hidrofóbicos da elastina sejam expostos ao meio aquoso, e que a energia para a contração da fibra seja derivada do retorno desses grupos a sua situação não polar. Tem sido observada atividade de elastase nas bolhas da dermatite herpetiforme e do penfigoide bolhoso, possivelmente responsável pela dissolução das fibras elásticas e de outras estruturas da junção dermoepidérmica.

## **Substância fundamental | Proteoglicanos e glicosaminoglicanos**

A substância fundamental ou mucopolissacarídeo é constituída por *proteoglicanos*. A sua capacidade de ligação a múltiplos componentes do meio extracelular promove a aderência necessária entre diversas estruturas (células, fibras, fatores de crescimento, integrinas, água etc.), desempenhando papel fundamental na organização e na viabilidade dos tecidos. Embora correspondam apenas a 0,2% do peso seco da derme, são capazes de ligar até mil vezes o seu volume em água, influenciando o conteúdo de água da derme, a sua compressibilidade e o seu volume. Os *proteoglicanos* caracterizam-se por terem em sua composição um eixo proteico ao qual uma ou mais diferentes cadeias de carboidratos, os *glicosaminoglicanos*, ligam-se. Os principais glicosaminoglicanos são *ácido hialurônico*, *sulfato de heparana*, *sulfato de condroitina*, *sulfato de queratano* e *sulfato de dermatan* (condroitina sulfato B). O ácido hialurônico é o único capaz de se apresentar sem estar associado ao eixo proteico; é o mais simples deles e nunca é sulfatado; predomina na pele fetal e nos processos de reparação quando é necessário facilitar a migração celular; cora-se pelo *alcian blue* e apresenta metacromasia quando submetido ao azul de toluidina em pH 3,0; os outros glicosaminoglicanos são sulfatados em maior ou menor proporção e têm as mesmas propriedades tintoriais que o ácido hialurônico em pH 3,0 ou 0,5.

As *metaloproteinases da matriz extracelular* (colagenases, gelatinases, estromelisinases, matrilisina, metaloelastase e metaloproteinase da matriz da membrana) são as enzimas responsáveis pela degradação das macromoléculas da matriz extracelular. Elas são sintetizadas e secretadas sob a forma proativada por diversos tipos de células, de especial interesse o fibroblasto; são zinco e cálcio-dependentes e sua produção está sob controle de *fatores estimuladores* (IL-1, EGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , RUV) e *inibidores* (corticoide, TGF- $\beta$  e ácido retinoico).

## **Células da derme**

As células da derme são representadas por *células mesenquimais primitivas*, *fibroblastos*, *macrófagos/histiócitos* e *mastócitos*.

### **Células mesenquimais**

As *células mesenquimais primitivas* são as únicas existentes ao início da vida fetal, diferenciando-se em outras células posteriormente. Em certas condições patológicas, essas células, de morfologia dendrítica, são ativadas, dando origem às células das linhagens: *histiocítica, linfocítica e granulocítica*.

## **Fibroblastos**

Os *fibroblastos* são células fusiformes e estreladas, com núcleo volumoso e citoplasma claro, com retículo endoplasmático nítido e granular; têm grande ação enzimática, sendo os principais responsáveis pela síntese e degradação das proteínas do tecido conjuntivo e de vários fatores solúveis que funcionam como mensageiros para a epiderme, os vasos e outras células. Formam uma grande família de células que, embora provenientes da mesma célula-tronco mesenquimal, se diferenciam em tipos especializados, por suas diferentes funções. Fibroblastos respondem a vários mediadores imunológicos, incluindo IL-1  $\alpha$  e  $\beta$ , que estimulam a síntese de KGF, IL-1  $\alpha$  e  $\beta$  e IL-8.

## **Células do sistema reticuloendotelial**

Os *histiócitos/macrófagos* e *dendrócitos dérmicos* são os representantes dérmicos do *sistema reticuloendotelial*, derivados de células precursoras da medula óssea. Os *histiócitos/macrófagos* têm capacidade de fagocitar; apresentar antígeno microbica e tumoricida; secretar moléculas imunomoduladoras, citocinas e fatores de crescimento; além de dispor de propriedades hematopoiéticas. Morfologicamente semelhantes ao fibroblasto, são diferenciados por apresentarem, na sua superfície, os antígenos CD11c, CD6 e KiM8. Em algumas condições patológicas, originam as células epitelioides e gigantes dos granulomas. Os *dendrócitos dérmicos* são macrófagos apresentadores de antígeno, localizados em maior número nas porções superiores da derme, principalmente ao redor dos vasos.

## **Mastócitos**

Os *mastócitos* podem ser identificados por seu núcleo arredondado e pelos abundantes grânulos escuros do seu citoplasma, que, corados pelo Giemsa e outros métodos, apresentam metacromasia, isto é, cor diferente do padrão original da coloração; essa capacidade está atrelada à presença de *mucopolissacarídeos ácidos* (Figura 1.17). Os grânulos são de dois tipos: *secretórios* e *lisossomais*; os primeiros contêm heparina, histamina, triptase, quimase, carboxipeptidase, fator quimiotático para neutrófilos e fator quimiotático para eosinófilo, enquanto os demais contêm hidrolases ácidas que digerem no meio intracelular glicosaminoglicanos, proteoglicanos e complexos glicolipídicos. Os mastócitos também são capazes de secretar alguns fatores de crescimento, citocinas, leucotrienos e fator ativador de plaqueta. Com esse painel tão eclético de produtos, os mastócitos desempenham importante papel na reparação do tecido, reação de hipersensibilidade do tipo I, defesa contra parasitas, quimiotaxia, na ativação e proliferação de eosinófilos, promoção da fagocitose, permeabilidade vascular, ação antitumoral (TNF- $\alpha$ ) e angiogênese. Originam-se das células-tronco CD34<sup>+</sup> da medula óssea, e diferenciam-se em

mastócito quando, no tecido, sofrem ação de fatores produzidos por outras células, como a IL-3. O mastócito é encontrado em maior quantidade na derme papilar, em torno dos anexos e nos vasos e nervos do plexo subpapilar. Em condições patológicas, é possível encontrar na derme células da série mieloblástica (mielócitos, neutrófilos, eosinófilos) e da linforreticular (linfócitos T e B).

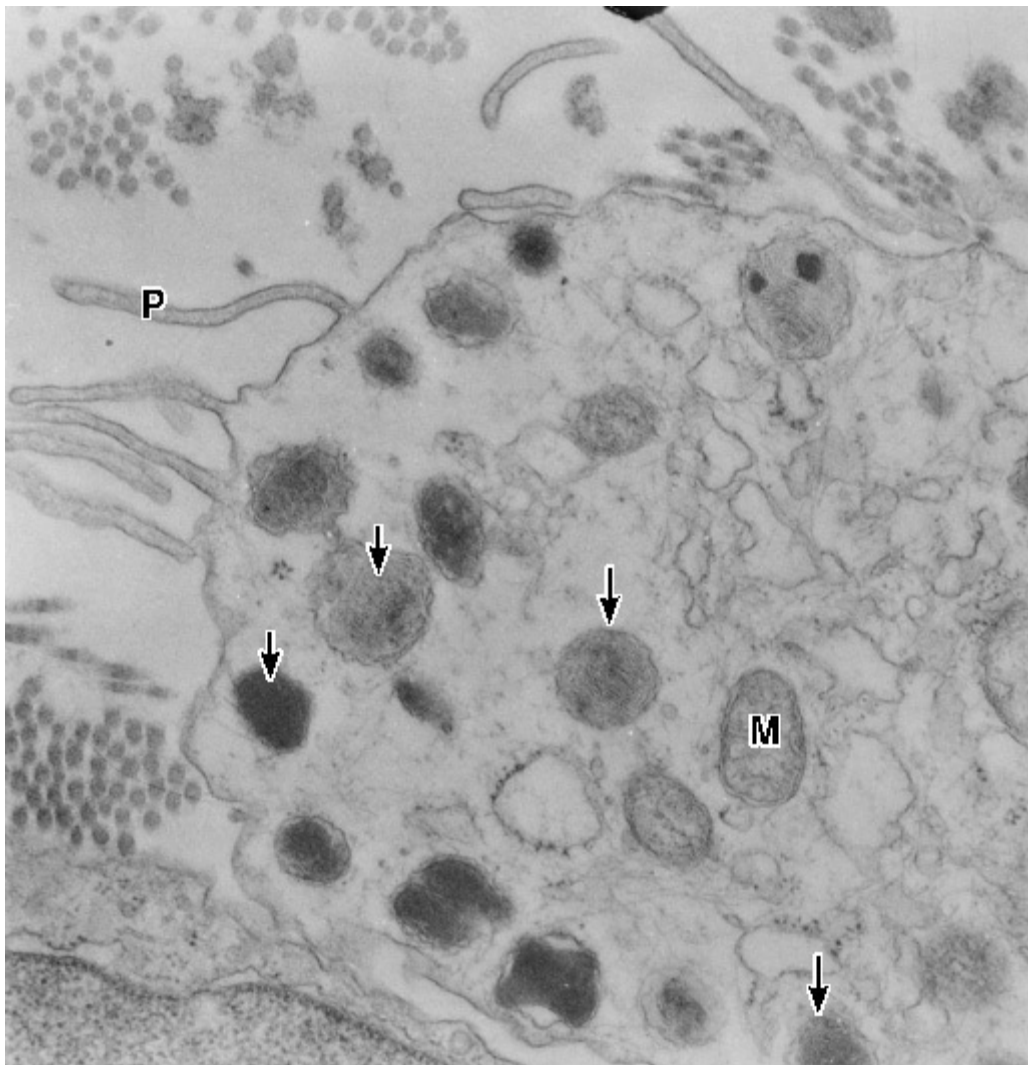


Figura 1.17 Pele – mastócito. P = processos citoplasmáticos; M = mitocôndrias; setas = grânulos citoplasmáticos envoltos por membrana única, alguns com estrutura interna lamelar e outros com material elétron-denso. ME, 45.000 ×. (Cortesia da Dra. Mirian N. Sotto.)

## Vascularização

A rica *vascularização sanguínea* da pele supera o necessário ao seu suprimento metabólico, fato justificado pelo papel que desempenha na regulação da temperatura e da pressão arterial, na cicatrização e nos fenômenos imunológicos. Os vasos sanguíneos da derme (arteríolas, capilares arteriais e venosos e vênulas) estão distribuídos em duas redes horizontais ligadas por vasos comunicantes; os vasos perfurantes dos músculos subjacentes dão origem ao *plexo inferior*, no limite com a hipoderme, deste derivam vasos que ascendem até o plexo superior e outros que suprem os anexos; o *plexo superior ou subpapilar*, entre a derme papilar e a reticular, dá origem aos capilares das papilas dérmicas. Cabe destacar, na derme, certos *corpos vasculomusculares* que unem, facultativamente, arteríolas a vênulas diretamente; os *glomos*, que se localizam na

derme reticular, sobretudo nos dígitos, são ricos em células musculares e têm por finalidade manter a termorregulação e a homeostasia.

A *rede linfática*, exclusivamente coletora, inicia-se nos capilares linfáticos com fundo cego, presentes na derme papilar, que drenam para o plexo subpapilar; estes confluem para vasos coletores verticais que atravessam a derme reticular e desembocam no *plexo linfático profundo*, no limite entre derme e hipoderme. A rede linfática é responsável pela drenagem de fluido extracelular, de células e moléculas maiores (proteínas, lipídios etc.). O fluxo da linfa depende de fatores extrínsecos, como pulsação arterial, gravidade e contração da musculatura estriada.

## **Inervação**

A pele é ricamente inervada, contando com milhões de terminações nervosas sensoriais livres que possibilitam a identificação de diferentes estímulos do ambiente, além de fibras simpáticas autônomas responsáveis pela inervação das glândulas sudoríparas, dos músculos lisos dos vasos sanguíneos e do músculo eretor do pelo. A distribuição dos nervos segue a dos vasos sanguíneos, com um *plexo profundo* e outro *superficial*; todos provêm da medula espinhal e são mistos, formados por fibras sensoriais que procedem das raízes dorsais e por fibras simpáticas provenientes dos gânglios simpáticos. Os nervos sensitivos são mielínicos e terminam em delicadas arborizações na papila dérmica ou em torno dos anexos e, às vezes, em conexão direta com a célula de Merkel, menos frequentemente nos corpúsculos nervosos. Os nervos autônomos simpáticos são amielínicos e colinérgicos ao inervarem as glândulas sudoríparas écrinas, mas adrenérgicos e colinérgicos quando inervam o músculo eretor do pelo. As sensações táteis, dolorosas e térmicas ocorrem principalmente ao nível das terminações livres. A *sensibilidade tátil* tem distribuição pontuada e apresenta diferenças regionais, sendo mais sensíveis o nariz, os lábios e as extremidades digitais, e menos sensíveis o tronco e as regiões plantares; é um sentido de adaptação rápida, ou seja, os estímulos repetidos tornam-se ineficazes, como ocorre com o vestuário, cuja percepção deixa de ser identificada. A *sensibilidade térmica* é também pontuada, com pontos para o frio e para o calor, que, porém, não são específicos; também se adapta facilmente aos estímulos. A *sensibilidade dolorosa* é representada pelas sensações de queimadura e de frio; na primeira, a sensação transmite-se por delicadas fibras amedulares, enquanto, na segunda, a sensação é transmitida por fibras sensitivas medulares. A *dor reflexa* é aquela que procede dos órgãos internos, transmite-se à medula e é percebida no córtex cerebral como se fosse originária na pele do mesmo metâmero.

Os *corpúsculos nervosos* são estruturas sensoriais organizadas: *corpúsculos de Vater-Paccini*, constituídos por lamínulas dispostas concentricamente em torno de um nervo mielínico ramificado, medindo aproximadamente 0,5 mm, sendo órgãos táteis (pressão) localizados na hipoderme das regiões palmoplantares; *corpúsculos de Meissner*, estruturas neuroconectivas formadas por uma cápsula conectiva e células nervosas em conexão com algumas fibras mielínicas, são espiralados e cônicos, dispostos ao longo das papilas dérmicas, sobretudo nas

pontas dos dedos, detectando as sensações táteis; *corpúsculos de Krause*, representados apenas por espirais de fibras nervosas destinadas à percepção da sensibilidade ao frio, localizados nas áreas transicionais da pele com mucosas (lábios, clitóris, glândula); *corpúsculos de Ruffini*, particularmente numerosos na superfície plantar, consistem em uma grande fibra que se ramifica difusamente, entremeando-se com colágeno; estão relacionados com o calor.

O *prurido* é percebido por cerca de 5% das fibras nervosas não mielinizadas, denominadas C. Ramificações destas penetram entre os queratinócitos e atuam como terminações nervosas livres específicas que se coram para neuropeptídeos. Além disso, os queratinócitos expressam vários mediadores neurais e receptores como proteases, fator de crescimento neural, substância P, opioides e seus respectivos receptores que são responsáveis pelo envio a determinadas regiões do córtex do estímulo que leva à sensação do prurido.

Os nervos sensitivos também desempenham funções eferentes por meio da secreção de neuropeptídeos que atuam sobre outras células da pele; dentre estes, destacam-se o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, a somatostatina, a substância P, a neurocinina A, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e o MSH gama.

## ■ Hipoderme | Panículo adiposo

É a camada mais profunda da pele, constituída de *lóbulos de lipócitos* delimitados por *septos de colágeno* com vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Os *adipócitos*, ou células adiposas, que se originam da célula mesenquimal, são arredondados e grandes, contendo em seu citoplasma uma grande quantidade de lipídios; nas colorações usuais que levam xilol, as células apresentam-se com grandes vacúolos (o xilol dissolve a gordura), com núcleo pequeno e rechaçado para a periferia, sob a forma de uma sela. Os lipídios são fundamentalmente *triglicerídios*; também fazem parte dessa gordura um pigmento – o *lipocrômio* –, colesterol, vitaminas e água. O panículo adiposo, além de ser um depósito de calor, protege o organismo de traumas e de variações de temperatura (é um isolante térmico), modela o corpo e permite a mobilidade da pele em relação às estruturas subjacentes.

### A pele humana em números

Superfície	1,8 m <sup>2</sup>
Espessura	Até 9 mm
Peso	9 a 10 kg
Nº células	110 bilhões
Nº glândulas sudoríparas	2 a 2,5 milhões (cerca de 120/cm <sup>2</sup> )
Nº glândulas sebáceas	250.000 (cerca de 15/cm <sup>2</sup> )
Nº corpúsculos de Ruffini (r. de calor)	10.000 a 40.000
Nº bulbos terminais de Krause (r. de frio)	100.000 a 240.000



Nº corpúsculos de Vater-Paccini (r. de pressão)	40.000 a 50.000
Nº corpúsculos de Meissner (r. de tato)	350.000
Nº terminações de Merkel (r. de tato)	60.000
Nº terminações nervosas livres	3 a 4 milhões

Nº = número; r. = receptores.

## ► Embriologia

A pele origina-se dos folhetos *ectodérmico* e *mesodérmico*. Do *ectoderma* derivam as estruturas *epiteliais* (epiderme, glândulas, pelos e unhas) e *neurais* (melanócitos e nervos), enquanto do *mesoderma* derivam a *derme* e a *hipoderme*. Para maior precisão, os melanócitos derivam da crista neural, que é ectodérmica, fato de interesse para a patologia.

Existe uma intensa e permanente comunicação entre os diversos componentes da pele, de tal modo que um sinaliza e interfere na diferenciação dos outros, recebendo deles respostas que interferem no seu próprio desenvolvimento.

No embrião de 5 a 6 semanas, a epiderme está representada apenas por uma única camada de células justapostas. Mais tarde, a multiplicação dessas células leva à formação de duas camadas, a basal e a periderme; esta última é constituída por apenas uma fileira de células que, embora detenham várias características dos queratinócitos, nunca se ceratinizam e apresentam microvilosidades em sua superfície, aparentemente para aumentar a superfície de troca com o líquido amniótico; ao fim de 6 meses, a periderme se desprende da epiderme propriamente dita. A proliferação celular leva ao aumento do número das fileiras de células de Malpighi, e, em torno do 6º mês, instala-se o processo de ceratinização. Independentemente dessa evolução ceratinocítica, a partir da camada basal originam-se, em determinados pontos, respondendo a estímulos de células mesenquimais, brotos ou germes epiteliais primários, isto é, amontoados de células que começam a invadir o mesênquima; esses brotos dão origem aos folículos pilosos (3º e 4º meses), às glândulas sebáceas e apócrinas (4º mês) e às glândulas écrinas (3º mês). As unhas e os dentes surgem no 3º mês. Os melanócitos, que se originam de melanoblastos (não formam melanina) provenientes da crista neural, alcançam a epiderme entre o 1º e 2º meses, assim como as células de Langerhans. Os mastócitos surgem entre o 3º e 4º meses.

A derme e a hipoderme diferenciam-se a partir do mesoderma, sendo inicialmente representadas por um tecido afibrilar e amorfo, a substância fundamental, nesse momento constituído quase exclusivamente por ácido hialurônico e por células mesenquimais primitivas de morfologia dendrítica. No 3º mês de vida, surgem as primeiras fibras argentafins; são as fibras reticulares ou colágeno II, que podem proliferar no adulto em determinadas condições patológicas em função da hiperatividade dos fibroblastos (sarcoïdose, dermatofibromas, sarcomas, linfomas etc.); com o correr do tempo, a argirofilia tende a desaparecer e surgem os feixes de fibras colágenas. Ao

mesmo tempo, as células mesenquimais assumem o aspecto fusiforme dos fibroblastos, que presidem todas as alterações histoquímicas. Só mais tarde, em torno da 22ª semana, aparecem as fibras que se impregnam pela orceína – as elásticas. No 5º mês, começa a formar-se a hipoderme, em decorrência do acúmulo cada vez maior de lipídios no interior de células, que passam, então, a ter uma morfologia arredondada, com o núcleo rebatido para a periferia – são os adipócitos.

Os vasos surgem no mesênquima em torno do 3º mês de vida, e, inicialmente, são do tipo capilar; mais tarde diferenciam-se em artérias e veias.

As estruturas nervosas começam a aparecer em torno da 5ª semana e têm diversas origens: as células de Schwann originam-se da crista neural, enquanto os axônios provêm da medula e dos gânglios posteriores. Aos 4 meses, já estão esboçados os nervos, que, inicialmente, são amielínicos; só mais tarde surge a mielina.

## ► Células-tronco e pele

*Carlos B. Barcaui*

As *células-tronco* são um tipo especial de células encontradas no embrião, no feto e no adulto, capazes de se autorrenovar perpetuamente (enquanto durar a vida do organismo) e, sob determinadas circunstâncias ou estímulos, de se diferenciar nos diversos tipos de células especializadas dos tecidos.

Diferentemente das células-tronco encontradas no adulto, estudadas desde a década de 1960, as *células-tronco embrionárias* encontradas na massa celular interna do blastocisto (40 a 50 dias pós-fecundação – pré-implantação) foram isoladas e cultivadas pela primeira vez em 1998. Elas são pluripotentes, ou seja, capazes de dar origem aos mais de 200 tipos de células especializadas do organismo, oriundas dos três germes embrionários (endoderma, mesoderma e ectoderma).

As *células-tronco adultas* são células raras, altamente indiferenciadas, encontradas em tecidos diferenciados (especializados). São responsáveis pela manutenção da homeostase de qualquer tecido com poder de autorrenovação. Já foram isoladas em diferentes tecidos originários dos três folhetos embrionários, como medula óssea, sangue periférico, córnea, retina, cérebro, músculo esquelético, polpa dentária, fígado, epitélio do trato gastrintestinal, pâncreas e pele. Até o momento, não existem evidências de que as células-tronco adultas sejam pluripotentes, no entanto, são capazes de dar origem a todos os elementos de um determinado tecido e, por isso, são chamadas *multipotentes*. Elas apresentam ciclo celular longo e lento, provavelmente para conservar seu potencial proliferativo e minimizar as chances de erros de DNA passíveis de ocorrer durante a replicação. Podem ser estimuladas a proliferar em resposta à cicatrização e a fatores de crescimento e, frequentemente, estão localizadas em áreas bem protegidas, bem vascularizadas e inervadas.

Sob determinadas circunstâncias induzidas laboratorialmente, as células-tronco adultas de um

determinado tecido podem dar origem a linhagens celulares de outros tecidos, o que já foi demonstrado em células-tronco da medula óssea que se diferenciaram em células neuronais e em células-tronco da córnea que se diferenciaram em queratinócitos. A essa capacidade das células-tronco de se “reprogramar geneticamente” de acordo com o ambiente em que se encontram, para dar origem a tipos celulares especializados de outro tecido, dá-se o nome de *plasticidade, transdiferenciação ou diferenciação não ortodoxa*.

## ■ Cinética tecidual

Por ter um ciclo celular lento, a divisão das células-tronco é um evento relativamente raro e muito bem regulado. Em média, uma das duas células-filhas derivadas de sua divisão deixa o nicho no qual está situada sua progenitora e se transforma em uma célula amplificadora, com potencial proliferativo limitado, fadada à diferenciação terminal. As outras células-filhas permanecem indiferenciadas, mantendo, assim, a fonte para renovação celular do tecido. A multiplicação mitótica das células derivadas da célula-mãe, situadas nos estágios intermediários de maturação, é suficiente para manter o equilíbrio da cinética tecidual normal (crescimento  $\times$  diferenciação  $\times$  morte celular), o que justifica o pequeno número de células-tronco encontrado, por exemplo, na medula óssea.

As células oriundas das células-tronco, ao deixarem o nicho onde se encontram, tornam-se célulasificadoras transitórias (TAC – *transit amplifying cells*). As TAC apresentam potencial proliferativo limitado e quando esse potencial esgota-se, elas se tornam pós-mitóticas. Existe uma hierarquia entre as TAC, variando da célula jovem, capaz de várias divisões, até as células mais maduras, com pouca capacidade de divisão. Pela dificuldade em se estabelecer um marcador específico para células-tronco, vários pesquisadores lançaram mão da cinética celular para distinguir as células de ciclo lento (tronco) das TAC, que se proliferam mais frequentemente. Essa marcação geralmente é feita com radioisótopos como a timidina tritiada (3HT) ou a bromodeoxiuridina (BrdU), de forma que as células com ciclo lento retêm a marcação por um período maior (4 a 8 semanas).

## ■ Células-tronco da pele

Atualmente, existem evidências de populações residentes distintas de células-tronco adultas da epiderme interfolicular, glândula sebácea, folículo piloso, mesenquimais e melanócito. Na epiderme interfolicular, sua localização está relacionada com a arquitetura da epiderme, na qual colunas de células hexagonais situam-se justapostas às células basais das quais elas se originam – unidade proliferativa epidérmica (Figura 1.18). O início da diferenciação terminal dessas células está relacionado com a migração para cima a partir da camada basal e é caracterizado pela diminuição da expressão de receptores de integrinas pela matriz extracelular. As células-tronco da camada basal expressam níveis mais altos de integrina do que as outras células basais. A renovação completa da epiderme leva 40 a 56 dias.

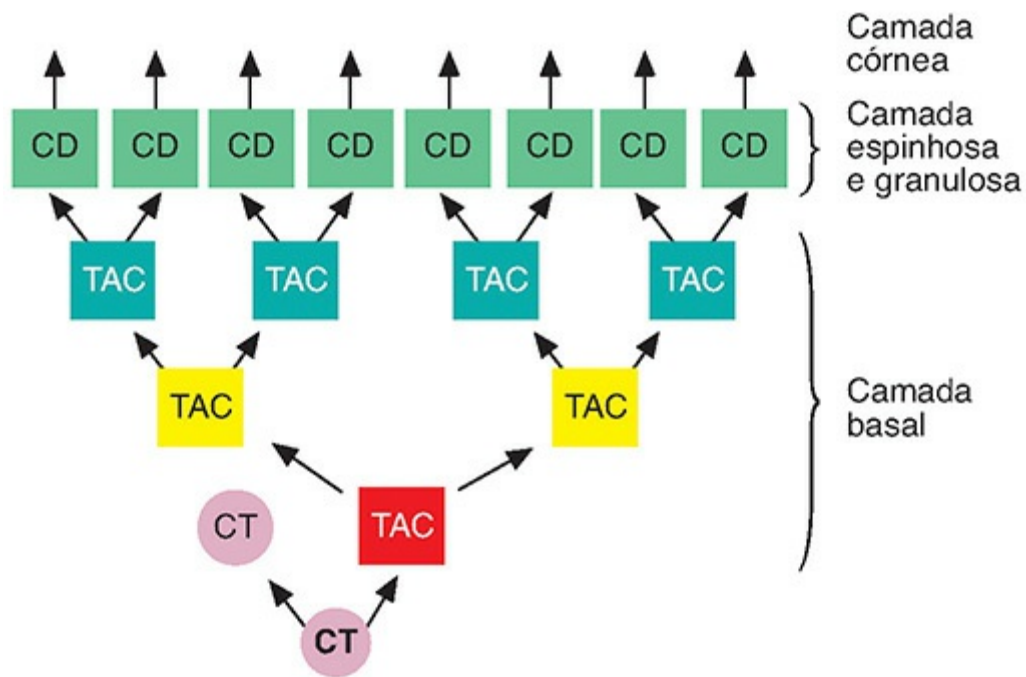


Figura 1.18 Unidade proliferativa epidérmica. CT = célula-tronco; TAC = célula amplificadora transitória (progenitora); CD = célula diferenciada.

Diferentemente da epiderme interfolicular, que permanece em constante estado de autorrenovação, o folículo piloso apresenta um comportamento cíclico. Períodos de alta atividade mitótica e de diferenciação celular (fase anágena) são interrompidos por uma fase de remodelação (catágena), seguidos por um período de quiescência (fase telógena), para, em seguida, iniciar novamente seu crescimento.

Um grupamento de células epiteliais relativamente indiferenciadas, denominadas *células matriciais*, situadas na base do bulbo folicular, foi considerado durante muito tempo como sendo as células-tronco foliculares. A natureza pluripotencial dessa população celular foi atribuída à sua capacidade de originar linhagens celulares distintas (medula, córtex, cutículas, camadas de Huxley e Henle), de acordo com sua diferenciação durante a fase anágena. O papel das células matriciais como células-tronco foliculares começou a ser questionado quando foi demonstrado que o bulbo pode ser gerado a partir das células da *bainha radicular externa* (BRE) folicular, após as células matriciais terem sido totalmente destruídas por raios X ou excisão cirúrgica.

A pesquisa da cinética celular com radioisótopos aplicada ao folículo pilossebáceo levou, em 1990, à descoberta de que as células retentoras de marcação estão restritas à BRE ao nível da inserção do músculo eretor do pelo em uma região denominada *protuberância* ou *bojo folicular*. As células indiferenciadas da protuberância folicular apresentam atributos importantes que as caracterizam como células-tronco:

- as células das porções superiores do folículo pilossebáceo, incluindo a protuberância, apresentam maior capacidade de crescimento *in vitro* quando comparadas a células de outras porções do folículo pilossebáceo e da epiderme
- as células, normalmente quiescentes da protuberância, atravessam um período transitório de

proliferação celular durante o início da fase anágena ou após serem estimuladas (p. ex., por arrancamento da haste pilosa, pela ação de ácido retinoico e forbol éster), dando origem às TAC, de ciclo celular rápido

- as células da protuberância são relativamente indiferenciadas

- a aplicação tópica de um agente iniciador tumoral na pele de murinos, durante o início da fase anágena (quando as células da protuberância folicular estão se dividindo), produz um número maior de tumores do que a mesma aplicação durante a fase telógena (quando as células da protuberância folicular estão quiescentes).

Partindo-se do princípio de que as células-tronco estão envolvidas na formação de tumores, esse fato não pode ser considerado uma mera coincidência e indica que as células-tronco foliculares podem originar cânceres cutâneos, induzidos experimentalmente.

O reconhecimento da localização exata das células-tronco no epitélio folicular levantou a possibilidade de que interações específicas entre as células-tronco da protuberância e as células mesenquimais da papila folicular durante o início da fase anágena pudessem levar à “ativação” das células quiescentes da protuberância – conhecida como *teoria da ativação das células da protuberância*. De acordo com essa teoria, o folículo pilossebáceo reinicia sua fase anágena quando “sinais” da papila folicular ativam, de maneira transitória, as células quiescentes da protuberância de folículos telógenos, resultando na geração das TAC. As TAC formam um novo germe secundário que, em conjunto com a papila, formam o novo bulbo folicular. Conforme a papila é empurrada para baixo pela projeção epitelial, as células-tronco da protuberância retornam ao seu estado normal de quiescência. Após um período de intensa proliferação, as TAC, de ciclo celular rápido, esgotam seu potencial proliferativo e sofrem uma diferenciação terminal. Isso resulta na degeneração (catágena) dos dois terços inferiores do folículo pilossebáceo. Durante a fase catágena, a papila folicular migra para cima e posiciona-se na base do folículo telógeno. Essa localização ao lado da protuberância é essencial para o reinício de outro ciclo. De todas as teorias até então propostas para explicar a cinética do ciclo folicular, esta é considerada a mais abrangente e amplamente aceita até o momento.

A protuberância folicular, considerada anteriormente um mero acidente anatômico, em que se dá a inserção do músculo eretor do pelo, foi originalmente descrita por Unna (1876) e por Sthor (1904) com o nome de *Der Wulst* e, posteriormente, foi chamada de *bulge* por autores de origem anglo-saxônica. Essa área protrusa está situada abaixo da abertura do ducto da glândula sebácea e delimita o final da porção permanente do folículo piloso. Durante o período embrionário (16 a 18 semanas), apresenta-se como uma estrutura proeminente, hemisférica, composta por queratinócitos indiferenciados, podendo ultrapassar até mesmo o tamanho do bulbo. Representa o brotamento mais inferior encontrado na face posterior do germe epitelial primário. Em folículos terminais de adultos, apresenta-se como uma zona levemente saliente da bainha radicular externa, na qual podem ser evidenciadas células epiteliais com núcleos grandes e claros (Figura 1.19). A

protuberância folicular pode apresentar variações morfológicas normais, como projeções epiteliais em forma de vilosidades ou brotamentos, de tamanho e formato variáveis. Em determinadas condições, como na psoríase e durante a regeneração epidérmica, também podem ocorrer alterações em sua morfologia.

As células epiteliais da BRE ao nível da protuberância folicular expressam citoqueratinas, moléculas de adesão celular, citocinas e receptores de fatores de crescimento, distintos daqueles encontrados em outras células epidérmicas. Outra característica dessa região é o baixo nível da enzima *telomerase*, o que indica um baixo índice de atividade mitótica. Na sua ultraestrutura, as células encontradas nessa região apresentam achados característicos de células indiferenciadas, como ribossomos abundantes, partículas de glicogênio e organelas citoplasmáticas esparsas.

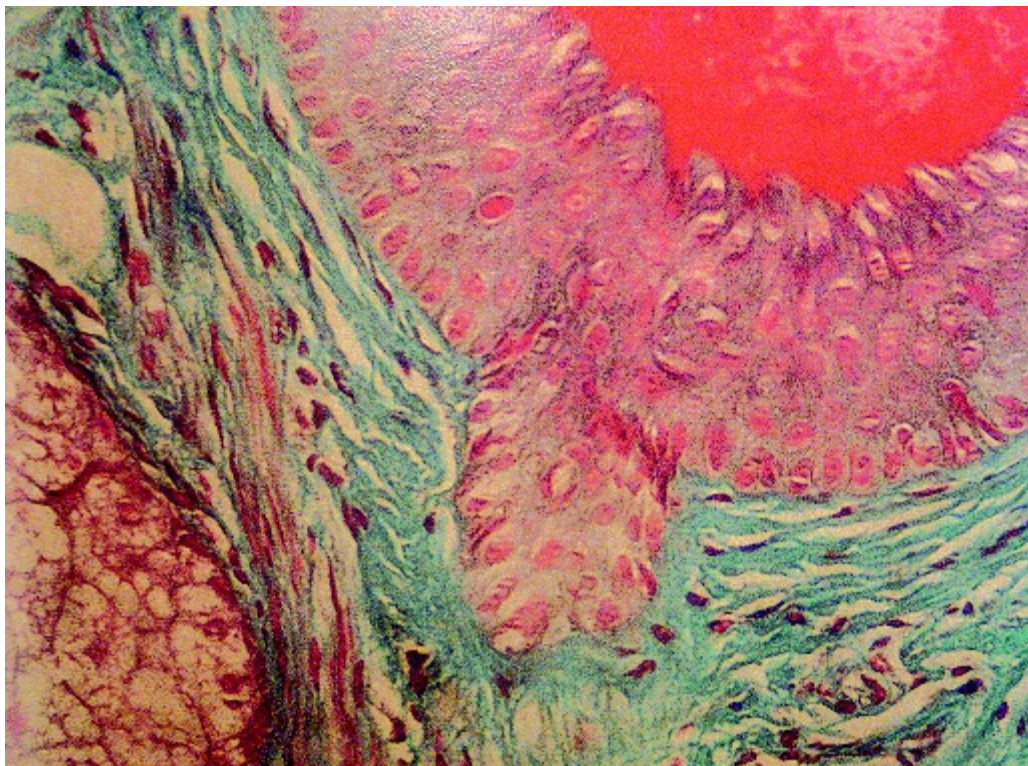


Figura 1.19 Protuberância folicular ou bulge.

Em murinos, foi demonstrado que as células derivadas das células-tronco da protuberância podem dar origem a vários compartimentos do folículo pilossebáceo, incluindo a parte inferior da BRE, matriz e medula. Esses achados deixam claro que as células da protuberância dão origem às células multipotentes indiferenciadas da matriz, que são capazes de gerar a haste pilosa. Recentemente, foi demonstrado que as células da protuberância expressam o gene da *nestina* e são capazes de gerar ou fornecer as células endoteliais que constituem os vasos sanguíneos da pele.

As células derivadas das células-tronco da protuberância folicular dão origem não só à haste pilosa, mas também à epiderme, à glândula sebácea (unidade epidermopilossebácea) e a todo o epitélio cutâneo (Figura 1.20).

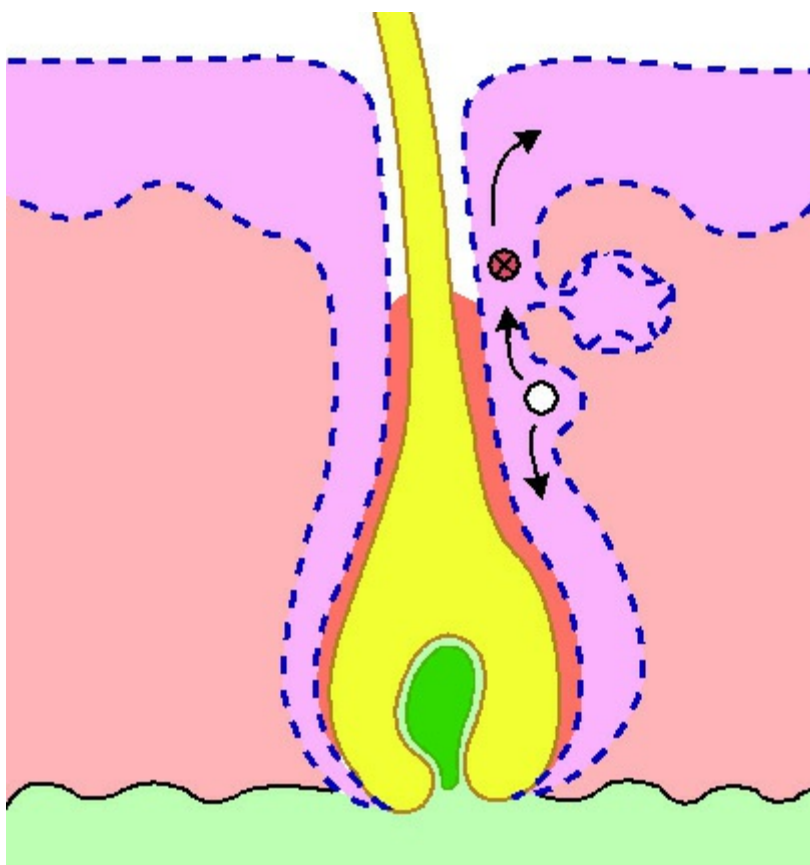


Figura 1.20 Unidade epidermopilossebácea.

Em 2001, as células-tronco mesenquimais da pele foram isoladas pela primeira vez. Elas têm a capacidade de se diferenciar em células da musculatura lisa, adipócitos, condrócitos, osteócitos, células neuronais e hematopoiéticas. Estão situadas principalmente na bainha de tecido conjuntivo perifolicular e na papila e representam o maior reservatório de células-tronco da pele. Devido a sua localização e abundância na derme, apresentam um grande potencial como fonte autóloga para transplantes.

## ▪ Possíveis aplicações das células-tronco

Até o momento, o uso de células-tronco para fins terapêuticos permanece hipotético. Sua utilização ainda é restrita à área de pesquisa. Em breve, suas aplicações serão inúmeras.

## ***Transplantes terapêuticos | Restauração tecidual***

Por seu enorme potencial proliferativo, os transplantes terapêuticos, com a finalidade de restaurar a função vital de um órgão por meio da reposição de suas células, constituem uma evidente aplicação das células-tronco. Apesar de parecer óbvio, essa aplicação impõe dificuldades técnicas para sua realização. Tanto as células-tronco embrionárias quanto as adultas (exceção das células-tronco hematopoiéticas) não podem ser utilizadas diretamente em pacientes. Elas precisam ser diferenciadas ou modificadas antes de serem clinicamente aplicáveis, sobretudo para sua utilização em transplantes terapêuticos. O grande desafio atual é como direcionar essa diferenciação e como controlar a proliferação dessas células após elas terem sido implantadas no corpo humano, uma vez que elas têm uma enorme propensão à formação de tumores (p. ex.,

teratomas). Além disso, a possibilidade de rejeição desse tipo de célula pelo organismo receptor é muito grande, o que torna necessária uma modulação do sistema imune do receptor e/ou das próprias células-tronco (antígenos MHC classe I). Na dermatologia, os transplantes terapêuticos viabilizariam de forma geral a reparação tecidual. Algumas de suas aplicações práticas seriam o tratamento de grandes queimados, de doenças degenerativas e de distúrbios estéticos, como a calvície.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é um modo eficaz de imunoterapia para o tratamento de diversas doenças graves como deficiências imunológicas congênitas, leucemias, mieloma múltiplo e outras. Um trabalho recente demonstrou a remissão completa em pacientes com psoríase grave submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas acompanhados por um período de até 49 meses.

## ***Pesquisa em ciência básica***

As células-tronco embrionárias são a chave para o melhor entendimento de eventos fundamentais que ocorrem durante o desenvolvimento do embrião. Possibilitam uma melhor compreensão dos mecanismos que levam à formação de defeitos congênitos (p. ex., angiomas) e sua possível prevenção. Por meio da biologia molecular, genes e moléculas, como fatores de crescimento, envolvidos no desenvolvimento do embrião, podem ser isolados e utilizados posteriormente para induzir a diferenciação de células-tronco em laboratório. Isso viabilizaria a obtenção de diversos tipos de células especializadas, que poderiam ser cultivadas.

## ***Terapia genética | Sistemas de carregamento terapêutico***

As células-tronco podem ser utilizadas como veículos para carrear genes terapêuticos para determinados tecidos específicos. Diferentemente das substâncias terapêuticas que são administradas tradicionalmente, a terapia genética induz as células do próprio organismo a produzirem o agente terapêutico desejado por meio de engenharia genética. O *transgene terapêutico* (novo material genético introduzido no paciente) é elaborado a partir de técnicas de biologia molecular com a finalidade de alterar ou corrigir a função de um gene defeituoso ou de criar um gene com capacidade de regular a atividade de outros genes. O sucesso potencial da terapia genética depende basicamente de dois fatores: da liberação do transgene terapêutico no tecido-alvo e da habilidade de funcionamento correto desse gene dentro da célula. A liberação do transgene terapêutico pode ser realizada de forma direta no organismo, principalmente pela utilização de vírus (p. ex., lentivírus utilizados para transferência de genes para epiderme). Esse método mostrou-se impreciso e de potencial limitado, uma vez que fica restrito a determinados tipos celulares passíveis de serem infectados pelo vírus. Outro modo de administração dos transgenes terapêuticos é pela utilização de células vivas (células-tronco, fibroblastos ou linfócitos). Essas células são retiradas do organismo, e o transgene é introduzido nelas de forma direta, conforme descrito anteriormente, só que fora do organismo. As células geneticamente



modificadas são testadas, cultivadas e, só então, reintroduzidas no indivíduo. As possíveis aplicações na dermatologia desse tipo de terapia são ilimitadas: vão desde a correção de distúrbios eminentemente estéticos, como a alopecia androgenética, à cura de neoplasias, colagenoses e genodermatoses. Em particular, alguns trabalhos vêm demonstrando bons resultados com a utilização de células-tronco adultas derivadas da medula óssea no tratamento da forma recessiva distrófica da epidermólise bolhosa.

## **Pesquisa com fármacos e toxinas**

Outra aplicação das células-tronco é a pesquisa farmacológica (medicamentos e toxinas). Atualmente, para uma medicação ser comercializada, passa por diversos testes pré-clínicos que envolvem a utilização de modelos animais (testes *in vitro* com células animais ou *in vivo* com o próprio animal). Nem sempre os resultados obtidos podem ser extrapolados para humanos. Por isso, culturas de células humanas são frequentemente utilizadas. Essas culturas celulares são mantidas *in vitro* por longos períodos e, portanto, apresentam características diferentes das células *in vivo*. Essas diferenças podem tornar difícil prever a ação de um fármaco *in vivo*. A utilização das células-tronco embrionárias após terem sido diferenciadas em um determinado tecido específico apresenta-se como um modelo muito mais fidedigno das respostas *in vivo* a uma determinada substância em teste, além de ser mais barato e seguro.

### **■ Aspectos ético-legais das pesquisas que envolvem células-tronco**

Trabalhos envolvendo o uso de células-tronco embrionárias invariavelmente suscitam questões de ordem moral, ética, filosófica e religiosa. O questionamento de quando se dá o início da vida é motivo de polêmica. Para alguns, seria durante a fecundação. Para outros, apenas na implantação. Contudo, apesar das divergências, existe um consenso de que a vida termina quando cessa a atividade cerebral. Sendo assim, considerando que o tubo neural é formado 14 dias após a fecundação, é lícito considerar que não existe vida antes desse período. Fundamentada nessa teoria, a maioria dos países que permitem as pesquisas com células-tronco embrionárias estabelece um limite de até 14 dias para sua manipulação, pois até essa fase não há vestígio da formação do sistema nervoso no embrião.

No Brasil, a Lei de Biossegurança, de 2 de março de 2005, determina a possibilidade de realização de pesquisas com células-tronco embrionárias desde que sejam realizadas com embriões excedentes, que não tenham a capacidade de gerar um feto e que estejam congelados há mais de 3 anos em clínicas de fertilização assistida. Os embriões só podem ser obtidos por meio de doações e com o consentimento dos pais. Não é permitido o comércio dos embriões nem sua produção e manipulação genética. É vedada a clonagem terapêutica para aplicação em pesquisa reprodutiva.

# Apoptose e pele

Lucia M. S. de Azevedo

O fenômeno de apoptose, descrito em 1972, tipicamente afeta células individuais. Há ativação de enzimas que degradam o DNA e proteínas nucleares e citoplasmáticas da própria célula, fundamentando a analogia “suicídio celular”. Embora a expressão “morte celular programada” seja usada como sinônimo de apoptose, a rigor se aplicaria mais ao seu emprego original, para descrever o fenômeno de morte celular que ocorre em tempos definidos, programados, durante a embriogênese e em etapas fisiológicas ao longo da vida de um organismo. Em contrapartida, durante um processo patológico esta morte celular não teria sido “programada”.

Apoptose e necrose são tipos distintos de morte celular, tanto em relação à morfologia, como nos mecanismos e funções. Na necrose, o dano às membranas é acentuado, levando ao extravasamento de enzimas lisossômicas para o citoplasma e digestão da célula, com eliminação do conteúdo celular. Em contraste, a apoptose ocorre quando há um dano irreparável ao DNA ou às proteínas celulares, que resulta na dissolução nuclear e fragmentação da célula; embora as organelas e as membranas plasmáticas permaneçam intactas, as células tornam-se inviáveis e são rapidamente fagocitadas sem extravasamento dos seus conteúdos. Depreende-se daí uma distinção importante em relação à indução de resposta inflamatória no hospedeiro, presente na necrose e ausente na apoptose. A necrose é sempre um processo patológico, enquanto a apoptose participa também de inúmeros processos fisiológicos. Apoptose e necrose algumas vezes podem ser induzidas pelos mesmos estímulos patológicos e podem coexistir.

Em tecidos corados com hematoxilina-eosina, este fenômeno é observado como massas ovais ou arredondadas de citoplasma intensamente eosinofílico com fragmentos de cromatina densa, os “corpos apoptóticos”, anteriormente conhecidos como corpúsculos de Civatte, corpos coloides, necrobiose de célula única, células *sunburn* e células disceratóticas. As células apoptóticas, além de secretarem fatores solúveis que recrutam fagócitos, passam a expressar numerosos ligantes reconhecidos por receptores nos macrófagos, garantindo que sejam fagocitadas em minutos e degradadas em poucas horas por enzimas lisossomais, inclusive de células epiteliais. Como é um processo muito rápido e não provoca resposta inflamatória, muitas vezes a apoptose não é detectada histologicamente. Entretanto, pode ser detectada por outros métodos: à imunofluorescência, a presença de caspases clivadas é um marcador de apoptose; a eletroforese em gel de agarose detecta facilmente o aspecto “em escada”, característico da clivagem internucleossômica; a coloração com a proteína anexina V identifica células apoptóticas.

Mediadores pró e antiapoptóticos controlam rigorosamente etapas cruciais do programa de morte celular, regulando complexas cascatas de sinalização originadas na membrana celular, núcleo e citoplasma, tanto em situações fisiológicas, como patológicas. Há duas vias que levam ativamente à apoptose: a via do TNF- $\alpha$  e a via do *Fas*. O TNF tem uma via de ação apoptótica, a

do FADD (domínio de morte associado ao *Fas*), que ativa a caspase 8, e uma antiapoptótica, a do TRAF2 (fator 2 associado ao receptor do TNF), que libera NF- $\kappa$ B para o núcleo. A via apoptótica do TNF- $\alpha$  é proeminente nos linfócitos, porém é consideravelmente suprimida nos queratinócitos pela ativação do NF- $\kappa$ B. A via do *Fas*, mediada pelo FADD, ativa a caspase 8 e é muito rara na epiderme normal.

## ▪ Situações fisiológicas

A apoptose é fundamental durante a embriogênese, abrangendo a implantação, a organogênese, a deleção de vestígios filogenéticos durante o desenvolvimento e a metamorfose. Ao longo da vida, é crucial para a formação, o desenvolvimento e a homeostase do organismo, atuando em diversos processos, como a involução de tecidos hormônio-dependentes quando privados dos respectivos estímulos hormonais (células endometriais durante a menstruação, atresia folicular após a menopausa, involução da mama após o desmame, atrofia prostática após castração); eliminação de células que não são mais necessárias (neutrófilos na resposta inflamatória aguda, linfócitos ao fim da resposta imune pela privação de citocinas); eliminação de células potencialmente nocivas (linfócitos autorreativos, células transformadas); manutenção constante das diversas populações celulares proliferativas (epitélio das criptas intestinais, epitélio tegumentar etc.).

## **Apoptose e fisiologia cutânea**

Nos tecidos que se renovam continuamente, como a pele, há um estreito equilíbrio entre a proliferação, a diferenciação e a morte celular. A apoptose desempenha um papel crítico na homeostase da cinética cutânea, mantendo a morfologia e a espessura normais da epiderme, além de prevenir a carcinogênese e outras doenças. A diferenciação terminal dos queratinócitos para alguns autores seria uma forma de apoptose, enquanto para outros seria um processo distinto. A apoptose é intrínseca ao processo de renovação dos queratinócitos normais, porém pouco se conhece sobre os mecanismos com os quais essa população celular utiliza o programa de morte celular para manter a homeostase cutânea. Fatores de crescimento (fator de crescimento neural [NGF], fator de crescimento epidérmico [EGF] e integrinas) estimulam a expressão dos proto-oncogenes Bcl-2 e Bcl-XL, protegendo os queratinócitos contra a apoptose prematura durante o processo de migração na epiderme e diferenciação. O processo apoptótico participa da fase catágena do ciclo de crescimento do pelo, assim como na regulação entre distintas populações celulares do folículo piloso. Além das funções de barreira mecânica e de permeabilidade da camada córnea epidérmica, foi proposta uma nova função protetora, a de barreira antioxidante, que reduz os estímulos apoptóticos. O envelhecimento da epiderme humana, caracterizado pela redução da espessura e proliferação epiteliais, parece estar relacionado com a apoptose mediada pelo *Fas/FasL*.

## ▪ Situações patológicas

A ausência ou o excesso de apoptose estão envolvidos em várias doenças. A apoptose é

fundamental para a eliminação de células com danos irreparáveis do DNA, diretos ou pela produção de radicais livres (radiação, substâncias citotóxicas, hipoxia), como as células danificadas pela radiação ultravioleta e células neoplásicas, mas também no infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. Em várias doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e retinite pigmentosa, o acúmulo de proteínas alteradas leva à apoptose pelo “estresse do retículo endoplasmático”. Em algumas infecções, especialmente virais, a apoptose pode ser induzida pelo próprio vírus, como os adenovírus e o HIV, ou pela resposta imune do hospedeiro, mediada por linfócitos T citotóxicos, como na hepatite viral. Em tumores e na rejeição a transplantes, a apoptose é mediada por linfócitos T citotóxicos específicos. A atrofia do parênquima de órgãos, como pâncreas, parótidas e rins, após a obstrução de ductos é relacionada com a apoptose.

## **Apoptose e doenças tegumentares**

Falhas na apoptose estão associadas a alterações da barreira cutânea em doenças genéticas, como as ictioses e a eritroceratoderma simétrica progressiva. Durante a diferenciação dos queratinócitos, é necessário que eles migrem individualmente, e para tal os desmossomos precisam acoplar-se e desacoplar-se dinamicamente. Além disso, as células proliferadas em excesso ou aquelas danificadas frequentemente sofrem apoptose e, para que sejam eliminadas, os contatos intercelulares também devem ser desfeitos; proteínas desmossômicas são detectadas nas células apoptóticas. A obstrução do ducto pilossebáceo, um dos eventos primordiais na patogenia da acne, está relacionada com a separação incompleta entre os corneócitos ductais, devido à redução da apoptose. A psoríase é a doença cutânea em que mais se demonstraram falhas na regulação da apoptose, em diversas etapas da sua complexa patogenia. A IL-15, uma citocina da resposta imune inata, está suprarregulada na pele e sinóvia de pacientes com psoríase. Ela estimula células T de memória e mantém a ativação local de células T, em parte por meio da inibição da apoptose. Os queratinócitos na psoríase, além da proliferação e diferenciação anormais, mostram uma resistência à apoptose, relacionada com os níveis aumentados de EGF, NGF e aumento da expressão de integrinas, Bcl-XL e NF- $\kappa$ B. A alteração arquitetural da camada basal hiperproliferada na psoríase interfere na aderência à matriz extracelular dérmica e resulta num tipo especial de apoptose – *anoikis* –, caracterizado pelo afastamento entre as células, levando a uma redução acentuada do tempo de renovação epidérmica. Embora ainda não esteja esclarecida a patogenia dos queloides, constataram-se diversas anormalidades na expressão de fatores de crescimento e proteínas da matriz extracelular, assim como em funções celulares, como proliferação e apoptose. Na esclerodermia sistêmica demonstrou-se uma resistência dos fibroblastos à apoptose mediada pelo *Fas* e ativação da Akt (proteinoquinase antiapoptótica). Há evidências de que a deposição excessiva de matriz extracelular na pele, pulmão e outros órgãos, característica da esclerodermia sistêmica, está ligada a várias citocinas, entre as quais o TGF- $\beta$ , que regula diversas atividades biológicas, como crescimento e diferenciação celular, síntese de

matriz extracelular e apoptose.

Em ratos verificou-se que a ação antiapoptótica do PPAR- $\beta$  contribui para a cicatrização de feridas cutâneas. Células T efectoras e macrófagos expressando *FasL* podem induzir à apoptose de queratinócitos e à formação da úlcera leishmaniótica. A apoptose de queratinócitos induzida pelo interferon- $\gamma$  derivado de linfócitos T CLA<sup>+</sup> parece ser um importante mecanismo para a indução e manutenção do eczema atópico. Em pacientes com insuficiência renal cronicamente submetidos à diálise demonstraram-se células apoptóticas nas camadas inferiores da epiderme atrófica e predomínio da expressão de proteínas apoptóticas Bax sobre as Bcl-2 de sobrevivência; especulou-se que a alteração do meio celular epidérmico poderia afetar as terminações nervosas intraepidérmicas, desencadeando prurido. Em pacientes com vitiligo demonstrou-se que os queratinócitos da epiderme despigmentada, quando submetidos a trauma por sucção, são mais vulneráveis à apoptose do que os da epiderme pigmentada. Em casos de vitiligo induzido pelo contato com derivados fenólicos/catecólicos, os melanócitos de indivíduos geneticamente predispostos parecem ser mais vulneráveis à apoptose. Lesões cutâneas de pênfigo vulgar estão associadas à apoptose mediada pelo *Fas*. Na necrólise tóxica epidérmica observa-se apoptose maciça de queratinócitos e postulam-se três mecanismos indutores: (1) via receptores de domínio de morte, pela expressão de *Fas* e *FasL* na superfície dos queratinócitos, com ou sem *Fas* solúvel liberado por linfócitos do sangue periférico; (2) pela liberação de perforina e granzima B por células T CD8<sup>+</sup>, *natural killer* (NK) e NKT farmacoinduzidas sem contato do imunócito com o queratinócito. Nas lesões cutâneas da reação enxerto contra hospedeiro, no lúpus eritematoso discoide e no líquen plano, a presença de corpos apoptóticos é característica, e estes constantemente são recobertos por imunoglobulinas, principalmente IgM. O processo apoptótico mediado por linfócitos T citotóxicos CD8<sup>3</sup> protege os queratinócitos humanos da apoptose induzida pela RUVB, ativando as vias de sobrevivência MEK/ERK e PI-3K/Akt e aumentando a relação Bcl-2/Bax e Bad. A ação terapêutica da RUVA em diversas doenças do tecido conjuntivo baseia-se na imunomodulação da inflamação e na indução de collagenases e de apoptose. A exposição excessiva à RUV, além de alterar o DNA das células epidérmicas, pode desencadear mutações no gene p53, impedindo a eliminação, por apoptose, de clones de células aberrantes. Esse seria um mecanismo de indução do carcinoma espinocelular. Uma via adicional foi identificada no carcinoma basocelular: mutações de genes da via de sinalização Hedgehog provocam uma inibição de genes apoptóticos e uma ativação de genes antiapoptóticos, impedindo a eliminação das células danificadas. Além disso, tanto o carcinoma basocelular como o espinocelular expressam fortemente o *FasL* indutor de apoptose, que pode contribuir para que o tumor escape ao ataque das células imunes efectoras. O desequilíbrio entre mediadores pró-apoptóticos e antiapoptóticos constitui um fator chave na formação e progressão de tumores e resistência a medicamentos. Vários genes, entre os quais a survivina, a família Bcl-2 e p53 estão envolvidos nesses mecanismos. Na senescência, a eliminação de queratinócitos danificados pela RUV está comprometida pela inibição da apoptose mediada pela p53. Recentemente verificou-se

que a p53 regula diretamente a expressão de Edn1 (endotelina1) nos queratinócitos, que por sua vez, por mecanismo parácrino, atua na biologia dos melanócitos, controlando proliferação, migração, reparo de danos ao DNA e apoptose melanocítica após o dano induzido pela radiação ultravioleta B. Demonstrou-se que o Apaf-1 (*apoptosis protease-activating factor-1*), um regulador da via mitocondrial da apoptose, está envolvido na progressão do melanoma e na resistência à quimioterapia. A restauração da resposta apoptótica representa um alvo crucial para o tratamento do câncer, porém muito resta a ser desvendado sobre a via molecular da resistência à apoptose. A infecção por tipos oncogênicos de HPV é crítica na patogenia da maioria dos carcinomas cervicais e de outras neoplasias dos tratos anogenital e respiratório. A oncoproteína E6 dos HPV contribui para a imortalização e transformação das células por múltiplos mecanismos: ativa a via antiapoptótica do NF- $\kappa$ B, por meio da ligação a proteínas PDZ, degrada a p53, além de impedir a apoptose induzida pelo TNF- $\alpha$ , mecanismo normalmente utilizado para a eliminação das células do hospedeiro infectadas pelos vírus. A ação do imiquimode nas verrugas genitais, ceratose actínica e carcinoma basocelular superficial é mediada pela estimulação da resposta imune inata e adquirida, levando a uma reação inflamatória no local da aplicação, seguida pela apoptose das células alteradas. A indução da apoptose pelo imiquimode parece ser independente dos receptores de morte celular ligados à membrana, mas pelo menos em parte presume-se a mediação via Bcl-2 e subsequente ativação da caspase 9.

À medida que avança o conhecimento das vias moleculares da apoptose em processos fisiológicos e patológicos, ampliam-se as expectativas terapêuticas, tanto para suprimi-la como para restaurá-la.

## ► Bibliografia

### Função da pele | Estrutura e Fisiologia | Citoqueratinas

Accioly-Filho JW. *Expressão das citoqueratinas em lesões pré-malignas e malignas dos queratinócitos*. Tese de Mestrado, área de concentração: Dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1995.

Accioly-Filho JW. *Siringocistadenoma papilífero: um estudo imuno-histoquímico*. Tese de Doutorado, área de concentração: Dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1999.

Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. 6<sup>+</sup> edition. Boston: Blackwell Science; 1998.

Cribier B, Grosshans E. Les cytokératines dans la peau et les muqueuses malpighiennes. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120(4):327-35.

Freedberg IM, Katz SI, Wolff K, Eisen AZ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5<sup>+</sup> edition. New York: McGraw-Hill, 1999.

Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgenic resistance. *N Engl J Med*. 1980 Jan 24;302(4):198-209.

Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol*. 2002 Feb;118(2):216-

- Moll R, Frank WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*. 1982 Nov;31(1):11-24.
- Murphy GF, Elder DE. *Atlas of Tumor Pathology Non-melanocytic Tumors*. 1<sup>+</sup> edition. Washington: American Registry of Pathology; 1991.
- Poblet E, Jiménez F, Ortega F. The contribution of the arrector pili muscle and sebaceous glands to the follicular unit structure. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Aug;51(2):217-22.
- Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest*. 1993 Aug;92(2):903-10.
- Tobin DJ, Gunin A, Magerl M, Handijski B, Paus R. Plasticity and cytokinetic dynamics of the hair follicle mesenchyme: implications for hair growth control. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):895-904.
- Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology*. 2003;206(1):17-23.

## Células-tronco e pele

- Amoh Y, Li L, Yang M *et al*. Nascent blood vessels in the skin arise from nestin-expressing hair follicle cells. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2004 Sep 7;101(36):13291-5.
- Barcaui CB. *Análise histológica e imuno-histoquímica das células-tronco foliculares na alopecia androgenética*. [Dissertação de Mestrado.] São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 2001.
- Barcaui CB, Piñeiro-Maceira J. Estudo de microanatomia transversal do couro cabeludo – técnica e indicações. *An Bras Dermatol*. 2001 Mar-Apr; 76(3):261-8.
- Barcaui CB, Piñeiro-Maceira J, de Avelar Alchorne MM. Arrector pili muscle: evidence of proximal attachment variant in terminal follicles of the scalp. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146(4):657-8.
- Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, Polak L, Fuchs E. Self-renewal, multipotency, and existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell*. 2004 Sep 3;118(5):635-48.
- Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, Hengge U, Bickenbach J. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. *Exp Dermatol*. 1999 Feb;8(1):80-8.
- Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990 Jun 29;61(7):1329-37.
- Ghazizadeh S, Katz AB, Harrington R, Taichman LB. Lentivirus-mediated gene transfer to human epidermis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004 Sep;9(3):269-75.
- Kaffenberger BH, Wong HK, Jarjour W, Andritsos LA. Remission of psoriasis after allogeneic, but not autologous, hematopoietic stem-cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:489-92.
- Lavker RM, Miller S, Wilson C, Cotsarelis G, Wei ZG, Yang JS, Sun TT. Hair follicle stem cells: their location, role in hair cycle, and involvement in skin tumor formation. *J Invest Dermatol*. 1993 Jul;101(1 Suppl):16S-26S.
- Lavker RM, Sun TT. Epidermal stem cells: properties, markers, and location. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2000 Dec 5;97(25):13473-5.
- Lyle S, Christufidou-Solomidou M, Liu Y, Elder DE, Albelda S, Cotsarelis G. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of hair follicle stem cells. *J Cell Sci*. 1998 Nov;111(Pt 21):3179-88.
- Morris RJ, Liu Y, Marles L *et al*. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol*. 2004

- Morris RJ, Tryson KA, Wu KQ. Evidence that the epidermal targets of carcinogen action are found in the interfollicular epidermis or infundibulum as well as in the hair follicles. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2):226-9.
- Oshima H, Rochat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell.* 2001 Jan 26;104(2):233-45.
- Ramirez RD, Wright WE, Shay JW, Taylor RS. Telomerase activity concentrates in the mitotically active segments of human hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1997 Jan;108(1):113-7.
- Sellheyer K, Krahl D. Mesenchymal stem cells: Prospects for clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:859-65.
- Sun TT, Cotsarelis G, Lavker RM. Hair follicular stem cells: the bulge-activation hypothesis. *J Invest Dermatol.* 1991 May;96(5):77S-78S.
- Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell.* 2000 Aug 18;102(4):451-61.
- Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA *et al.* Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Eng J Med.* 2010;363:629-39.

## Apoptose e pele

- Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol.* 2006 Feb;126(2):258-64.
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005 Apr;6(4):328-40.
- Chaturvedi V, Qin JZ, Stennett L, Choubey D, Nickoloff BJ. Resistance to UV-induced apoptosis in human keratinocytes during accelerated senescence is associated with functional inactivation of p53. *J Cell Physiol.* 2004 Jan;198(1):100-9.
- Erb P, Ji J, Wernli M, Kump E, Glaser A, Büchner SA. Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. *Immunol Lett.* 2005 Aug 15;100(1):68-72.
- Giannetti L, Consolo U, Magnoni C, Lo Muzio L. Apoptosis: escaping strategies in human skin cancer. *Oncol Rep.* 2004 Feb;11(2):401-5.
- Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Ageing of human epidermis: the role of apoptosis, Fas and telomerase. *Br J Dermatol.* 2004 Jan;150(1):56-63.
- Haake AR, Polakowska RR. Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J Invest Dermatol.* 1993 Aug;101(2):107-12.
- Hyter S, Coleman DJ, Ganguli-Indra G, Merrill GF, Ma S, Yanagisawa M, Indra AK. Endothelin-1 is a transcriptional target of p53 in epidermal keratinocytes and regulates ultraviolet-induced melanocyte homeostasis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 Mar;26(2):247-58.
- Ishida-Yamamoto A, Tanaka H, Nakane H, Takahashi H, Hashimoto Y, Iizuka H. Programmed cell death in normal epidermis and loricrin keratoderma. Multiple functions of profilaggrin in keratinization. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999 Sep;4(2):145-9.
- Jun JB, Kuechle M, Harlan JM, Elkon KB. Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 Nov;15(6): 756-60.



- Kovačević LM, Puizina-Ivić N, Ljutić D, Brakus SM, Govorko DK, Jeličić I, Mirić D, Rešić J, Saraga-Babić M. Differences in epidermal thickness and expression of apoptosis regulatory proteins in the skin of patients with chronic renal failure and pruritus. *Acta Histochem.* 2013 Mar;115(2):144-50.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Respostas celulares ao estresse e aos estímulos tóxicos: adaptação, lesão e morte. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran. Patologia. Bases Patológicas da Doença.* 8<sup>+</sup> edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- Nagy N, McGrath JA. Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology.* 2010 Jan;56(1):91-9.
- Schäfer M, Werner S. The cornified envelope: a first line of defense against reactive oxygen species. *J Invest Dermatol.* 2011 Jul;131(7):1409-11.
- Schön MP, Schön M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis.* 2004 May;9(3):291-8.
- Van Laethem A, Claerhout S, Garmyn M, Agostinis P. The sunburn cell: regulation of death and survival of the keratinocyte. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005 Aug;37(8):1547-53.
- Weedon D, Searle J, Kerr JF. Apoptosis. Its nature and implications for dermatopathology. *Am J Dermatopathol.* 1979 Summer;1(2):133-44.
- Weisfelner ME, Gottlieb AB. The role of apoptosis in human epidermal keratinocytes. *J Drugs Dermatol.* 2003 Aug;2(4):385-91.
- Weiske J, Huber O. Fate of desmosomal proteins in apoptotic epidermal cells. *Methods Mol Biol.* 2005;289:175-92.

# Noções Básicas de Imunologia Cutânea

*Mario Geller, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ▶ Introdução

O sistema imunológico é composto por órgãos, tecidos, células especializadas ou não, e estruturas moleculares que visam defender a integridade do organismo, reconhecendo e eliminando qualquer agente estranho a ele; discrimina o que lhe é ou não intrinsecamente próprio, isto é, reconhece que determinada substância ou célula não fazem parte do organismo e, portanto, deve rejeitá-las.

É constituído por órgãos linfoides primários (medula óssea e timo) e secundários (baço, linfonodos e tecido linfoide associado a mucosas – MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue* – como a do trato gastrointestinal e a do trato respiratório). Conta, ainda, com a participação de elementos inespecíficos como barreiras físicas (pele e mucosas), fatores solúveis (citocinas, quimiocinas e enzimas) e células (macrófagos, mastócitos, basófilos etc.) que atuam conferindo a imunidade inata ou natural, que é própria, não específica, antiga e vital.

A imunidade adquirida requer a participação de células especializadas, os linfócitos (a maioria), capazes de reconhecer com grande especificidade uma infinidade de antígenos estranhos, graças às moléculas na superfície celular resultantes do rearranjo de genes (receptores nos linfócitos T e imunoglobulinas nos linfócitos B).

O objetivo desse mecanismo de defesa é evitar que o organismo seja agredido por substâncias vivas (microrganismos, vírus, protozoários etc.) ou inanimadas (proteínas estranhas e outros). No rechaço a essas substâncias, pode ocorrer, por mecanismos de hipersensibilidade, de modo paradoxal, agressão ao próprio ser; é um exagero da defesa que passa a fazer parte da

etiopatogenia de várias doenças (autoimunidade e reações alérgicas). A um desses efeitos adversos do sistema imunológico cabe o termo *alergia*, enquanto o termo *imunidade* reserva-se ao efeito benéfico de defesa, impedindo a agressão. Por outro lado, quando o sistema imunológico é hipoativo, o organismo é suscetível a infecções frequentes (deficiência imunológica). Outros aspectos devem ser considerados no sistema imunológico: homeostasia e vigilância imunológicas.

A homeostasia imunológica visa à remoção, por mecanismo imunológico, de células alteradas por qualquer mecanismo; quando essa atividade passa a ser hiperativa, surge a autoagressão, processo cada vez mais importante em patologia. A vigilância imunológica visa reconhecer e eliminar células mutantes (espontâneas ou induzidas por vírus ou agentes físicos e químicos); quando esse mecanismo é hipoativo, surgem as neoplasias. Também devem ser consideradas a apoptose e a morte celular não inflamatória, de programação genética individual, que faz parte do processo natural do envelhecimento biológico.

No estudo do sistema imunológico, é preciso pesquisar as causas (imunógenos e/ou antígenos), as células reatoras (linfócitos, macrófagos, células de Langerhans e outras), a especificidade do processo e a memória imunológica celular. Várias substâncias produzidas por essas células imunorreatoras participam de processos imunoinflamatórios complexos: citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, imunoglobulinas, complementos, entre tantas outras. Para melhor desempenho de suas funções, o sistema imune funciona integrado aos sistemas do complemento, das cininas e da coagulação.

Antígenos são substâncias dotadas de imunogenicidade, geralmente glicoproteínas, capazes de provocar uma resposta imuno específica, quer pela indução e elaboração de anticorpos circulantes específicos, quer pela atividade do sistema imune mediado por células com a conversão de linfócitos T em linfócitos especificamente sensibilizados. Os imunógenos correspondem aos antígenos completos, isto é, *per se*, estimulam a formação e produção de anticorpos. Os haptenos (antígenos incompletos) dispõem apenas de antigenicidade e necessitam unir-se a uma proteína para induzirem a formação de anticorpos, ou seja, necessitam do acoplamento com suporte proteico para adquirirem imunogenicidade. Está implícito, pois, que a estimulação imunológica requer estrutura molecular complexa, ou seja, a molécula proteica; as substâncias de moléculas menos complexas (lipídios, glicídios, substâncias simples ou compostas) não têm capacidade antigênica, a não ser que se acoplem a uma estrutura proteica, e, nesse caso, a resposta específica ocorre em relação a essas moléculas pouco complexas, e não à proteína que serviu de suporte. As glicoproteínas são, portanto, os antígenos mais prevalentes e importantes.

*Epítipo*, ou determinante antigênico, é a parte do antígeno à qual o anticorpo se liga; desse modo, os anticorpos são específicos para os epítipos. Os denominados anticorpos anti-idiotípicos são modalidades de autoanticorpos voltadas contra as sequências de aminoácidos presentes nas porções variáveis das imunoglobulinas.

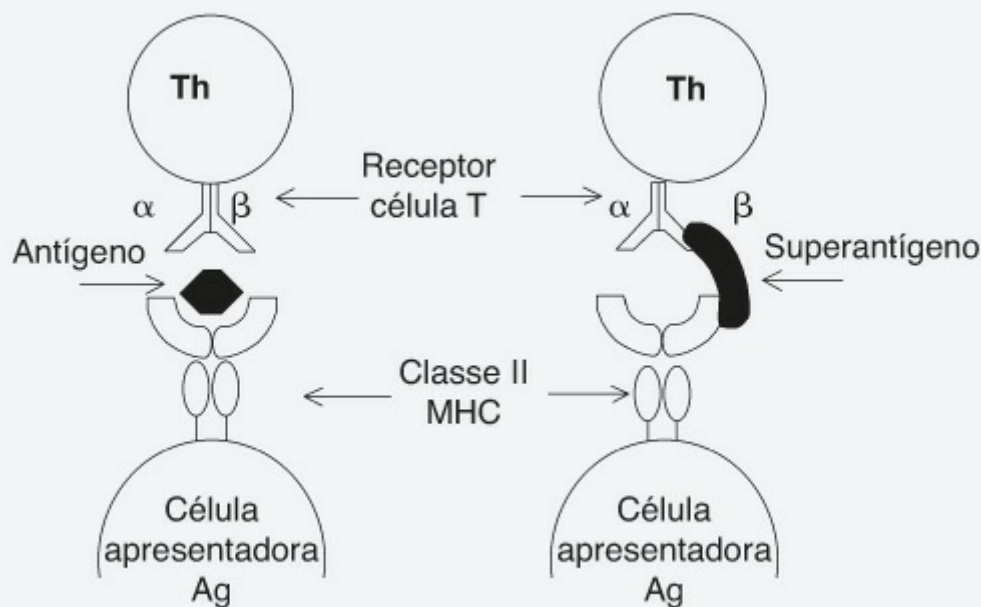
*Epitope spreading*, ou expansão de epítipos, é o fenômeno no qual linfócitos T ou B passam a

reconhecer epítomos endógenos diferentes e, em geral, não relacionados com aqueles que induziram a doença. Dessa maneira, ocorre migração do alvo dos autoanticorpos que se estenderiam para outros epítomos na mesma proteína (intramolecular) ou em proteínas diversas (intermolecular); é uma diversidade na atividade da resposta imune.

Por *superantígenos* entende-se um grupo de proteínas (exotoxinas) produzidas, sobretudo, por várias bactérias (*Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma* etc.) e até por vírus. Ao contrário dos antígenos normais, não necessitam obrigatoriamente de células apresentadoras de antígenos para serem capazes de ativar células T, sendo capazes de ativá-las de maneira inespecífica. Superantígenos são potentes ativadores policlonais de células T (Quadro 2.1). A patogenia de algumas doenças está intimamente relacionada com superantígenos (dermatite atópica, síndrome do choque tóxico, escarlatina, psoríase gutata, doença de Kawasaki etc.). Recentemente, verificou-se a capacidade de ativação também de forma policlonal, por meio da ligação com as regiões de VH3 ou VH4 das imunoglobulinas de superfície dos linfócitos B.

#### Quadro 2.1

Ativação das células T na presença de antígeno (peptídeo) e de superantígeno.



O peptídeo antigênico liga-se na depressão antigênica da molécula de MHC II e ativa células T por meio de seus receptores. Já o superantígeno liga-se com a molécula de MHC II por fora da depressão antigênica e com determinadas cadeias  $\beta$  do receptor de célula T, levando à ativação policlonal dos linfócitos T. Th = linfócitos T auxiliares; Ag = antígenos.

Para que o organismo se sensibilize imunologicamente é necessário um contato prévio com o antígeno e um período mínimo de latência de dias (para antígenos com grande capacidade de sensibilização), a partir do qual ocorre, a cada nova exposição, uma resposta imunológica; isso acontece graças à memória celular, que possibilita o seu reconhecimento, e é antígeno-específica.

A explicação recente desse reconhecimento é decorrente da *teoria clonal de Burnet*, pois, desde o nascimento, um ser tem linfócitos com receptores para cada espécie de antígeno, que, ao penetrar no organismo, liga-se à superfície da célula de Langerhans ou do macrófago (*células*

*apresentadoras de antígenos* – APC), na qual é interiorizado, processado, exteriorizado e apresentado como peptídeo antigênico, o que possibilita a ativação do linfócito T mais adequado. Esta ativação pode ocorrer no local, em menor escala, ou por meio da migração, por via linfática, das células de Langerhans, dos macrófagos e dos linfócitos T já sensibilizados para o linfonodo regional, podendo ser processada de duas maneiras:

- proliferação, que compreende as divisões celulares sucessivas no sentido da produção de células com as mesmas características imunológicas
- diferenciação, isto é, o citoplasma, que era mínimo no linfócito inativo, torna-se exuberante, graças à elaboração de um abundante retículo endoplasmático, em conjunto com certas alterações nucleares (imunoblasto).

Essa diferenciação corresponde à transformação blástica e ocorre na zona paracortical do linfonodo. Alguns desses linfócitos tornam-se linfócitos efetores e migram, via corrente sanguínea, para os locais que contêm o antígeno. As células T ativadas passam a apresentar uma proteína de superfície denominada *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA) que, por sua vez, participa do processo de localização das células na busca do antígeno-alvo. Moléculas de adesão como VLA-4 e ICAM-1 atuam como moléculas sinalizadoras que atraem os leucócitos para o local em que se encontra o antígeno. Pequenos linfócitos permanecem nos linfonodos, tornando-se células de memória. Os linfócitos T sensibilizados, ou seja, aqueles que sofreram transformações blásticas, elaboram citocinas que induzem a resposta inflamatória. É digno de nota que, no processo inflamatório, apenas 2% dos linfócitos estão sensibilizados; as demais células foram recrutadas através das citocinas e não interagem de maneira específica com o antígeno. Há também a participação, nas dermatoses imunoinflamatórias (como a dermatite atópica), de células epidérmicas dendríticas inflamatórias (IDEC – *inflammatory dendritic epidermal cells*), de linhagem monocitária, que promovem e perpetuam esse quadro inflamatório.

O mecanismo descrito corresponde ao da hipersensibilidade retardada, cujo melhor exemplo na prática dermatológica é o eczema de contato (dermatite alérgica de contato), em função de sua frequência.

Segundo os conceitos atuais, a resposta imune é mediada pelos linfócitos T (imunidade celular) e B (imunidade humoral), que interagem em diversos níveis, visando à proteção do organismo. Esses linfócitos reconhecem os antígenos por meio de receptores específicos em suas membranas que atuam em sincronia com os antígenos de histocompatibilidade.

## ► **Imunidade celular**

É representada pelas células descritas a seguir.

### ■ **Linfócitos T**

São timodependentes; originam-se na medula óssea e migram para o timo, no qual ocorre a

elaboração de substâncias hormônio-símiles (timosina, timopoetina etc.) que, ao agir sobre os linfócitos, os tornam imunocompetentes.

Existem várias subpopulações de linfócitos atuando de maneira distinta e reconhecidas por suas diferentes moléculas de superfície, que são de natureza proteica. Os antígenos CD (*cluster of differentiation*) são reconhecidos por anticorpos monoclonais e designados por números.

A porcentagem de linfócitos T (CD3<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) e supressor (CD8<sup>+</sup>) é de aproximadamente 1 a 3 e está alterada ou mesmo invertida na AIDS e até em doenças autoimunes.

Os linfócitos atuam sobretudo por intermédio de citocinas, que são moléculas de peso molecular entre 12.000 e 80.000 kDa, encarregadas de manter a homeostase, quer produzindo inflamação, quer destruindo células tumorais (ver item *Citocinas e quimiocinas*, adiante).

## **Linfócitos T auxiliares**

Os linfócitos T auxiliares (*helper*, Th, CD4<sup>+</sup>) interagem com os linfócitos B, estimulando a produção de anticorpos (imunoglobulinas), e induzem linfócitos citotóxicos a destruir células infectadas por vírus e enxertos alogênicos. Quando estimulados por antígenos, liberam citocinas, que atraem e ativam outras células inflamatórias. Os Th são subdivididos em Th1 (CMI, imunidade mediada por células) e Th2 (associado à imunidade humoral e à modulação da resposta imune mediada por células), em função das diferentes citocinas por eles produzidas. Originam-se de células primordiais (*naive T cells*), atualmente denominadas Th0. Recentemente foram descritas as células Th17, que participam de processos imunoinflamatórios de natureza neutrofílica (Quadro 2.2).

<b>Quadro 2.2</b>	Subpopulações de células Th (helper).
Th1	IFN- $\gamma$ TNF- $\beta$ IL-12 IL-18 IL-21
Th2	IL-4 IL-5 IL-13
Th1 e Th2	TNF- $\alpha$ GM-CSF IL-2 IL-3 IL-10
Treg (CD4 <sup>+</sup> e CD25 <sup>+</sup> )	IL-10 TGF- $\beta$

## **Linfócitos T de hipersensibilidade tardia**

Constituem um subgrupo do Th com função de memória e que, ao reconhecerem o antígeno que

previamente os sensibilizou, atraem macrófagos (células apresentadoras de antígenos) e outras células inflamatórias por meio de citocinas.

## **Linfócitos T supressores**

Os linfócitos T supressores (supressor, CD8<sup>+</sup>) têm a capacidade de suprimir e até mesmo antagonizar a atividade imunológica de células B ou T. Inibem a síntese das várias imunoglobulinas.

## **Linfócitos T citotóxicos**

Os linfócitos T citotóxicos (*natural killer*, células NK/CD56 e CD16) são capazes de destruir enxertos alogênicos e células infectadas por vírus via antígenos da classe MHC I (*major histocompatibility complex I*) (ver item *Imunogenética*, mais adiante).

Os receptores de linfócitos (*T cell receptors*, TCR) são heterodímeros constituídos por duas cadeias de glicoproteínas unidas por pontes sulfidrílicas. Cada uma delas é formada por duas regiões extracelulares aminoterminais variáveis (que conferem a especificidade contra os antígenos e são recombináveis – variáveis –, possibilitando, portanto, todas as possibilidades em termos de especificidade) e duas regiões carboxiterminais constantes. Há dois tipos de receptores: um formado por duas subunidades com cadeias alfa e beta (TCR-2), expressas nos linfócitos CD4 e CD8; e outro formado por cadeias gama e delta (TCR-1), expressas pela maioria dos linfócitos circulantes CD3<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> com atividade citotóxica.

É possível, portanto, afirmar que a principal função do sistema imunológico é defender o organismo *self* do *nonsel*. Esse sofisticado sistema de defesa biológico é operado principalmente pelos linfócitos T. As células T citotóxicas são operacionais na eliminação de patógenos intracelulares (vírus, micobactérias e fungos). As células B são responsáveis pela proteção contra os patógenos extracelulares, incluindo as principais bactérias, por meio da síntese das diferentes imunoglobulinas, principalmente da IgG. As células *natural killer* são componentes importantes da imunidade inata (*innate immunity*). As células dendríticas iniciam a resposta imune por meio da apresentação dos antígenos estranhos para as células T. Os componentes dessa complexa rede de células T, B, dendríticas e *natural killer* interagem constantemente e constituem a principal defesa da integridade biológica do hospedeiro. A falha de qualquer componente dessa rede imunológica integrada compromete a integridade da homeostase imunológica e, conseqüentemente, debilita a capacidade de expressar as necessárias reações imunológicas protetoras. A manutenção dessa memória imunológica é realizada pelos diferentes mecanismos de recombinação genética. O sistema imune é, portanto, versátil, adaptável e sofisticado, apresentando características únicas e extremamente diferenciadas.

## ■ **Células fagocitárias**

Incluem os macrófagos, os monócitos, as células dendríticas e os neutrófilos. Essas células

fagocitam microrganismos patogênicos e utilizam vacúolos citoplasmáticos contendo óxido nítrico, superóxidos e enzimas proteolíticas para destruírem esses elementos estranhos. As células fagocitárias, que fazem parte do sistema imunológico inato e de adaptação, apresentam receptores tanto Fc quanto do sistema do complemento, o que torna esse processo destrutivo bastante eficaz.

O macrófago é uma célula importante no mecanismo imunológico, porém os seus mecanismos intrínsecos não são de todo conhecidos. O macrófago, ao contrário dos linfócitos, não tem especificidade imunológica nem memória previamente definida; é, entretanto, uma célula que também elabora produtos importantes, como o RNA-mensageiro e vários fatores imunorreguladores, além de apresentar receptores de superfície para a porção Fc das imunoglobulinas G, E (FC $\epsilon$ RII, de baixa afinidade) e do terceiro componente do complemento (C $_3$ ).

Os macrófagos também sintetizam leucotrienos, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e lipoxinas, contribuindo para o estabelecimento de diversos processos imunoinflamatórios. As interações ligantes são primordiais nos processos de apresentação antigênica. As células fagocíticas também estão ativamente envolvidas na patogênese das várias manifestações alérgicas cutâneas.

## ▪ Células de Langerhans

Têm origem na medula óssea e apresentam características imunológicas semelhantes às dos macrófagos, só que de localização predominantemente epidérmica (células APC residentes). Apresentam, como os macrófagos, receptores de superfície para a fração Fc da imunoglobulina E, FC $\epsilon$ RII, do terceiro componente do complemento (C $_3$ ) e Ia antígenos (MHC II), geneticamente determinados por genes localizados próximo ao *locus* D, e, no rato, em uma região do cromossomo chamado I. As células de Langerhans desempenham um papel importante em vários processos patológicos (micose fungoide, histiocitoses, eczema de contato etc.), são vitais para a imunovigilância cutânea e participam também dos processos imunopatológicos na dermatite atópica e na dermatite alérgica de contato.

## ► Imunidade humoral

### ▪ Linfócitos B

A célula fundamental é o linfócito B, que, nas aves, origina-se na bursa de Fabricius (daí o B) e, no homem, na medula óssea e, provavelmente, nas amígdalas (anel de Waldeyer), nas placas de Peyer e no apêndice. Esses linfócitos B da medula migram para os órgãos linfoides periféricos (gânglios linfáticos), nos quais completam a sua maturação. Normalmente, esses linfócitos B são encontrados no sangue, nas áreas cortical e medular dos gânglios linfáticos, e nos folículos esplênicos.

Os linfócitos B, células imunocompetentes, mesmo antes da estimulação antigênica específica, são facilmente reconhecidos por apresentarem as imunoglobulinas D e M em sua superfície. Após



exposição ao antígeno, certo número de células B sofre proliferação clonal e diferenciação (transformação blástica), adquirindo, então, as características do plasmócito, que tem retículo plasmático muito desenvolvido ao lado de numerosos ribossomos, produzindo as imunoglobulinas específicas, voltadas contra o antígeno estimulador, que pode ser um alérgeno.

Para que haja produção máxima de anticorpos, deve haver interação entre o macrófago, a célula de Langerhans e os linfócitos T e B, o que ocorre por intermédio da subpopulação T *helper*, enquanto a subpopulação T supressora tende a limitar tal processo. A perda do equilíbrio entre essas subpopulações é a origem de inúmeras doenças. Alguns antígenos, no entanto, são capazes de induzir a transformação blástica dos linfócitos T sem a necessidade dessa interação. São os denominados superantígenos, e um exemplo típico são as exotoxinas do *Staphylococcus aureus*, capazes de promover e estimular a síntese de IgE específica, contribuindo para a imunopatogênese da dermatite atópica.

Os anticorpos produzidos pelos linfócitos B são as imunoglobulinas, que se agrupam em cinco classes: IgG (IgG1, 2, 3, 4), IgA (IgA1, 2), IgM, IgD e IgE.

As imunoglobulinas são constituídas por quatro grupos peptídicos, sendo dois de cadeias pesadas, com peso molecular (PM) de 50.000 kDa, e dois de cadeias leves, com PM de 25.000 kDa; as cadeias pesadas diferem de acordo com a classe das imunoglobulinas (G, A, M, D, E) ligadas entre si por pontes de bissulfeto, e apresentam dois fragmentos Fab (*ab = antigen binding*, variáveis) e um Fc, que viabiliza fixação à superfície de certas células (receptores celulares). As cadeias leves podem ser do tipo  $\kappa$  (kappa) e do tipo  $\lambda$  (lambda).

A IgG está presente predominantemente no plasma e no transudato intersticial, representando cerca de 75% das imunoglobulinas do soro e a maioria dos anticorpos, sobretudo antibacterianos. A IgG é a de menor PM (150.000 kDa) e, por isso, capaz de atravessar a placenta, sendo, portanto, responsável pela imunidade transferida passivamente ao recém-nato; é capaz de fixar o complemento, e sua concentração no soro é de 5 a 12 mg/dL. Inúmeros anticorpos pertencem às IgG: antivirais, antitoxinas, hemoaglutininas e antimicrobianos. Há quatro subclasses de IgG; as IgG1 e IgG3 fixam-se aos macrófagos e exercem ação citotóxica.

As IgA são os anticorpos que predominam na saliva; nas secreções intestinal, broncopulmonar e geniturinária; na lágrima e no colostro; existindo, ainda, em pequena quantidade no soro (2 mg/dL); têm função de defesa nas superfícies das mucosas, com PM maior que a IgG (400.000 kDa); não fixam complemento pela via clássica, mas podem fixá-lo pela via alternada; não atravessam a barreira placentária e nem se fixam em macrófagos e mastócitos. A IgA pode ser encontrada nas apresentações monomérica e polimérica. A forma polimérica mais prevalente é a dimérica, que contém a cadeia J unindo as duas subunidades. A forma dimérica contém um componente secretório encontrado nas secreções exócrinas, o que indica a sua origem mucosa, diferentemente da monomérica.

As IgM são anticorpos que surgem sobretudo ao início da resposta imune, e representam as

crioglobulinas, o fator reumatoide e os inúmeros anticorpos antibactérias e do sistema ABO. São os anticorpos de maior PM (900.000 kDa) e encontram-se no sangue na concentração de 1,2 mg/mL; fixam o complemento, porém não se fixam em macrófagos e mastócitos.

As IgD são infrequentes e foram descobertas no mieloma múltiplo específico; é discutível se representam alguns anticorpos anti-insulina, antipenicilina, e autoanticorpos; têm PM de 185.000 kDa e sua concentração sérica é de 0,03 mg/mL. Constituem a imunoglobulina mais encontrada na superfície do linfócito B.

As IgE são os anticorpos reagínicos que se encontram na atopia e participam da anafilaxia; provocam reações alérgicas imediatas (nas quais ocorre a clássica liberação de histamina), fixam-se aos mastócitos e basófilos (receptores de alta afinidade, FCεRI), às células dendríticas, aos linfócitos B e eosinófilos (receptores de baixa afinidade, FCεRII); têm PM de 200.000 kDa e sua concentração sérica é insignificante (0,00004 mg/mL). As IgE estão acentuadamente elevadas nos parasitoses por helmintos, porém não naquelas por protozoários, e também aumentadas nos processos alérgicos. A hiperimunoglobulinemia E é típica da dermatite atópica, que está frequentemente associada à hipereosinofilia sanguínea, refletindo um excesso de atividade Th2, por meio da maior liberação de IL-4, IL-5 e IL-13.

As células B podem mudar a sua programação de síntese das imunoglobulinas por meio de várias citocinas (*isotype switching*). IL-10 induz *switching* para IgG1 e IgG3; IL-4 e IL-13 promovem *switching* para IgE; TGF-β causa *switching* para IgA; IFN-γ promove *switching* para IgG2.

## ▪ Null cells

*Null cells (non-B, non-T cells)* são leucócitos com propriedades tanto de linfócitos quanto de células monocíticas. Representam a terceira linhagem de células linfoides. Originam-se da medula óssea sob a influência de IL-2 e IL-15. A maioria contém receptores para Fc IgG. Nessa subpopulação, são encontradas as NK e K.

## Células NK

As células NK (*natural killer*) são linfócitos com grânulos citoplasmáticos grandes e que têm capacidade de destruir células tumorais ou infectadas por vírus, sem estarem previamente sensibilizados com anticorpo.

## Células K

As células K (*killer*) são células como TC, NK ou monócitos cuja função é destruir células previamente sensibilizadas por anticorpo, ou seja, ligam-se a este e destroem o alvo.

As células *killer* participam ativamente da citotoxicidade mediada por células dependente dos anticorpos (ADCC), presente nas ações de defesa imunológica antivirais e antitumorais.

# ► Citocinas e quimiocinas

São proteínas associadas ao crescimento, à diferenciação e às funções ativadoras, responsáveis pelas respostas imunes, pelo tráfego e pela organização celular presentes nas estruturas que integram o sistema imunológico.

As *citocinas* (Quadro 2.3) são pequenas moléculas, de natureza proteica, como já mencionado, secretadas por células como linfócitos, macrófagos, queratinócitos, plaquetas etc. As *linfocinas* são as citocinas produzidas pelos linfócitos que regulam a atividade imunológica de outras células com receptores específicos na membrana citoplasmática, embora, ocasionalmente, possam ser compartilhadas por mais de um tipo de citocina. Durante a inflamação, ocorre uma interação complexa entre elas, cujos efeitos variam em função da natureza, intensidade e duração do processo. As citocinas costumam ter ações sobrepostas e podem agir sinérgica ou antagonicamente; uma determinada citocina pode atuar em diferentes células. São exemplos de citocinas as interleucinas, que podem ser classificadas em bem mais de 40 tipos; interferons (alfa, beta, gama), fatores estimulantes de colônia para granulócitos, macrófagos, plaquetas etc.; fatores de crescimento (epidérmico, fibroblástico, plaquetário etc.); e fatores de necrose tumoral (TNF- $\alpha$  e  $\beta$ ). As citocinas são produzidas em resposta a uma agressão imune e a sua atuação-resposta pode ser citotóxica, humoral, celular, alérgica ou, ainda, uma resposta em cascata sinérgica. As funções das citocinas podem variar de acordo com as suas fontes celulares, alvos direcionados e fases específicas das respostas imunes presentes. Consequentemente, as mesmas citocinas podem apresentar tanto potenciais pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios. As citocinas podem ter origem mononuclear fagocítica ou linfocítica T; ação imunológica citotóxica (antiviral e antitumoral), humoral, celular e alérgica. Podem, entretanto, ser imunossupressoras.

## Quadro 2.3

### Citocinas.

#### I. Citocinas pró-hematopoiéticas

- GM-CSF
- G-CSF
- M-CSF
- Eritropoetina
- Trombopoetina
- C-KIT ligante
- FLt-3
- IL-3
- IL-7

#### II. Citocinas pró-inflamatórias

- IL-1
- TNF- $\alpha$
- IL-6
- IFN- $\alpha$
- IFN- $\gamma$
- Quimiocinas: IL-8, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$

### III. Citocinas imunorregulatórias

IL-2  
IL-4  
IL-5  
IL-9  
IL-10  
IL-12  
IL-13  
IL-15  
IL-16  
IL-17  
IL-18  
IFN- $\gamma$   
TGF- $\beta$

As *quimiocinas* são moléculas de pequeno peso molecular (8 a 15 kDa) que são agrupadas em famílias e induzem a quimiotaxia de neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos, fibroblastos e queratinócitos. Há mais de 47 quimiocinas e 18 receptores de quimiocinas já identificados. Elas participam ativamente dos quadros imunoinflamatórios e dos processos de cicatrização subsequentes. São igualmente importantes na manutenção da homeostasia imune e da imunovigilância. Elas contribuem significativamente para o estabelecimento da inflamação alérgica. Exemplos são a eotaxina e o RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*), que são fatores quimiotáticos para os eosinófilos.

Vai muito além do objetivo deste compêndio discutir as citocinas individualmente, de maneira que para melhor situar o leitor e demonstrar a magnitude dessas interações, será abordado especificamente o TNF- $\alpha$ , atualmente muito discutido na dermatologia.

#### ■ TNF- $\alpha$

O TNF- $\alpha$  é sintetizado a partir de queratinócitos, fagócitos epidérmicos, mastócitos, células NK e linfócitos T ativados nos locais de inflamação. Trata-se de polipeptídeo de 17 kDa, composto por 150 aminoácidos, capaz de induzir a necrose hemorrágica em células tumorais, o que justifica sua designação. Entre as suas ações, podem ser citadas: sobre fibroblastos (induzindo a proliferação e produção de prostaglandinas e collagenases); sobre macrófagos (amplia a produção de citocinas e a citotoxicidade antibacteriana); sobre células endoteliais (ativando a coagulação e o plasminogênio); e sobre granulócitos, neutrófilos e eosinófilos (aumentando a quimiotaxia, aderência e fagocitose). Nos vasos, exerce uma função essencial: estimula a expressão das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina na superfície de células endoteliais, fator fundamental para atrair leucócitos circulantes para os locais em que está ocorrendo a inflamação.

Os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos são os principais indutores de TNF por meio de TLR2 e TLR4 (*toll-like receptors*), que estão associados à imunidade inata. Em relação às ações gerais sobre o organismo, o TNF- $\alpha$  produz febre, caquexia e choque, sendo considerado o principal mediador no choque endógeno provocado por endotoxinas bacterianas. Promove a transudação -

vascular e tem efeito inotrópico negativo, principalmente na vigência do choque séptico. É liberado nas infecções crônicas e no câncer. A talidomida, os corticoides e a pentoxifilina antagonizam a produção de TNF- $\alpha$ . Já existem antagonistas específicos do TNF- $\alpha$ , como o etanercepte, o infliximabe e o adalimumabe (Capítulo 87).

## ▪ Toll-like receptors

Os *toll-like receptors* (TLR) compõem uma família de receptores transmembrânicos caracterizados por um domínio extracelular rico em leucina e os citoplasmáticos semelhantes ao receptor da interleucina-1, sendo relacionados com a imunidade inata. Estão presentes em células sanguíneas como monócitos, macrófagos, granulócitos, assim como na pele e no epitélio respiratório; são proteínas transmembrana cujo domínio extracelular é rico em leucina, enquanto o domínio intracelular apresenta homologia com o intracitoplasmático de IL-1.

Funcionalmente, os TLR têm a capacidade de reconhecer grupos moleculares comuns a classes de patógenos e, assim, de gerar uma sequência de citocinas a ser produzida pela célula apresentadora de antígeno, determinando o padrão de resposta em Th1 ou Th2.

Atualmente, são conhecidos 10 tipos de TLR e seus respectivos ligantes microbianos. Cinco deles têm sua codificação proteica localizada no cromossomo 4. Apresentam ligantes endógenos, como proteína do choque térmico e fibronectina, e exógenos como peptidoglicanos de bactérias Gram-positivas, fosfatidilinositol das micobactérias, imiquimode, entre outros.

## ► Moléculas de adesão celular

As moléculas de adesão celular (*cellular adhesion molecules* – CAMS) são glicoproteínas de superfície expressas em numerosas células, cuja principal função, como já visto, é promover a interação e a adesão entre células e entre células e matriz. Atualmente, as CAMS são classificadas em famílias: selectinas, integrinas e superfamília de imunoglobulinas. Há outras moléculas de adesão identificadas, porém cujo papel na inflamação alérgica ainda não foi determinado. A melhor compreensão da função das moléculas de adesão pode futuramente levar a novas estratégias imunoterapêuticas dos variados processos inflamatórios existentes (Quadros 2.4 e 2.5).

**Quadro 2.4**

Algumas CAMS importantes para a pele.

Família	Natureza	Exemplo	Local
Caderinas	Glicoproteína dependente de Ca <sup>++</sup>	Desmogleína	Desmossomo na epiderme
Superfamília das imunoglobulinas	Numerosas moléculas semelhantes a imunoglobulinas	Molécula de adesão intercelular (ICAM-1) Antígeno de diferenciação 2 (CD2) Molécula 1 de adesão de células vasculares (VCAM-1)	Células endoteliais, queratinócitos, células de Langerhans Linfócitos T, algumas células NK Célula endotelial
Integrinas	Proteína de superfície com duas ligações	Antígeno 1 de função	Linfócito T

	covalentes nas cadeias $\alpha$ e $\beta$	leucocitária (LFA-1) Antígeno 1 de ativação macrofágica (Mac-1)	Macrófago, monócito, granulócito
Selectinas	Moléculas com região lecitina-símile que liga carboidrato	Selectina E (antiga ELAM1)	Célula endotelial

### Quadro 2.5

#### Moléculas de adesão.

Famílias	Receptores	Ligantes
Selectinas	E-selectina L-selectina P-selectina	Glicoproteínas sialilatadas e glicolipídios Tetrassacarídeos Glicoproteínas fucosiladas
Integrinas	VLA-4, $\beta 1\alpha 4$ LFA-1, $\beta 2\alpha 1$ Mac-1, $\beta 2\alpha M$	VCAM-1, fibronectina ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 ICAM-1, fibrinogênio, C3bi
Imunoglobinas-símile	ICAM-1 ICAM-2 VCAM-1 MAdCAM-1 PECAM-1	LFA-1, Mac-1 LFA-1 VLA-4 L-selectina PECAM-1

## ► Sistema complemento

Há muito é conhecido como elemento básico para a citólise imunológica. Na realidade, é um conjunto complexo de proteínas plasmáticas que interagem entre si, sempre em determinada sequência (reação em cascata) que induz e influencia reações imunológicas (lise celular, fagocitose, liberação de substâncias etc.). Tem ação importante na reação imunológica tipo III (imunocomplexos), porém não participa na reação tipo IV (hipersensibilidade retardada). O sistema do complemento compreende um total de 25 proteínas e a ativação proteolítica sequencial ocorre por meio das proteinases e da sua consequente ação sobre os precursores (zimogênios).

A ativação do complemento pode ocorrer de acordo com o estímulo desencadeante ou por meio da via clássica, na qual todos os componentes participam ( $C_9$ ) ou, ainda, pela via alternada em que não ocorre a participação de  $C_2$  e  $C_4$ . O resultado final é o mesmo: lise celular. Os complexos Ag-Ac ativam a cascata clássica do complemento. A cascata alternativa ocorre sem a participação de anticorpos.

Estados de hipocomplementemia podem ser decorrentes de sua utilização excessiva em doenças nas quais ocorrem reações tipo III (lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite pós-estreptocócica, entre outras); há, ainda, doenças geneticamente herdadas, em que ocorrem deficiências seletivas de determinado componente, sendo o angioedema hereditário, antigamente denominado angioneurótico, o exemplo mais comum (deficiência quantitativa e/ou funcional do inibidor de  $C_1$  esterase), ou raramente em certas doenças adquiridas (doenças linfoproliferativas e o câncer). O lúpus eritematoso sistêmico também é outro exemplo de doença desencadeada por

deficiência, inclusive de vários dos diferentes componentes do complemento, levando à ativação de  $C_3$ .

## ► Mecanismos imunopatológicos

A saúde depende, em parte, do bom funcionamento do sistema imunológico, de maneira que se ele estiver alterado, quer no sentido hiper, quer no sentido hipo, surgem várias doenças, algumas com predominância de manifestações dermatológicas. As doenças ocorrem, em sua maioria, pelo aumento, pela diminuição ou pela disfunção mais ampla na síntese de proteínas.

As condições incluídas sob a designação de alergia (Pirquet) referem-se às alterações imunológicas específicas no sentido da hiperatividade humoral e/ou celular. No entanto, quando o sistema imune está hipofuncionante, há tendência ao desenvolvimento de diversas infecções, oportunistas ou não, neoplasias malignas etc. Vale lembrar aqui o conceito de tolerância, que é a perda da resposta imuno específica a um antígeno em função de repetidas exposições ao mesmo. É de grande valor, pois tem aplicação prática no tratamento de diversas condições alérgicas (imunotolerância e imunoterapia).

Os mecanismos das reações imunológicas que levam às doenças são complexos; entretanto, podem ser sintetizados em quatro tipos fundamentais: I, II, III e IV, sendo os três primeiros relacionados com a imunidade humoral, e o último, com a imunidade celular. Esta classificação clássica de Gell-Coombs pode, na verdade, ser estendida, uma vez que combinações entre essas reações são ocasionalmente observadas (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity* e hipersensibilidade cutânea basofílica) (Quadro 2.6).

### Quadro 2.6

#### Mecanismos das reações imunológicas.

Reações mediadas por anticorpos (ativação/inibição)

Reações citotóxicas ou citolíticas

Reações por imunocomplexos

Reações alérgicas

Reações citotóxicas mediadas por células T

Reações de hipersensibilidade tardia

Reações granulomatosas

## ■ Resposta tipo I | Imediata

Este mecanismo refere-se à anafilaxia e depende de anticorpos da classe IgE (reaginas) que estão aderidos, por meio da fração Fc, aos receptores de alta afinidade (FC $\epsilon$ RI) na membrana dos mastócitos (tecidos) e basófilos (sangue). O antígeno (alérgeno), ao penetrar, liga-se à imunoglobulina E, promovendo a desgranulação dessas células, com a consequente liberação de inúmeras substâncias vasoativas, de histamina, bradicinina e da antiga SRS-A (*slow reacting*

*substance of anaphylaxis*), hoje identificada como o conjunto de vários leucotrienos, fator quimiotático para eosinófilos e neutrófilos, fator de ativação plaquetária, triptase, quimase, carboxipeptidase e as prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>). É um mecanismo imediato que pode, por vezes, ser desencadeado em poucos segundos ou minutos, quando aparece, então, a sintomatologia anafilática, potencialmente fatal.

A histamina tem capacidade de contrair as fibras musculares lisas dos brônquios, do intestino e dos esfíncteres pré-capilares, além de causar vasodilatação e aumentar a permeabilidade capilar; é esse o mecanismo que leva à instalação de vasodilatação capilar cutânea e das mucosas (urticária, angioedema, rinoconjuntivite alérgica), de espasmos da musculatura lisa brônquica (asma alérgica, hiper-responsividade brônquica) e intestinal (cólicas). A bradicinina tem efeitos semelhantes aos da histamina, porém sua ação é mais lenta. Os leucotrienos, provenientes da ação da 5-lipo-oxigenase sobre o ácido araquidônico (AA), originam intensa contração da musculatura lisa brônquica, causam vasodilatação, aumentam a permeabilidade capilar, são quimiotáticos para os eosinófilos e neutrófilos, e não são bloqueados pelos anti-histamínicos; há inibidores de sua síntese e antagonistas ao nível dos seus receptores cisteínicos (montelucaste é um exemplo deste tipo de medicamento). O AA é produto da ação da fosfolipase A<sub>2</sub> sobre os fosfolipídios da membrana celular. As prostaglandinas, dependendo do tipo, promovem vasodilatação ou vasoconstrição, contração (PGF) ou relaxamento (PGE) das fibras musculares; as prostaglandinas podem participar no mecanismo da anafilaxia, porém não são bloqueadas pelos anti-histamínicos, mas sim pelo ácido acetilsalicílico e por outros anti-inflamatórios clássicos inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX1). A serotonina intervém na anafilaxia experimental em animais (murinos), porém todos os indícios sugerem que ela não atua na anafilaxia humana. Dentre as doenças incluídas no tipo I, são encontradas: eczema atópico (dermatite atópica), asma, rinite e conjuntivite alérgicas, e alguns casos de urticária e angioedema, rinosinusite alérgica, reações anafiláticas, inclusive o choque anafilático decorrente de picadas de insetos (venenos da classe Himenoptera), alimentos e fármacos (penicilinas, cefalosporinas etc.).

As reações anafilactoides (contrastos radiológicos iodados, curares, polimixina B, entre outros) não são mediadas por IgE, embora também ocorra a desgranulação mastocitária/basofílica, porém não IgE-específica, com conseqüente liberação dos usuais mediadores de anafilaxia.

Na anafilaxia idiopática, os mecanismos imunológicos ainda não são conhecidos, mas provavelmente são dependentes das células T, e respondem bem à corticoterapia (cerca de 6 semanas). A anafilaxia idiopática é a única que pode ser “curada” com a corticoterapia (remissão em mais de 80% dos casos).

## ■ Resposta tipo II | Citotóxica ou citolítica

Nesse tipo de reação imunológica, tem-se o determinante antigênico ligado, na maioria das vezes, à superfície celular, e o anticorpo livre circulante é da classe IgG ou IgM. Após a sua união



(antígeno-anticorpo), ocorre a destruição da célula-alvo; na dependência desta, surgem as manifestações próprias de determinada doença. Além das incompatibilidades sanguíneas incluídas nesse tipo reacional (o antígeno situa-se na membrana das hemácias), é possível catalogar as seguintes doenças: pênfigos e penfigoide, reações a substâncias que aderem às paredes celulares de hemácias (anemias hemolíticas), leucócitos (leucopenias adquiridas) e plaquetas (púrpuras trombocitopênicas), síndrome de Goodpasture (anticorpo antimembrana basal renal e pulmonar), doença de Graves, certos aspectos das doenças de autoagressão, certos eritemas paraneoplásicos, e outros. Medicamentos como penicilinas causam anemia hemolítica e, como a quinidina, induzem púrpura trombocitopênica por intermédio da clássica reação citolítica tipo II.

## ■ Resposta tipo III | Imunocomplexos

Após o acoplamento antígeno-anticorpo, forma-se um complexo imune que, para ser patogênico, necessita, primeiro, alojar-se na parede do vaso ou no tecido. Ele pode ser formado localmente, quando então já está estrategicamente situado, ou, com mais frequência, no sangue, quando então é circulante e ainda precisa ser depositado; é interessante ressaltar que os imunocomplexos circulantes não têm relação imunológica com os órgãos e locais em que eventualmente se assentam, sendo sua localização dependente sobretudo do seu tamanho. Os complexos imunes, após se depositarem, ativam o complemento, com conseqüente formação de potentes mediadores da inflamação, resultando, então, na destruição tecidual local. Complexos imunes grandes, insolúveis e, por isso, facilmente removidos da circulação pelo SRE (sistema reticuloendotelial) de localização hepatoesplênica, e são formados quando há uma concentração ótima de antígeno-anticorpo ou ainda quando há ou excesso, mesmo que discreto, de anticorpo. Complexos formados quando há grande excesso de antígeno, ou mesmo moderado excesso, são de tamanho pequeno, solúveis e de difícil remoção pelo SRE. Há dois tipos básicos de mecanismos imunes por imunocomplexos:

- o fenômeno de Arthus decorre da formação de antígeno-anticorpo, quando há excesso de anticorpo no local em que o antígeno foi injetado em um indivíduo já previamente sensibilizado. Esses complexos Ag-Ac precipitam na parede dos vasos; ao serem precipitados, acoplam-se ao complemento; participam também o sistema de cininas plasmáticas e a ativação das plaquetas com liberação de aminas vasoativas. Histopatologicamente, observa-se uma vasculite leucocitoclásica com infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos; esse processo pode ocorrer na pele (testes intradérmicos) ou em qualquer outro órgão (alveolites hiperérgicas por antígenos inaláveis). O fenômeno de Arthus na pele caracteriza-se por reação inflamatória com eritema, edema e até mesmo necrose, ocorrendo de 4 a 8 h após a inoculação do antígeno, acompanhado do substrato histopatológico já descrito; esse fato ocorre, por exemplo, no teste intradérmico com o ácido peniciloico ou com antígenos proteicos em indivíduos previamente sensibilizados
- de outra feita, o excesso é de antígeno circulante, e não de anticorpo como no fenômeno de Arthus; na circulação, os complexos Ag-Ac são insolúveis, no entanto, quando há antígenos em

excesso, tornam-se solúveis, sendo mais difícil e demorada a fagocitose pelo SRE, com conseqüente deposição desses complexos na parede dos capilares de glomérulos renais, pele, articulações, endocárdio etc., causando inúmeras manifestações clínicas, como urticária, eritemas polimorfo e nodoso, exantemas das doenças infecciosas agudas, vasculite cutânea, púrpura de Henoch-Schönlein, doenças autoimunes (lúpus eritematoso, poliarterite nodosa) e outros.

Outro aspecto interessante e até histórico é o da doença do soro, observada em pessoas nas quais se injetava soro antidiftérico ou antitetânico; o soro do cavalo, sendo heterólogo, provoca no homem a formação de anticorpos específicos contra o mesmo; esses anticorpos podem ser IgG e IgM (formadores de imunocomplexos), mas também IgE, originando fenômenos anafiláticos. A doença do soro pode exibir uma associação de reações dos tipos I e III, podendo, no entanto, haver predominância de uma sobre a outra.

A doença do soro pode ser primária ou secundária: na primeira, o ser é virgem e recebe a primeira inoculação do antígeno (soro, penicilina e outros), formando-se, então, anticorpos que, ao fim de 8 a 12 dias, estão em concentração capaz de acoplar-se ao antígeno ainda presente, podendo ocorrer, então, a sintomatologia mista dos tipos I e III; no segundo caso (secundário), o indivíduo já está previamente sensibilizado por inoculação anterior do antígeno, e, assim, com a formação prévia de anticorpos, a segunda inoculação do antígeno desencadeia o processo tipo I (anafilático/IgE mediado) em minutos e o tipo III (imunocomplexos) em 1 a 3 dias. Ainda no tipo reacional III, devem-se considerar as crioglobulinas e o fator reumatoide, que são imunocomplexos contendo IgM. Diga-se de passagem, não há doenças por crioglobulinas, mas doenças nas quais aparecem as crioglobulinas (crioproteínas). O fator reumatoide (IgM anti-IgG) ocorre na artrite reumatoide.

## ▪ Resposta tipo IV | Hipersensibilidade mediada por células

É o mecanismo imunológico que ocorre por intermédio da sensibilização de linfócitos T frente a um antígeno proteico ou a um hapteno acoplado a uma proteína. Do encontro entre o linfócito T previamente sensibilizado e o antígeno resulta a formação de mediadores especiais – as citocinas/interleucinas – que provocam o processo inflamatório final; estas linfocinas já foram mencionadas anteriormente (item *Citocinas e quimiocinas*). Ressalta-se aqui que provocam, além da transformação blástica dos linfócitos, uma ativação dos macrófagos, e, assim, histopatologicamente, o que se encontra é um infiltrado de células com núcleo arredondado (linfócitos e macrófagos), e não de neutrófilos, como na reação tipo III. Ao contrário das reações I, II e III, aqui não há anticorpos livres; trata-se de uma reação imunológica celular (imunidade mediada por células).

A reação tipo IV também é chamada de hipersensibilidade tardia, pois o acme de reação ocorre em 48 a 72 h. A transferência prévia da hipersensibilidade tipo IV não se faz com soro (como nas

reações imediatas), mas, sim, com linfócitos T sensibilizados produtores de citocinas pró-inflamatórias. O tipo reacional IV é responsável pela imunidade celular voltada tanto contra microrganismos quanto relativamente contra neoplasias (vigilância imunológica), e também pela hipersensibilidade tardia característica de vários estados patológicos, como dermatite alérgica de contato, determinadas reações de hipersensibilidade a certas substâncias, hipersensibilidade a microrganismos, rejeição de enxertos. É, ainda, responsável pelos testes intradérmicos tardios, PPD, Montenegro, candidina, tricoftina, DNCB, e outros. Esse tipo reacional também responde pelos granulomas tuberculoide e outros. O linfócito T ativa os macrófagos contra os microrganismos (antígenos microbianos), transformando-os em células epitelioides e células gigantes, com destruição quase total desses microrganismos.

## ► **Cooperação entre as imunidades celular e humoral**

A esquematização dos fenômenos imunológicos em quatro tipos reacionais é lógica e didática, mas não significa que sejam mecanismos estanques e específicos para cada patologia (é a tradicional e já ultrapassada classificação de Gell e Coombs), ao contrário, os vários tipos reacionais inter-reagem, ora no sentido da colaboração, ora do antagonismo. Um exemplo interessante dessa interação é a reação de Jones Mote, ou hipersensibilidade a basófilos; é uma reação apenas eritematosa (não infiltrativa) que surge em 12 a 24 h e é relativamente efêmera: a sua histopatologia revela numerosos basófilos; é possível que os linfócitos B modulem os linfócitos T.

Nas doenças autoagressivas, é possível explicar certos sintomas por reações tipos II, III e/ou IV.

Outro exemplo ocorre na hipersensibilidade à penicilina, que pode abranger os quatro tipos reacionais, apresentando manifestações clínicas correspondentes: choque anafilático (tipo I), anemia hemolítica (tipo II), doença do soro-símile (tipo III) e dermatite alérgica de contato (tipo IV).

Atualmente, sabe-se que há antígenos que ativam tanto células T quanto células B, havendo auxílio de linfócitos T para o processo de maturação dos linfócitos B. Essas células B também podem funcionar como APC, ativando as células T por meio da apresentação antigênica acoplada às moléculas de MHC II. O desenvolvimento da memória imunológica das células B pode perpetuar muitas síndromes autoimunes e alérgicas (atópicas).

## ► **Homeostase imunológica**

As células T regulatórias (*T reg cells*) CD4<sup>+</sup> são responsáveis pela homeostasia imunológica, inibindo de modo controlador a expressão de Th1 e de Th2 e, conseqüentemente, impedindo o aparecimento de doenças autoimunes e alérgicas, respectivamente. Estas células T reguladoras produzem as citocinas IL-10 e TGF- $\beta$  (Quadro 2.2 e Figura 2.1).

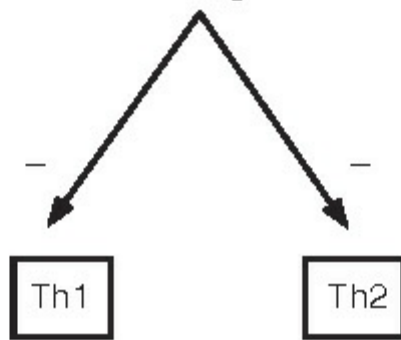


Figura 2.1 Homeostase imunológica.

## ■ Immunogenética

A genética fornece as bases para as respostas do homem a uma variedade de estímulos ambientais que podem gerar doenças genéticas complexas, nas quais se enquadram as manifestações atópicas. A decodificação do genoma humano cria, também, o potencial para tratamentos inovativos e curativos, nos quais se destaca a farmacogeneterapia. Decifrar os genes das alergias, por exemplo, constitui um grande avanço no campo da genética aplicada. Os polimorfismos genéticos contribuem para o desenvolvimento da atopia, e o tratamento futuro em medicina será individualizado de acordo com o genótipo apresentado.

Nas várias espécies de vertebrados, têm sido estudados sistemas de histocompatibilidade. No homem, o principal é o sistema HLA (*human leukocyte antigens*) localizado no braço curto do cromossomo 6. O sistema HLA representa a região gênica que codifica as moléculas de histocompatibilidade responsáveis pela apresentação de antígenos ao sistema imune, e, didaticamente, esses genes têm sido agrupados em três regiões: classes I, II e III, constituídas por quatro *loci* (A, B, C, D), que formam os MHC; em cada *locus* há genes alelos determinantes da antigenia da proteína da membrana celular.

Antes do surgimento das técnicas de biologia molecular, a tipificação do HLA era feita sorologicamente pela identificação apenas do antígeno. Quando esse método é empregado, o resultado é apresentado pela sigla HLA seguida por uma ou duas letras maiúsculas indicando o *locus* gênico e por um ou dois algarismos representando o gene (p. ex., HLA-A1, HLA-DR4, HLA-B2). Com a evolução para tipificação por métodos de biologia molecular, foi possível detectar o alelo específico e não apenas do antígeno, que pode representar uma grande variedade de alelos. O antígeno HLA-B27, por exemplo, passou a ser denominado HLA-B\*27, englobando pelo menos 23 variantes da molécula HLA-B27 (HLA-\*2701 a -B\*2723). Os alelos são representados pela letra do *locus*, seguida por um asterisco e por dois a oito dígitos (p. ex., HLA-DRB1\*1501, -DQA1\*0102, -A\*0101). Os dois dígitos iniciais definem a família sorológica à qual pertence o alelo; o terceiro e o quarto são o código de variação, ou seja, especificam o alelo dentro da família; o quinto e o sexto dígitos descrevem variações daquele alelo; e o sétimo e o oitavo descrevem variações nos íntrons (regiões 39 ou 59 do gene).

A nomenclatura de alelos HLA de classe II dos *loci* -DQ e -DP ainda expressa o tipo de cadeia de heterodímeros de suas moléculas (alfa ou beta), designadas pelas letras “A” ou “B”, respectivamente (p. ex., HLA-DQB1\*1101, -DQA\*0102). Em moléculas HLA-DR, o polimorfismo ocorre apenas no domínio  $\beta$ 1 das cadeias beta, sendo a cadeia alfa não polimórfica. Por isso, no HLA-DR só se acrescenta a letra B. A nomenclatura empregada para alelos HLA de classe I não contém essa especificação, pois só apresentam polimorfismo na cadeia alfa, sendo, então, designados apenas por HLA-A, HLA-B e HLA-C. Normas de padronização prévias introduziram o sufixo opcional “N” ou “L” para indicar expressão nula (*null*) ou baixa (*low*) de um alelo.

Os antígenos de superfície sintetizados pelos genes dos *loci* A, B e C constituem os chamados antígenos classe I (MHC I), expressos em todas as células nucleadas, inclusive as da pele, sendo os responsáveis pelo desencadeamento das reações citotóxicas mediadas por células, como células infectadas por vírus e rejeição a enxertos. Os MHC I apresentam polimorfismo estrutural e incluem 250 alelos no *locus* HLA-A, 488 alelos no *locus* HLA-B e 118 alelos no *locus* HLA-C.

Já os sintetizados em HLA-DR, -DP e -DQ constituem os chamados antígenos classe II (MHC II) e são expressos na superfície das células apresentadoras de antígenos apenas em algumas células. Elas são essenciais para a estimulação antigênica diferenciada e seletiva dos linfócitos T *helper*. Queratinócitos os expressam precariamente, a não ser que estejam participando de reações como dermatite de contato imunológica, líquen plano e outras. Os linfócitos *helper* são capazes de reconhecer antígenos apenas na presença de células portadoras de antígenos classe II, importantes também para certas interações célula-célula.

A região de classe III não codifica moléculas de histocompatibilidade, e sim outras moléculas, como fatores de necrose tumoral, proteínas C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub> e de choque térmico, fator B do complemento etc.

As várias composições antigênicas expressas dessa maneira podem revelar suscetibilidade a determinadas doenças. Não se deve esquecer também que há certa correlação entre o sistema e a raça; assim, o HLA-A1 está presente em 31% dos europeus, e em apenas 2% dos ameríndios. Há estudos do risco do aparecimento de uma doença em relação ao tipo de HLA. Em dermatologia, têm sido realizados estudos interessantes quanto ao risco de contrair determinada dermatose na dependência do HLA do indivíduo. Esse risco relativo (RR) é determinado matematicamente; como exemplo, são citados:

- artrite reativa: HLA-B27 com RR 37
- síndrome de Behçet: HLA-B5 com RR 6
- pênfigo vulgar: HLA-A10 com RR 5
- vitiligo: HLA-B12 com RR 2
- lúpus eritematoso sistêmico: HLA-B5 com RR 2; HLA-B8 com RR 2
- psoríase vulgar: em japoneses – HLA-A1 com RR 11, HLA-CW6 com RR 25, HLA-B37 com

RR 20; em caucasianos – HLA-B3 e B17 com RR 5, HLA-DW11 com RR 66, HLA-CW6 com RR 13

- dermatite herpetiforme: HLA-DW3 com RR 15
- pênfigo foliáceo: HLA-BW16 com RR 4.

Esses aspectos de imunogenética são importantes, mas devem ser interpretados adequadamente e com certa relatividade. Deve-se sempre considerar o binômio genética-meio ambiente (expressão fenotípica do genótipo existente).

## ■ **Imunodeficiências**

Ver Capítulo 64.

## ▶ **Diagnóstico imunológico**

Há vários exames que viabilizam o diagnóstico imunológico.

A imunidade humoral pode ser detectada por intermédio das seguintes técnicas:

- técnicas de precipitação: imunodifusão radial simples, imunoeletroforese, precipitação em gel e outros
- técnicas de acoplamento ao antígeno: radioimunoensaios, imunoabsorção quantitativa, CAP-RAST
- técnicas de imunofluorescência: direta (utilizando-se o tecido – no caso, pele do paciente), indireta (utilizando-se o soro do doente) e com anticorpos marcados (peroxidase)
- técnicas de reações com antígenos de superfície celular (aglutinação, aderência opsônica, reações autotóxicas etc.)
- dosagem das imunoglobulinas séricas: IgG (subclasses 1, 2, 3 e 4), IgA (subclasses 1 e 2), IgM e IgE e dos vários componentes do complemento e de seus inibidores
- contagem de linfócitos B (CD19<sup>+</sup>)
- técnicas de fixação de complemento e de dosagem dos seus componentes
- liberação basofílica da histamina (*in vitro basophil histamine release*).

A imunidade celular pode ser avaliada por intermédio das seguintes provas:

- testes alérgicos de contato (*patch tests*)
- testes intradérmicos específicos e não específicos; dentre os mais usados estão: PPD, tricofitina, candidina, estreptoquinase-estreptodornase (SK-SD), vírus da caxumba, toxoides tetânico e diftérico e vaccínia (leitura *in vivo* de 48 h)
- testes de indução de sensibilidade com DNCB, DNFB e outros
- testes *in vitro*: transformação blástica dos linfócitos T, MIF, MAF com antígenos específicos ou com substâncias mitógenas (fito-hemaglutinina, concavalina A)
- determinação de linfócitos T com as suas respectivas subpopulações no sangue e tecidos; por meio do uso de anticorpos monoclonais (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>)

- determinação das diferentes citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e proteínas citoplasmáticas eosinofílicas e neutrofílicas
- determinação de células mononucleares (CD14<sup>+</sup>).

## ► **Terapêutica imunológica**

Nos casos de hipersensibilidade (alergia), o afastamento do antígeno é a medida principal; técnicas de dessensibilização (imunoterapia) têm sido usadas com resultados favoráveis. Os métodos imunossupressores apresentam-se em primeira linha na prática médica, destacando-se: radiações ionizantes, fototerapia, corticosteroides, inibidores da síntese do RNA, alquilantes e outros. De grande valor e de uso corrente são os inibidores farmacológicos (antagonistas) da histamina, leucotrienos e outros. Na prática atual da terapêutica imunológica a anti-IgE (omalizumabe) vêm surgindo os anticorpos monoclonais humanizados anticitocinas e seus receptores, as vacinas de DNA, a farmacogeneterapia, as novas modalidades imunoterapêuticas, as novas técnicas para o equilíbrio por *switching* entre os sistemas Th1 e Th2 (ITN) e as manipulações genéticas, inclusive voltadas para a correção precoce das várias imunodeficiências primárias (congenitas). Os rotineiros transplantes celulares e de medula óssea apresentam-se atualmente como métodos eficazes. A imunomodulação empregando ativação das células Treg, inibição ou estimulação dos fatores de transcrição para Th2 e Th1, os anticorpos monoclonais ou antagonistas para a síntese de citocinas, moléculas coestimuladoras, moléculas de sinalização, moléculas de adesão, receptores celulares, quimiocinas etc. sugere um futuro promissor para o controle das doenças em que ocorrem disfunções imunológicas.

## ► **Bibliografia**

### **Introdução**

- Aoki V, Lago F, Yamazaki MH, Santi CG, Maruta CW. The Cooperative Group on Fogo Selvagem. Significado do *epitope spreading* na patogênese dos pênfigos vulgar e foliáceo. *An Bras Dermatol*. 2008 Apr;83(2):157-61.
- Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S560-70.
- Cork MJ. The role of *Staphylococcus aureus* in atopic eczema: treatment strategies. *JEADV*. 1996 Jul;7(Suppl. 1):S31-S37.
- Skov L, Baadsgaard EL. The potential role of *Staphylococcus aureus* superantigens in atopic eczema. *JEADV*. 1996 Jul;7(Suppl. 1):S8-S11.
- Steinke JW, Borish L, Rosenwaser LJ. Genetics of hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S495-501.
- Tchernev G, Orfanos CE. Antigen mimicry, epitope spreading and the pathogenesis of pemphigus. *Tissue Antigens*. 2006 Oct;68(4):280-6.

### **Imunidade celular**

Alam R, Gorska M. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S476-85.

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S442-59.

Middleton Y Jr., Reed CE, Ellis EF *et al*. Allergy principles & practice. 5. ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998. Vol. I, p. 1-365.

## **Imunidade humoral**

Alam R, Gorska M. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S476-85.

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S442-59.

Middleton Y Jr., Reed CE, Ellis EF *et al*. Allergy principles & practice. 5. ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998. Vol. I, p. 1-365.

Prusin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S486-94.

## **Citocinas e quimiocinas**

Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S460-75.

Kang SSW, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jun;54(6):951-83.

Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D *et al*. Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;111(6):1185-99.

Petry V, Gaspari AA. Toll-like receptors and dermatology. *Int J Dermatol*. 2009 Jun;48(6):558-70.

Proença NG. Emprego de talidomida em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1995;70:61-7.

Sampaio EP, Sarno EN, Galelly R, Cohn ZA. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991 Mar 1;173(3):699-703.

## **Moléculas de adesão celular**

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S442-59.

Lima HC. Tópicos em imunodermatologia clínica. Editora Segmento Farma, 2004.

## **Sistema complemento**

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S442-59.

Lima HC. Tópicos em imunodermatologia clínica. Editora Segmento Farma, 2004.

## **Mecanismos imunopatológicos**

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S442-59.

Kimber I, Dearman RJ. What makes a chemical an allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90(Suppl. 2):28-31.

## **Cooperação entre as imunidades celular e humoral**

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S442-59.

Lima HC. Tópicos em imunodermatologia clínica. Editora Segmento Farma, 2004.

Middleton Y Jr., Reed CE, Ellis EF *et al*. Allergy principles & practice. 5. ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998. Vol. I, p. 1-365.

## **Homeostase imunológica**



Akdis M, Akdis C. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):961-8.

Alves C, Vieira N, Meyer I, Oliveira-Alves C, Toralles MB, Oliveira MF. Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. *An Bras Dermatol*. 2006;81:65-73.

Bonamigo RR, Carvalho AVE, Sebastiani VRZ, Silva CM, Pinto ACZ. HLA e câncer de pele. *An Bras Dermatol*. 2012;87:9-18.

Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S571-81.

Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):949-59.

Goleva Y, Cardona ID, Oer LS, Leung DYM. Factors that regulate naturally occurring T regulatory cell-mediated suppression. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):1094-100.

Seroogy CM, Gern JE. The role of T regulatory cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):996-9.

### **Diagnóstico imunológico**

Geller M, Scheinberg M. Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005. Vol. I, p. 1-497.

### **Terapêutica imunológica**

Geller M, Scheinberg M. Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005. Vol. I, p. 1-497.

# Reparação de Feridas e Implicações Terapêuticas

*Paula Dadalti e Jane Marcy Neffá Pinto*

## ► **Fisiologia da reparação tecidual**

A cicatrização de feridas é um processo complexo e que intriga a humanidade desde períodos muito remotos. Os avanços recentes da biotecnologia, aliados a uma oferta em larga escala de uma série de produtos ditos “cicatrizantes” pela indústria, têm tornado esse tema motivo de atenção crescente pela classe médica. Muito além de um processo linear desencadeado por fatores de crescimento sobre células inflamatórias, a reparação representa uma interação entre mediadores solúveis, matriz extracelular e células do parênquima. As moléculas da matriz extracelular podem fornecer sinais para expressão genética por meio de receptores de integrinas, e a interação das células teciduais com a matriz pode alterar tanto o fenótipo quanto as funções celulares.

O trauma tecidual é seguido por uma série de eventos que podem ser didaticamente divididos em três fases (inflamatória, formação tecidual e remodelação da ferida). Contudo, essas fases não são mutuamente excludentes, podendo haver superposições temporais.

### ■ **Fase inflamatória**

A agressão tecidual, com conseqüente rompimento de vasos sanguíneos, desencadeia uma seqüência inicial de eventos que culmina na formação do coágulo. Esse coágulo sanguíneo serve para manter a homeostase, além de fornecer uma matriz provisória para a migração celular.

As plaquetas aderem ao tecido conjuntivo intersticial e posteriormente agregam-se. No processo de agregação, liberam uma série de mediadores e expressam fatores de coagulação. O coágulo de fibrina e a trombina formada localmente agem como um ninho para a adesão e agregação

plaquetárias adicionais. O fibrinogênio plaquetário, uma vez convertido em fibrina pela trombina, contribui para o coágulo de fibrina.

Destacam-se nesse momento as plaquetas, não apenas por seu importante papel na formação do tampão homeostático como também pela liberação de citocinas e fatores de crescimento, exemplificados pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e os fatores transformadores de crescimento alfa e beta (TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ ).

O PDGF é quimiotático para outras células inflamatórias e estimula a primeira fase da proliferação de células epidérmicas, fibroblastos e células endoteliais.

Além disso, a própria cascata da coagulação, componentes do complemento e células lesadas geram uma série de fatores quimiotáticos que, associados, atraem leucócitos para o local da lesão. A ativação endotelial por quimiotáticos também estimula a liberação endotelial de moléculas de elastase e colagenase, que, por sua vez, facilitam a penetração celular através das membranas basais de vasos sanguíneos.

Os leucócitos agem na remoção de corpos estranhos e bactérias. A persistência de corpos estranhos ou bactérias no local pode perpetuar a fase inflamatória e dificultar a reparação normal. Por outro lado, a geração de agentes quimiotáticos da ferida geralmente é reduzida à medida que esta estiver “limpa”. Os neutrófilos residuais são progressivamente expelidos com a crosta ou fagocitados por macrófagos ou fibroblastos.

Moléculas de adesão parecem ser fundamentais na movimentação e diapedese de leucócitos através das células endoteliais para a ferida, à medida que estas funções estão gravemente comprometidas em camundongos desprovidos (knockout) de P-seletinas.

Como resposta a fatores quimiotáticos específicos, como fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina e TGF- $\beta$ , monócitos do sangue periférico continuam a ser recrutados pela ferida, onde são ativados e exibem o fenótipo de macrófagos. Tais células, assim como as plaquetas, iniciam a formação de tecido de granulação. Os macrófagos são capacitados a desbridar o tecido, digerindo organismos patogênicos, debris teciduais e neutrófilos desgastados. Os macrófagos parecem desempenhar um papel fundamental na transição entre inflamação e reparação, já que secretam fatores de crescimento para fibroblastos, necessários para a iniciação e propagação da neoformação tecidual em feridas.

As citocinas e os fatores de crescimento produzidos pelos macrófagos são: interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , que, por sua vez, amplificam as vias mediadas por receptores de fatores de crescimento e os sinais proliferativos precoces induzidos por neutrófilos e plaquetas.

## ▪ **Formação tecidual**

Ver Figura 3.1.

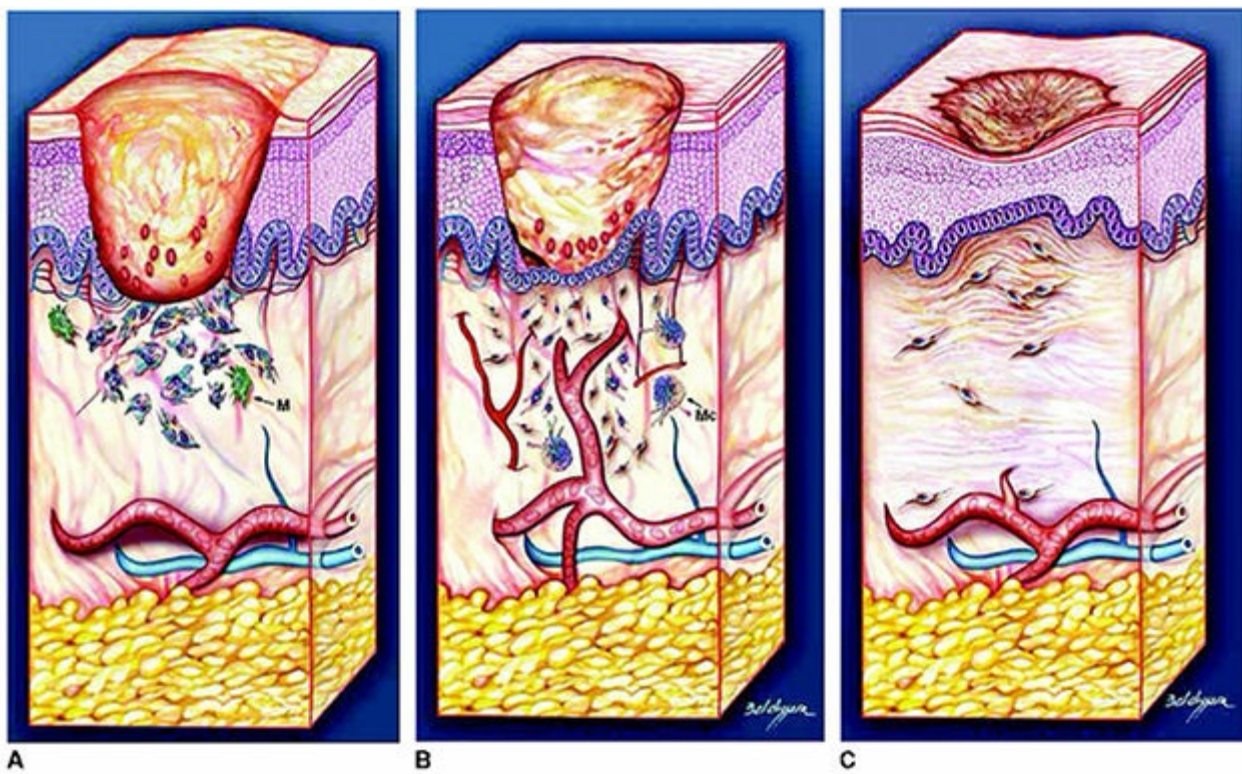


Figura 3.1 A. Fase inflamatória do processo de reparação tecidual. Infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos; presença de alguns mastócitos (M). B. Fase de formação do tecido de granulação, com início da reepitelização. Observam-se proliferação vascular e predomínio de fibroblastos. Presença de alguns macrófagos (Mc). C. Fase de remodelação da ferida. Observam-se regressão dos vasos neoformados e redução do número de fibroblastos por apoptose.

## Reepitelização

Algumas horas após a agressão, os queratinócitos das estruturas epiteliais residuais movem-se através da ferida. São observadas transformações fenotípicas importantes nas células epiteliais, como retração dos tonofilamentos intracelulares, dissolução da maioria dos desmossomos intercelulares, formação de filamentos de actina citoplasmáticos periféricos e perda de ligações firmes entre epiderme e derme, o que torna possível que as células epidérmicas apresentem mobilidade lateral.

Um a 2 dias após a agressão, as células epiteliais das margens da ferida começam a migrar. Os queratinócitos que migram sobre a ferida não transitam indiscriminadamente sobre uma área de matriz provisória, mas de fato “separam” o tecido viável do não viável. Essa verdadeira rota de dissecação é mediada pelas integrinas que as células epidérmicas expressam em suas membranas. Os queratinócitos, por exemplo, não expressam receptores para fibrinogênio, fibrina, colágeno desnaturado ou fibronectina. Dessa maneira, as células epidérmicas migratórias evitam o coágulo rico em fibrina/fibronectina e migram sobre o colágeno tipo I. Finalmente, a migração dos queratinócitos resulta no descarte da crosta.

Concomitantemente à reepitelização, proteínas da membrana basal reaparecem da margem da ferida para o centro. As células epidérmicas retornam ao seu fenótipo normal, prendendo-se firmemente à membrana basal por meio de hemidesmossomos e à neoderme, por meio de fibrilas

de colágeno do tipo VII.

## ***Tecido de granulação***

Aproximadamente 4 dias após a agressão, o tecido de granulação começa a formar-se. Essa denominação está relacionada com a aparência granular observada ao ser incisado, graças aos numerosos capilares neoformados.

A angiogênese é, em poucas palavras, um processo mediado por fenômenos correlatos: alteração do fenótipo celular, migração induzida por quimiotáticos, estimulação mitogênica e matriz extracelular apropriada.

Além da proliferação vascular, a fibroplasia é um elemento característico do tecido de granulação. Plaquetas e macrófagos liberam uma série de citocinas com atividades proliferativas e migratórias para fibroblastos. Aproximadamente 1 semana após a agressão, o coágulo é infiltrado por fibroblastos ativados, estimulados pelo TGF- $\beta$ . Esse fator de crescimento é quimiotático para fibroblastos e estimula a proliferação dessas células, aumentando a síntese de colágeno pelos fibroblastos ativados. Mais tarde, os próprios fibroblastos produzirão citocinas e responderão às mesmas de forma autócrina.

Para que os fibroblastos migrem, é necessário um sistema proteolítico ativo que seja capaz de clivar uma via para a migração. Diversas enzimas derivadas de fibroblastos, em conjunto com a plasmina proveniente do soro, parecem desempenhar esse papel, incluindo o ativador de plasminogênio, collagenase intersticial (metaloproteinase de matriz 1, MMP-1), gelatinase (MMP-2) e estromelisina (MMP-3), assim como plasminogênio derivado do soro.

As metaloproteinases de matriz (MMP) são uma família de proteinases extracelulares que regulam eventos fisiológicos, não apenas o remodelamento da matriz extracelular como também influenciam outras funções celulares, como a proliferação e a apoptose. Sua ação é delicadamente regulada pelos inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP) e fatores de crescimento. O fator quimiotático PDGF, por exemplo, estimula a liberação dessas enzimas pelo fibroblasto, enquanto o TGF induz a secreção de inibidores de proteinase, demonstrando um controle minucioso da degradação da matriz extracelular durante a migração de fibroblastos.

Fibroblastos, assim como macrófagos e vasos sanguíneos recém-formados, clivam o coágulo de fibrina à medida que migram para o espaço da ferida e depositam uma nova matriz provisória, composta de ácido hialurônico e fibronectina. A matriz extracelular, por sua vez, afeta os fibroblastos nas suas funções de síntese e remodelamento da própria matriz, interação conhecida como reciprocidade dinâmica.

A próxima etapa caracteriza-se pela produção de uma matriz de colágeno. Resumidamente, durante a reparação cutânea, a deposição da matriz de tecido conjuntivo ocorre em uma sequência ordenada de fibronectina, colágeno do tipo III e, posteriormente, do tipo I. A produção desse último coincide com o aumento da resistência da ferida. O colágeno tipo V também aumenta

durante o desenvolvimento do tecido de granulação em paralelo com a vascularização do tecido. Além de fornecer suporte estrutural para a resistência do novo tecido, o colágeno tem efeito sobre as células imersas na matriz e sobre a matriz, alterando o fenótipo celular ou agindo como quimiotático, por exemplo.

Após a deposição da matriz de colágeno, os fibroblastos remodelam-na e provocam a contração da ferida. Essas células assumem o fenótipo de células musculares lisas conhecidas como miofibroblastos, que, por meio da ligação à matriz extracelular (fibronectina e colágeno) e uns aos outros, levam à compactação do tecido conjuntivo e à contração da ferida. A transmissão das forças de tração depende basicamente da conexão de fibroblastos à matriz de colágeno por meio dos receptores de integrinas e ligações cruzadas entre os feixes de colágeno individuais.

A transição entre um tecido de granulação rico em fibroblastos e uma matriz relativamente acelular é acompanhada, do ponto de vista celular, pela apoptose de fibroblastos em torno do 10o dia da reparação. A regressão dos capilares acontece 1 a 2 dias após a remoção do estímulo angiogênico, por outra via de apoptose.

## ■ **Remodelação da ferida**

Essa fase é caracterizada pela remodelação da matriz extracelular e a diferenciação celular ou apoptose. A composição e a estrutura do tecido de granulação da matriz extracelular dependem do intervalo de tempo e da distância entre as margens da ferida, ou seja, nas feridas maiores, a remodelação da matriz extracelular e a maturação da neoepiderme, fibroplasia e neovascularização começam da margem da ferida, enquanto a formação do tecido de granulação continua a invadir o espaço mais central da lesão. Isso faz com que a matriz extracelular das margens da ferida seja diferente, do ponto de vista qualitativo e quantitativo, da matriz extracelular situada centralmente.

O primeiro tipo celular a sofrer apoptose são as células endoteliais, com diminuição do número de capilares. Posteriormente, isso ocorre com os miofibroblastos e macrófagos, levando a uma cicatriz mais acelular. A matriz extracelular continua modificando-se nos meses e anos seguintes, embora lentamente.

## ***Fatores que influenciam a reparação cutânea***

Diversos fatores, tanto locais quanto sistêmicos, podem influenciar o processo de reparação tecidual, provocando desfechos desfavoráveis, como cicatrizes hipertróficas e queloides ou mesmo úlceras crônicas, como úlceras de perna, úlceras de pressão e mal perfurante plantar.

Sabe-se, por exemplo, que, pela riqueza de anexos cutâneos, as lesões da face cicatrizam mais rapidamente que lesões localizadas nos pés. Baixas temperaturas ou deficiências no suprimento sanguíneo também podem comprometer o processo de cicatrização.

Adicionalmente, outros fatores locais como anoxia, pH anormal, necrose, infecção, hematomas e corpos estranhos podem comprometer a reparação tecidual. A hipoxia favorece a migração

tecidual e a angiogênese, enquanto compromete a proliferação celular, a síntese de colágeno e a resistência a bactérias. Lesões com acometimento dos vasos sanguíneos subjacentes e exposição da lesão ao oxigênio (como acontece com feridas profundas) tendem a induzir cicatrizes hipertróficas. Aumento da expressão de TGF- $\beta$ , particularmente TGF- $\beta$ 1 e  $\beta$ 2 tem sido implicada na patogênese de queloides. Acredita-se que o TGF- $\beta$  também possa estar relacionado com cicatrizes hipertróficas de queimaduras.

Nas feridas que evoluem normalmente com a cicatrização, há um equilíbrio entre a expressão de MMP e TIMP; por outro lado, nas lesões ulceradas crônicas, como no caso das úlceras de membros inferiores, há evidências crescentes de um aumento local da proteólise. Além das MMP humanas, proteases bacterianas parecem influenciar a degradação tecidual e talvez também possam comprometer a cicatrização de feridas infectadas.

A infecção é uma causa importante de retardo na reparação. Embora quase todas as feridas cutâneas estejam contaminadas pela flora residente, organismos patogênicos necessitam representar um valor acima de 100.000 bactérias/g de tecido para que a infecção clínica ocorra. A colonização bacteriana considerada crítica pode provocar prolongamento da fase inflamatória e comprometer a reparação.

Para que ocorra a cicatrização em tempo ótimo, deve-se também drenar hematomas e evitar fármacos que facilitem sua formação, como anticoagulantes e agentes antiplaquetários. Corpos estranhos representam um local propício para aderência bacteriana e reduzem a tensão de oxigênio e pH da ferida, devendo ser removidos.

Em relação aos fatores sistêmicos, aspectos tanto nutricionais quanto do estilo de vida (tabagismo, etilismo), uso de alguns medicamentos (como corticoides) ou doenças sistêmicas, como diabetes melito, podem comprometer o processo de reparação.

Pacientes tabagistas apresentam maior taxa de complicação de feridas cirúrgicas. Os efeitos do tabaco sobre a cicatrização são vários: redução da produção de colágeno, comprometimento da taxa de renovação da matriz extracelular pelo aumento dos níveis de metaloproteinases (MMP-8), além de inibição da migração de fibroblastos para o leito da ferida.

Idosos apresentam redução na síntese de proteínas, migração linfocitária tardia e fase inflamatória persistente, além de estarem mais sujeitos ao risco de desnutrição, de doenças concomitantes e do uso de medicamentos.

Por fim, diferentemente do que se pensava no passado, hoje há evidências claras de que uma ferida seca não cicatriza tão bem quanto o ambiente úmido. Os benefícios de um ambiente úmido incluem a promoção da reepitelização, do reparo dérmico e da angiogênese. Medicamentos tópicos e curativos oclusivos proveem um ambiente úmido que auxilia a cicatrização.

## ► Modalidades de feridas

Uma úlcera crônica pode ser definida como um rompimento na barreira cutânea de longa duração (mais que 6 semanas) ou recorrência frequente. Na sociedade atual, feridas crônicas representam um verdadeiro problema de saúde pública e estima-se que 1 a 2% da população será acometido por ulceração de membros inferiores durante a sua vida, número que tende a aumentar com o crescimento da população de idosos.

Entre as causas comuns de úlceras crônicas podem-se citar: úlceras de estase venosas, úlceras arteriais, lesões ulceradas dos pés de pacientes diabéticos (pés diabéticos), úlceras por pressão, vasculites e pioderma gangrenoso. Outras causas de grande importância e que devem ser sempre lembradas pelos dermatologistas como relevantes diagnósticos diferenciais, especialmente no Brasil (e que serão escopo de outros capítulos) são: leishmaniose tegumentar, ectima, micobacterioses atípicas, úlcera tropical, esporotricose, paracoccidiodomicose, úlceras por animais peçonhentos (loxocelismo, ofidismo) e úlcera por anemia falciforme (Capítulo 36).

## ▪ **Úlceras venosas**

As úlceras de estase venosas correspondem a mais da metade de todas as feridas das extremidades inferiores. São mais comuns em mulheres e sua incidência aumenta com a idade. A sua fisiopatologia está relacionada com a hipertensão venosa, como consequência da trombose venosa e/ou refluxo através de válvulas incompetentes. Pacientes com insuficiência venosa crônica comumente queixam-se de edema e dor nas pernas que pioram no final do dia e melhoram com elevação dos membros inferiores. A localização mais comum é o maléolo medial (Figura 3.2). As bordas das úlceras são tipicamente irregulares e o leito, raso. As úlceras venosas tendem a ser maiores que úlceras de outras causas, podendo envolver toda a circunferência do tornozelo. A pele circunjacente pode exibir edema, endureção, hemossiderose, varicosidades, lipodermatoesclerose, atrofia branca e/ou dermatite de estase.





Figura 3.2 Úlcera de estase venosa – bordas irregulares e leito raso, com eczema de estase na pele circundante. Típica localização no maléolo medial.

## ▪ **Úlceras arteriais**

As úlceras arteriais são consequência de fluxo sanguíneo inadequado para a pele. A causa mais comum é a doença arterioesclerótica. O risco de ulceração arterial de extremidades inferiores é aumentado em fumantes, diabéticos, idosos e indivíduos com evidência de doença arterial em outros locais. Um sintoma clássico da doença arterial é a claudicação intermitente e dor em repouso (aliviada quando as pernas são colocadas em uma posição pendente). Ao exame físico observam-se: pés frios, pulsos pediosos fracos ou ausentes, enchimento capilar alentecido. As úlceras arteriais são pálidas, arredondadas e com bordas “talhadas a pique”. Ocorrem com localizações mais distais, frequentemente sobre proeminências ósseas. A pele em torno é fina, atrófica, com pelos ralos. A dor geralmente exacerba-se após elevação do membro.

## ▪ **Úlceras nos pés diabéticos**

Os diabéticos têm risco de 15 a 25% de desenvolver uma úlcera nos pés em algum momento da

vida, geralmente consequente a neuropatia periférica ou doença vascular associada ao diabetes. A neuropatia motora periférica enfraquece os músculos intrínsecos dos pés, produzindo anormalidades estruturais que, quando acompanhadas pela neuropatia sensitiva, aumentam o risco de feridas pelo estresse mecânico contínuo. Tipicamente, um calo espesso forma-se na área de pressão repetida e finalmente se rompe, levando a uma ulceração (Figura 3.3).



Figura 3.3 Mal perfurante plantar em paciente diabético. Nota-se halo de calosidade.

A dificuldade de cicatrização nas úlceras dos pés de pacientes diabéticos deve-se a glicemia elevada, baixa oxigenação tecidual e comprometimento da resposta imunológica à lesão. As úlceras dos pés de pacientes diabéticos têm um risco maior de amputação, uma vez que a osteomielite subjacente não é incomum. Para cicatrizar e impedir a recorrência, pacientes com neuropatia sensitiva devem usar calçados protetores a fim de evitar o trauma. Alguns pacientes requerem, inclusive, calçados especiais feitos sob medida com objetivo de reduzir a carga sobre a área da úlcera.

## ■ **Úlceras por pressão**

As úlceras por pressão (também conhecidas como úlceras de decúbito) são causadas por fluxo sanguíneo inadequado como resultado de pressão prolongada ou fricção. Uma compressão tecidual acima da pressão de enchimento capilar de 32 mmHg que dure mais de 2 h pode provocar isquemia local e necrose. A pele sobre proeminências ósseas (sacro, maléolo, quadris) é especialmente vulnerável, podendo também acometer a região occipital, hélices, cotovelos e extremidades inferiores, incluindo calcanhares e tornozelos.

As úlceras por pressão iniciam-se com um eritema persistente da pele intacta e podem progredir

para perda cutânea de espessura total com extensa destruição do tecido subjacente. Em pacientes com sensibilidade, mobilidade e faculdades mentais normais, as úlceras de decúbito geralmente não ocorrem.

Indivíduos imóveis, inconscientes, paralisados, idosos ou desnutridos têm maior risco. A suscetibilidade ao desenvolvimento de úlceras de decúbito está vinculada a fatores externos (como pressão, fricção, umidade) e internos (febre, desnutrição, anemia, disfunção endotelial).

A apresentação das úlceras pode não representar a rigor a extensão do dano. Diversas classificações têm sido propostas, embora a mais aceita seja a adotada pelo National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP).

Esta classificação em quatro estágios é designada apenas para descrever a profundidade de uma úlcera visível no momento do exame. Não deve ser utilizada para acompanhamento de progressão/regressão ou documentar cicatrização. Nos casos em que houver necrose ou lesão de tecidos profundos também não é útil, à medida que depende de achados visíveis (Figura 3.4).



Figura 3.4 Úlcera por pressão na região sacral.

O estágio I representa a pele intacta com eritema, calor e infiltração. Reconhecimento e tratamento efetivo neste estágio são especialmente importantes porque, quando cuidado adequadamente, o caso pode ser resolvido em 5 a 10 dias.

O estágio II corresponde a uma úlcera rasa (envolvendo epiderme e possivelmente a derme) com alterações pigmentares. A lesão pode apresentar-se como erosão, bolha ou úlcera superficial.

O estágio III caracteriza-se por uma perda da pele de espessura total, envolvendo o subcutâneo, porém poupando a fáscia subjacente. A lesão apresenta-se como úlcera necrótica.

O estágio IV é representado por úlceras de espessura total, com perda de pele e tecido

subcutâneo, penetrando profundamente na fáscia, resultando em envolvimento de músculo, osso, tendão ou cápsula articular. Osteomielite e fraturas podem estar presentes, assim como fistulas.

Mudança frequente de decúbito e redução de carga com camas e colchões especiais são componentes-chave na sua prevenção e tratamento.

O tratamento atual baseia-se em quatro pontos cruciais: (1) redução da pressão e prevenção de novas úlceras; (2) tratamento da ferida; (3) intervenção cirúrgica; (4) nutrição.

## ▶ **Curativos e substitutos biológicos de pele**

Papiros egípcios já descreviam curativos compostos por linho, gordura animal e mel. Atualmente existem mais de 200 curativos ditos avançados destinados ao tratamento de feridas, embora haja pouca evidência científica de eficácia do ponto de vista da redução do tempo de cicatrização. Por outro lado, pacientes com úlceras crônicas também enfrentam importante morbidade relacionada com o processo, representada por dor, exsudação e odor provocados pelas lesões. Portanto, o simples fato de poder fazer curativos com menos frequência, além de um controle mais efetivo do exsudato e da dor, pode trazer um conforto significativo a esses pacientes.

O conceito de “curativo ideal” teria como princípios: remover o excesso de exsudato, manter o ambiente úmido, proteger contra contaminantes, não provocar trauma ao ser removido, não deixar debris no leito da ferida, aliviar a dor, manter isolamento térmico e não induzir reações alérgicas. Dada a complexidade biológica das úlceras crônicas, é improvável que um único curativo seja perfeito para cada tipo de lesão. Outra questão importante é o custo, às vezes limitante no meio dermatológico, pelo fato de muitos curativos serem importados.

### ■ **Proteção em torno das úlceras**

A inflamação relacionada com as úlceras pode comprometer a integridade da barreira da pele perilesional que ficará particularmente vulnerável ao dano por umidade, proteases do fluido e adesivos dos curativos. Essa área também é particularmente vulnerável à alergia de contato por agentes tópicos. Pode-se proteger a pele ao redor das úlceras com vaselina, pasta de óxido de zinco ou vários outros produtos disponíveis comercialmente.

## **Gazes**

A gaze seca é historicamente o curativo mais popular, contudo geralmente adere ao leito da ferida e a sua remoção provoca dor e trauma a essa região durante as trocas de curativos. Muitas gazes modernas impregnadas com algumas substâncias tendem a favorecer o ambiente da cicatrização. Gaze impregnada com petrolato, por exemplo, resseca menos e adere menos que gaze seca, embora também seja menos absorvente. Gazes impregnadas com cloreto de sódio têm o benefício de absorver bem, criar um ambiente hipertônico e hostil às bactérias e prevenir a

formação de tecido de granulação em excesso, embora possam aderir e causar dissecação da superfície das feridas, sendo preferíveis para feridas úmidas que requerem ambiente absorvivo.

## **Filmes**

Os filmes são curativos transparentes, conformáveis e adesivos que podem ser utilizados como curativos primários diretamente sobre as feridas ou secundários, com objetivo de manter curativos não aderentes na localização desejada.

Estas membranas finas são semioclusivas, possibilitando a troca de oxigênio e vapor entre o leito da ferida e o ambiente, enquanto são impermeáveis a líquidos e contaminantes bacterianos.

Os filmes não são absorventes, controlam umidade apenas pela transmissão de vapor. Por essa razão, os filmes devem ser reservados para lesões com exsudato mínimo. Caso sejam utilizados em lesões muito exsudativas, podem levar à maceração. Por serem transparentes, trazem a vantagem de se poder observar as feridas sem a necessidade de remoção.

## **Hidrogéis**

Hidrogéis são produtos com base em água utilizados para manter um ambiente de cicatrização úmido. São mais bem indicados para feridas secas ou com baixos níveis de exsudato e devem ser evitados em feridas muito exsudativas pelo risco de maceração perilesional. Hidrogéis também promovem o desbridamento autolítico do tecido necrótico, sendo escolhidos em situações que o desbridamento cirúrgico está contraindicado.

Além de promoverem alívio da dor, estes curativos podem ser aplicados e removidos com mínimo de dor e trauma. Estão disponíveis na forma de géis amorfos ou folhas.

## **Hidrocoloides**

Os hidrocoloides têm propriedades absorvivas. São curativos adesivos, oclusivos, conformáveis que absorvem o exsudato das feridas formando um gel hidrofílico que ajuda a manter o ambiente úmido.

São indicados para feridas com exsudato leve a moderado. São menos adequados para feridas com grande quantidade de exsudato pelo risco de maceração e pelo fato de o grau de umidade poder levar à separação do curativo do leito da ferida.

Uma vantagem importante dos hidrocoloides é a necessidade de troca pouco frequente, reduzindo custo e trauma local relacionados com a mesma.

Adicionalmente, os curativos hidrocoloides podem proteger contra a força de cisalhamento sobre a superfície da pele, que, por sua vez, contribui para o desenvolvimento de úlceras por pressão.

São desvantagens dos hidrocoloides a aderência do adesivo à área seca perilesional, podendo provocar lesões durante a mudança de curativos; e a tendência a produzir exsudato marrom de odor fétido que pode ser confundido com infecção.

## **Alginatos**

Alginatos são curativos derivados de algas marrons, contendo sais de cálcio e sódio do ácido algínico (Figura 3.5). Quando colocados sobre um ambiente úmido, uma reação de troca de íons ocorre entre o cálcio do alginato e o sódio do leito da ferida, produzindo cálcio solúvel-alginato de sódio, formando massa gelatinosa. Este gel resultante ajuda a manter o ambiente úmido.



Figura 3.5 Curativo composto de alginato de cálcio e carboximetilcelulose sódica (CMC) com alta capacidade de absorção (Seasorb®). (Cortesia da Enfa. Virgínia Januário.)

São altamente absorventes, capazes de manter mais que 20 vezes o seu peso em fluidos. São, portanto, indicados no tratamento de feridas com exsudato moderado a intenso.

Não são aderentes e geralmente requerem um curativo secundário. Devem ser cortados e colocados apenas sobre o leito das feridas. Também têm propriedades hemostáticas. Não devem ser aplicados em feridas secas.

## **Espumas**

Espumas são curativos semioclusivos, moderadamente absorventes, que podem ser aplicados em feridas com exsudação leve a moderada. Estes curativos promovem isolamento térmico, protegem contra atrito, enquanto a camada não adesiva que fica sobre a ferida torna possível a realização de trocas de curativos menos traumáticas (Figura 3.6).



Figura 3.6 Curativo em espuma com estrutura trilaminada composta por camada externa impermeável, camada central macia e absorvente e camada não aderente em contato com a ferida, que absorve o excesso de fluido (Allevyn®). (Cortesia da Enfa. Virgínia Januário.)

O efeito de amortecimento também é descrito, embora não deva ser utilizado para substituir produtos e outras medidas indicadas no alívio da pressão.

Existem espumas em uma variedade de formas e tamanhos, com ou sem bordas adesivas. A capacidade de absorção de fluidos varia em função da espessura. Algumas têm um filme na sua porção posterior para prevenir a saída de exsudato. Podem ter drenagem excessiva de odor fétido, necessitando de trocas frequentes.

## **Colágenos**

Úlceras recalcitrantes são ocasionalmente tratadas com derivados de colágenos por estabelecerem matriz que favorece a deposição do tecido novo e atrai tipos celulares necessários à cicatrização. A eficácia de produtos a base de colágeno pode ser atribuída a sua capacidade de esgotar ou inativar fatores que comprometem a cicatrização, como proteases e radicais livres.

## **Antimicrobianos**

Mesmo na ausência de infecção clinicamente aparente, a reparação pode estar comprometida quando a colonização bacteriana exceder  $10^5$  bactérias/g de tecido. Antibióticos sistêmicos devem ser reservados para feridas clinicamente infectadas, contudo, antibióticos e antissépticos tópicos podem ser empregados para reduzir a colonização bacteriana.

Antissépticos são agentes químicos amplamente tóxicos para bactérias, enquanto antibióticos têm um estreito espectro antimicrobiano, com alvos intracelulares específicos. Em geral, resistência

bacteriana é mais provável de acontecer aos antibióticos, enquanto antissépticos são mais frequentemente tóxicos aos tecidos humanos.

Antibióticos tópicos podem ser muito efetivos quando usados contra microrganismos sensíveis. Mupirocina é particularmente útil contra Gram-positivos, enquanto metronidazol tópico fornece uma boa cobertura contra anaeróbios.

Antissépticos incluem peróxido de hidrogênio, preparações à base de iodo, solução de Dakin (solução de hipoclorito de sódio a 0,5%) e agentes a base de prata. Tanto o peróxido de hidrogênio quanto a povidona-iodo (PVP-I) são tóxicos aos tecidos humanos e não devem ser aplicados cronicamente sobre feridas.

Um complexo de iodo com cadexômero (cadexômer-iodo) promove a absorção de fluido, exsudato, debris e bactérias do leito das feridas, enquanto facilita a liberação controlada do iodo a níveis não tóxicos às células humanas.

Os íons prata têm eficácia comprovada contra os patógenos mais frequentemente encontrados nas feridas, incluindo Gram-negativos, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e enterococos resistentes à vancomicina. Atualmente a prata foi incorporada a vários produtos destinados ao tratamento de feridas (gazes, hidrocoloides, alginatos, espumas, cremes e géis). As desvantagens são a possibilidade de descoloração da pele (argiria) e eventual irritação. Estudos *in vitro* sugerem que a prata seja tóxica a queratinócitos e fibroblastos, embora estudos *in vivo* mostrem aceleração da cicatrização com curativos à base de prata.

## ▪ **Tratamentos adjuvantes**

### **Compressão**

A terapia de compressão é considerada a primeira linha no tratamento de úlceras de estase venosa. A compressão alivia a estase e o edema, reduzindo a distensão das veias superficiais e favorecendo a bomba da musculatura da panturrilha.

Antes que a compressão seja efetuada, devem ser excluídas a doença arterial e a insuficiência respiratória e cardíaca. Como muitos pacientes com doença venosa podem ter doença arterial associada e nesses casos a compressão pode levar a piora da úlcera, gangrena e amputação do membro, a doença arterial deve ser sempre descartada antes de se iniciar a terapia compressiva.

Além disso, a base da úlcera deve estar limpa e sem sinais de infecção. A compressão deve ser iniciada antes de se levantar da cama e ser mantida até o momento de deitar-se. O nível compressivo recomendado gira em torno de 30 a 40 mmHg para pacientes com úlceras de estase venosa.

Existem diversas formas de compressão, desde bandagens, como a bota de Unna e sistemas de multicamadas, até meias elásticas ou produtos de compressão pneumática.

A bota de Unna é uma bandagem semirrígida impregnada com óxido de zinco, desenvolvida em



1883 por Paul Gerson Unna, dermatologista alemão. Deve ser aplicada por médico ou enfermeiro com o pé a um ângulo de 90º com o tornozelo. Deve ser trocada semanalmente ou mais frequentemente, caso a úlcera seja muito exsudativa. Caso contrário, pode ficar saturada com o exsudato da ferida e produzir odor extremamente desagradável. Além disso, se a aplicação não for feita de forma correta, pressões anormais podem ser exercidas e prejudicar a circulação, levando à necrose da pele, a novas ulcerações e até mesmo à gangrena.

As meias elásticas têm a vantagem de não requererem treinamento específico para utilização, embora possam ser difíceis de ser colocadas, especialmente para pacientes com artrite ou idosos.

Há vários tipos de bandagens compressivas, as mais simples trazem o inconveniente de perderem a elasticidade após lavagens, além de muitas vezes os pacientes não imprimirem compressão adequada. As bandagens de compressão devem ser colocadas desde acima do hálux até imediatamente abaixo do joelho.

Mais recentemente, foram desenvolvidas bandagens de quatro camadas, compostas por quatro diferentes materiais: algodão ortopédico, camada de crepom, e duas camadas compressivas. As vantagens desse sistema são a distribuição da pressão por todo o membro, além da alta capacidade de absorção de exsudato.

## ***Pressão negativa***

Aparelhos que levam a uma pressão negativa no leito das feridas, também conhecidos como fechamento assistido por vácuo (vacuum assisted closure – VAC), são compostos por um tubo de evacuação fenestrado embebido em um curativo (espuma) e ligado a uma fonte de vácuo, de maneira que uma pressão subatmosférica é aplicada à ferida de forma contínua ou intermitente. Esses curativos aceleram a cicatrização por manterem o ambiente úmido, removerem os exsudatos da ferida, reduzir a carga bacteriana, aumentarem o fluxo sanguíneo local e a formação de tecido de granulação, e aplicarem pressão mecânica para promover o fechamento da ferida.

Podem ser utilizados em úlceras por pressão, úlceras de estase venosas e úlceras diabéticas. Não devem ser utilizados em úlceras isquêmicas, porque podem provocar necrose das bordas das feridas. As lesões devem estar livres de tecido necrótico antes da instituição da terapia. Em alguns pacientes, a troca de curativos pode ser dolorosa ou causar trauma ao leito da ferida pelo crescimento do tecido de granulação.

## ***Fatores de crescimento***

Fatores de crescimento controlam muitas das atividades celulares envolvidas no processo de reparação fisiológico, incluindo divisão celular, migração, angiogênese e síntese de componentes da matriz extracelular.

O PDGF, por exemplo, é quimiotático para células inflamatórias e estimula fibroblastos. TGF- $\beta$  e o fator de crescimento epidérmico (EGF) são fundamentais para a migração celular e formação de matriz. O TGF- $\beta$  também promove a angiogênese, regula a síntese de colágeno e estimula a

produção de citocinas por fibroblastos e queratinócitos.

Foi demonstrado que o PDGF acelera o fechamento de úlceras de pressão, e a sua forma tópica foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de feridas crônicas, indicado para úlceras neuropáticas diabéticas.

Posteriormente à sua comercialização, foi emitido pela FDA um aviso de aumento da mortalidade secundária a malignidade em pacientes tratados com mais de três tubos do gel, o que foi detectado em um estudo retrospectivo.

## ***Substitutos de pele***

Em pacientes com úlceras graves, de difícil tratamento, enxertos cirúrgicos podem ser uma opção terapêutica. O enxerto de pele autóloga de espessura parcial é um método estabelecido para tratamento de úlceras venosas crônicas graves.

Substitutos biológicos de pele estão disponíveis atualmente para o tratamento de feridas de difícil resolução. Tais produtos trazem a vantagem de eliminarem a necessidade de um local doador de enxertia. Esses substitutos podem ser sintéticos ou biológicos, temporários ou permanentes. Diversos materiais têm sido empregados como substitutos para epiderme ou derme separadamente, assim como combinadas. Podem ser compostos de produtos naturais ou completamente sintetizados em laboratório. Os produtos produzidos em laboratório podem, por sua vez, ser derivados de materiais naturais, causando confusão de nomenclatura.

O substituto ideal para a epiderme, apesar de todo avanço da biotecnologia, continua sendo a epiderme do próprio paciente. As células epidérmicas humanas podem ser cultivadas para produzir folhetos e, assim, serem transferidas como enxerto. Green et al. desenvolveram a técnica de cultura de queratinócitos humanos em uma camada alimentadora de fibroblastos de camundongo irradiados. A partir de então, os implantes de queratinócitos autólogos cultivados têm sido utilizados para uma série de indicações clínicas, desde queimaduras e epidermólise bolhosa a úlceras de diversas etiologias.

Um fator limitante para a utilização de cultura de queratinócitos autólogos é o tempo, já que os folhetos epidérmicos cultivados geralmente requerem no mínimo 3 semanas para estarem disponíveis para a utilização. Outros fatores limitantes são o custo, a dificuldade do manuseio e a não aderência, com tendência à formação de bolhas após estresse mecânico. As dificuldades de aderência parecem ser decorrentes de ausência de algumas proteínas da matriz extracelular, de fibrilas de ancoragem neoformadas com estrutura anormal, e de alteração na expressão de receptores de adesão nos queratinócitos cultivados.

A interação da epiderme transplantada com o tecido conjuntivo em áreas recém-descobertas, como em queimaduras de 2o grau, ou com tecido de granulação jovem, é razoável, contudo essa interação é muito fraca no tecido de granulação crônico encontrado nas úlceras de membros inferiores. Nesses casos, a solução é o preparo de próteses com a estrutura dermoepidérmica. A

proposta mais simples seria o plaqueamento de queratinócitos sobre um suporte acelular orgânico biocompatível, como placas de acetato de ácido hialurônico, polímeros glicídicos ou colágeno, que possa ser associado ou não a outros componentes da derme, como glicosaminoglicanos, elastina ou fibronectina. Uma variante deste método seria a utilização de derme cadavérica acelular.

Alloderm® é um produto comercialmente disponível obtido de pele cadavérica humana processada, sendo removidos a epiderme e todos os componentes celulares da derme antes da criopreservação, com o objetivo de evitar uma resposta imune específica. Funciona como um enxerto dérmico e desempenha pouca função de barreira. Após a aplicação sobre o leito da ferida, este é repovoado por células do hospedeiro, revascularizado e incorporado ao tecido. Seu papel é basicamente de regeneração dérmica.

A combinação de um gel de colágeno bovino do tipo I com fibroblastos homólogos neonatais, cobertos por uma camada epidérmica ceratinizada, formada por queratinócitos homólogos de prepúcio neonatal, é disponibilizada comercialmente com o nome de Apligraf®. Contendo dois tipos celulares diferentes, esse composto é um dos mais sofisticados do mercado, porém com custos elevados. Algumas indicações em que há relatos de sucesso terapêutico com o Apligraf® foram úlceras venosas, epidermólise bolhosa e mal perfurante plantar.

Outros substitutos de pele que têm demonstrado eficácia serão brevemente comentados a seguir.

### **Biobrane®**

Curativo temporário composto por rede de náilon protegida por uma fina membrana de silicone. A rede de náilon é coberta por polipeptídios derivados de colágeno I suíno, com objetivo de facilitar aderência ao leito da ferida e crescimento fibrovascular. É usado em queimaduras ou como cobertura para locais doadores de enxertia de espessura parcial.

### **Transcyte®**

Malha de náilon coberta por fina camada de silicone e semeada com fibroblastos neonatais, com objetivo de melhorar suas propriedades cicatrizantes. Como o náilon não é biodegradável, essa malha não pode ser utilizada como substituto dérmico. Os fibroblastos neonatais crescem por alguns dias e produzem fibronectina, colágeno I, proteoglicanos e fatores de crescimento. O material é congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$  para armazenamento, processo que não mantém as atividades metabólicas dos fibroblastos.

A aplicação do Transcyte® parece ser basicamente nas queimaduras de espessura parcial, onde adere rapidamente à superfície viável da ferida e estimula a reepitelização. Além disso, é mais facilmente removível que o enxerto homólogo, resultando em menor sangramento.

### **Dermagraft®**

Fibroblastos neonatais em uma rede bioabsorvível de poliglactina (Vicryl®). Os fibroblastos produzem colágeno dérmico, glicosaminoglicanos, fatores de crescimento e fibronectina. Pode ser

usado como cobertura temporária ou permanente para queimaduras, úlceras venosas e úlceras por pressão.

## **Integra®**

Trata-se de uma estrutura bilaminar composta por colágeno bovino e glicosaminoglicanos (condroitino sulfato) coberta por uma camada de silicone. Dispõe de poros da ordem de 70 a 200 µm que promovem a migração das células endoteliais e dos fibroblastos do próprio paciente. Poros menores retardam ou até mesmo previnem a biointegração, enquanto os maiores levam a uma área de adesão insuficiente para as células hospedeiras invasoras. Após aplicação sobre o leito da ferida, a camada de colágeno é biointegrada à ferida, formando a “neoderme” vascular, um processo que dura de 3 a 6 semanas. Assim que se alcança esse estágio, a camada de silicone pode ser removida e um enxerto de espessura parcial, fino ou ultrafino, pode ser aplicado. É indicado no tratamento de queimaduras profundas, na reconstrução de tecidos moles após exposição de tendões, articulações e ossos, assim como úlceras vasculares e úlceras por pressão.

## **Oxigenoterapia hiperbárica**

A oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) é ocasionalmente utilizada como adjuvante ao tratamento de feridas. Trata-se da administração de oxigênio a 100% a pressões supra-atmosféricas dentro de uma câmara de compressão, fundamentada no racional de que a hipoxia tecidual contribui para a falência de cicatrização de muitas feridas. Seus benefícios no tratamento de úlceras são controversos, embora pareça reduzir a taxa de amputação relacionada com as úlceras dos pés diabéticos, além de aumentar a chance de essas úlceras cicatrizarem em 1 ano. Não há evidências suficientes que comprovem benefícios para úlceras venosas, arteriais ou por pressão.

A HBOT é associada a efeitos adversos como toxicidade ao cérebro e aos pulmões, barotrauma nos ouvidos e pulmões. Além disso, miopia temporária é um efeito muito comum.

Para minimizar os riscos e custos associados, os clínicos devem estar atentos a confirmar a hipoxia perilesional (por via transcutânea) em pacientes diabéticos com feridas nos pés antes de iniciar a terapia, buscando selecionar feridas com maior chance de resposta satisfatória.

## **Pentoxifilina**

Em pacientes com úlceras de estase venosa que persistem apesar da terapia compressiva, pentoxifilina oral pode ser um tratamento adjuvante viável. Os benefícios podem estar relacionados com suas propriedades fibrinolíticas, efeitos antitrombóticos, e/ou inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias.

## **► Bibliografia**

### **Fisiologia da reparação tecidual**

Armstrong DG, Jude EB. The role of matrix metalloproteinases in wound healing. J Am Podiatr Med Assoc. 2002;92(1):12-8.

- Choucair M, Phillips TJ. Wound dressings. In: Freedberg IM. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. International Edition. New York: McGraw-Hill, 1999.
- Clark RAF. Mechanisms of cutaneous wound repair. In: Freedberg IM. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. International Edition. New York: McGraw-Hill, 1999.
- Dadalti-Granja P. Úlceras de estase venosa: fatores prognósticos e estudo piloto do uso de epiderme cultivada em derme acelular. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro, 2004.
- Heng MC. Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration. *Int J Dermatol*. 2011 Sep;50(9):1058-66.
- Hughes MA. The science of wound healing. In: The Oxford European Wound Healing Course Handbook. Oxford: Positif Press, 2002.
- Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE. The effects of drugs on wound healing: part I. *Int J Dermatol*. 2000 Apr;39(4):250-7.
- McCarty SM, Cochrane CA, Clegg PD, Percival SL. The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: a focus on the implications of aberrant levels of both hosts and bacterial proteases in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2012 Mar-Apr;20(2):125-36.
- Mendez MV, Raffetto JD, Phillips T, Menzoian JO, Park HY. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer fluid: a potential mechanism for senescence in venous ulcer. *J Vasc Surg*. 1999 Oct;30(4):734-43.
- Ortiz A, Grando SA. Smoking and the Skin. *Int J Dermatol*. 2012 Mar;51(3):250-62.
- Toriseva M, Kähäri VM. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Jan;66(2):203-24.
- Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev*. 2000 Sep 1;14(17):2123-33.

## **Modalidades de feridas**

- Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus Ulcers: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005 Oct;44(10):805-10.
- Cox Cardoso AE. Úlceras de origem não vascular. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado. Ed. eletrônica. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA, 2003. Disponível em: [http://www.lava.med.br/livro/pdf/cardoso\\_ulcera.PDF](http://www.lava.med.br/livro/pdf/cardoso_ulcera.PDF).
- Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb;58(2):185-206.

## **Curativos e substitutos biológicos de pele**

- Banta MN, Kirsner RS. Modulating diseased skin with tissue engineering: actinic purpura treated with Apligraf. *Dermatol Surg*. 2002 Dec;28(12):1103-6.
- Borojevic R, Serricella P. Próteses vivas de pele humana. *Biotechn. Ciência & Desenv*. 1998 Jan-Fev;7:16-8.
- Brem H, Balledux J, Sukkarieh T, Carson P, Falanga V. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered living skin substitute: results from a general surgery and dermatology department. *Dermatol Surg*. 2001 Nov;27(11):915-9.
- Castro LND, Serricella P, Campos DM et al. The use of human squamous mucosa in the treatment of extensive buccal premalignant lesions. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2002 Nov-Dec; 29(6):330-5.
- Dadalti-Granja P. Úlceras de estase venosa: fatores prognósticos e estudo piloto do uso de epiderme cultivada em

derme acelar. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro, UFRJ, 2004.

- Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1225-30.
- Falanga V, Margolis D, Alvarez O 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 Mar;134(3):293-300.
- Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb;58(2):185-206.
- Franco D. Autoenxertia de queratinócitos cultivados: sistematização e uso no HUCFF-UFRJ. Tese. Rio de Janeiro, 2003.
- Franco T, Serricella Branco P, Franco D et al. Autologous graft of cultivated epidermis. *Rev Soc Bras Cir Plast*. 2000; 15(2): 63-78.
- Gallico GG 3rd. Biologic skin substitutes. *Clin Plast Surg*. 1990 Jul;17(3):519-26.
- Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg*. 2002 Apr;55(3):185-93.
- Kanitakis J, Mauduit G, Faure M, Schmitt D, Thivolet J. Ultrastructural studies of cultured human epithelial sheets used as skin allografts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1987;410(6):523-30.
- Murphy PS, Evans RD. Advances in wound healing: a review of current wound healing products. *Plast Surg Int*. 2012;2012:190436.
- Phillips TJ, Kehinde O, Green H, Gilchrest BA. Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Aug;21(2 Pt 1):191-9.
- Rennekampf HO, Kiessig V, Hansbrough JF. Current concepts in the development of cultured skin replacements. *J Surg Res*. 1996 May;62(2):288-95.
- Sams HH, Chen J, King LE. Graftskin treatment to difficult to heal diabetic foot ulcers: one center's experience. *Dermatol Surg*. 2002 Aug;28(8):698-703.
- Slonkova V, Kino-oka M, Mazza S, Nievergelt C, Prenosil JE, Burg G, Hanfer J. Cultured epithelial autografts for the management of a chronic pretibial leg ulcer due to congenital valvular aplasia. *Dermatology*. 1999;198(1):101-3.

# Queimaduras

*Bruna S. Felix Bravo, Everton Carlos S. do Vale e Maria Cristina Serra*

As queimaduras são feridas traumáticas causadas, na maioria das vezes, por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos. Atuam nos tecidos de revestimento do corpo humano, determinando destruição parcial ou total da pele e de seus anexos, podendo acometer camadas mais profundas como tecido celular subcutâneo, músculos, tendões e ossos.

Histologicamente, a lesão da queimadura é uma necrose de coagulação da epiderme e em profundidade variável da derme e de tecidos subjacentes.

A pele humana pode tolerar temperaturas abaixo de 44°C; temperaturas acima deste valor podem produzir lesões por queimaduras de diferentes profundidades diretamente relacionadas com a temperatura, com o tempo de exposição e com a espessura da pele.

Os principais agentes causais de queimaduras são:

- líquidos superaquecidos
- combustível
- chama direta
- superfície superaquecida
- eletricidade
- agentes químicos
- agentes radioativos
- radiação solar
- frio
- fogos de artifícios.

Clinicamente, as queimaduras podem variar de uma pequena flictena até formas graves capazes de desencadear um grande número de respostas sistêmicas proporcionais à extensão e à profundidade da lesão.

## ► Classificação das queimaduras

Conhecer dados sobre o grau e a extensão da queimadura é fundamental para a correta estratégia terapêutica.

Determinar o grau da queimadura significa definir a profundidade da lesão térmica na pele. Classicamente, pode ser enquadrada em três diferentes graus (Quadro 4.1).

Quadro 4.1		Classificação das queimaduras de acordo com a profundidade e o prognóstico.	
Graus	Sinais clínicos	Patologia	Prognóstico
1º grau (epidérmica)	Dor Eritema	Epiderme destruída Membrana basal intacta	Cura em 5 a 7 dias
2º grau superficial (dérmica superficial)	Flictena Dor	Membrana basal destruída	Cura em 10 a 15 dias
2º grau profunda (dérmica profunda)	Pouca dor Esbranquiçada	Derme superficial destruída Restos epidérmicos em anexos	Cura com cicatriz hipertrófica em 3 semanas ou não cura
3º grau (dermoepidérmica)	Anestesia – sem flictena Marrom ou negro	Epiderme e derme totalmente destruídas	Só cura nos bordos Necessita enxerto

### ■ Queimadura de 1º grau

Acomete a camada mais externa da pele, a epiderme. Não provoca alterações hemodinâmicas. A lesão é eritematosa, quente e dolorosa (p. ex., queimadura solar) (Figura 4.1).





Figura 4.1 Queimadura de 1º grau.

## ■ Queimadura de 2º grau

Pode ser diferenciada em superficial e profunda, como apresentado a seguir.

### ***Queimadura de 2º grau superficial***

É também chamada de queimadura de espessura parcial superficial, por acometer toda a epiderme e parte da derme, conservando razoável quantidade de folículos pilosos e glândulas sudoríparas. Clinicamente, caracteriza-se por bolhas, eritema, exsudação e dor intensa (Figura 4.2). Quando se rompem, as bolhas deixam à mostra uma superfície rósea e úmida de erosão ou ulceração. Há reconstituição total da pele em 14 a 21 dias, com mínima formação de cicatrizes (p. ex., queimadura por líquido superaquecido).

### ***Queimadura de 2º grau profunda***



Figura 4.2 Queimadura de 2º grau superficial.

É também denominada queimadura de espessura parcial profunda. Destrói quase toda a derme, comprometendo os anexos (Figura 4.3). Tem coloração mais pálida, é menos dolorosa e acarreta maior repercussão sistêmica. Embora possa evoluir com restauração após 3 semanas, o epitélio neoformado é muito friável, apresentando, por isso, ulceração recorrente e forte tendência à cicatrização hipertrófica e à formação de contraturas (Figura 4.4). O tratamento usual das áreas de 2º grau profundo pode exigir excisão tangencial e enxertia de pele (p. ex., lesão por líquido superaquecido, por imersão ou por chama direta).



Figura 4.3 Queimadura de 2º grau profunda.



Figura 4.4 Cicatriz queloidiana.

### ▪ Queimadura de 3º grau

Acomete a totalidade da pele. Clinicamente a lesão é seca, branca nacarada, havendo redução da elasticidade tecidual, tornando-se rígida (Figura 4.5). Pode apresentar vasos sanguíneos trombosados visíveis, causando deformidades. É tão profunda que destrói as terminações nervosas, sendo indolor. Em alguns casos, como nas lesões elétricas, acomete o tecido celular subcutâneo, tendões, ligamentos e músculos podendo chegar aos ossos. As lesões elétricas podem levar a mutilações, principalmente de membros superiores, sendo classificadas por alguns autores como lesão de “4+ grau” assim como também as áreas carbonizadas.

### ▶ Cálculo da extensão das queimaduras



Figura 4.5 Queimadura de 3º grau.

Para efeito de cálculo da extensão da área queimada são consideradas apenas as queimaduras de 2+ graus.

### ■ “Regra dos nove”

A clássica “regra dos nove” de Wallace constitui o método mais rápido para avaliação da extensão da queimadura. Por ser método prático, rápido e de fácil memorização, é o mais usado nas salas de emergência. Embora não seja muito preciso, pode ser utilizado na primeira determinação da extensão da área queimada. Consiste na divisão do corpo em múltiplos de nove (Figura 4.6). A cabeça equivale a 9%; cada membro superior, a 9%; a parte anterior do tronco, a 18%; a parte posterior do tronco, a 18%; cada membro inferior, a 18%; e o períneo, a 1%. Como as superfícies corporais parciais de crianças são proporcionalmente diferentes das dos adultos, utiliza-se nelas a “regra dos nove modificada para crianças” (Quadro 4.2). A partir da puberdade considera-se a superfície corporal da criança semelhante à do adulto.

**Quadro 4.2**

Regra dos nove modificada para crianças até 10 anos.

	Segmento corporal	% SC
Até 1 ano	Cabeça e pescoço	19
	Cada membro inferior	13
	Demais segmentos	= adulto
1 a 10 anos	Cabeça e pescoço	19 – idade
	Cada membro inferior	13 – (idade ÷ 2)
	Demais segmentos	= adulto

SC = segmento corporal.

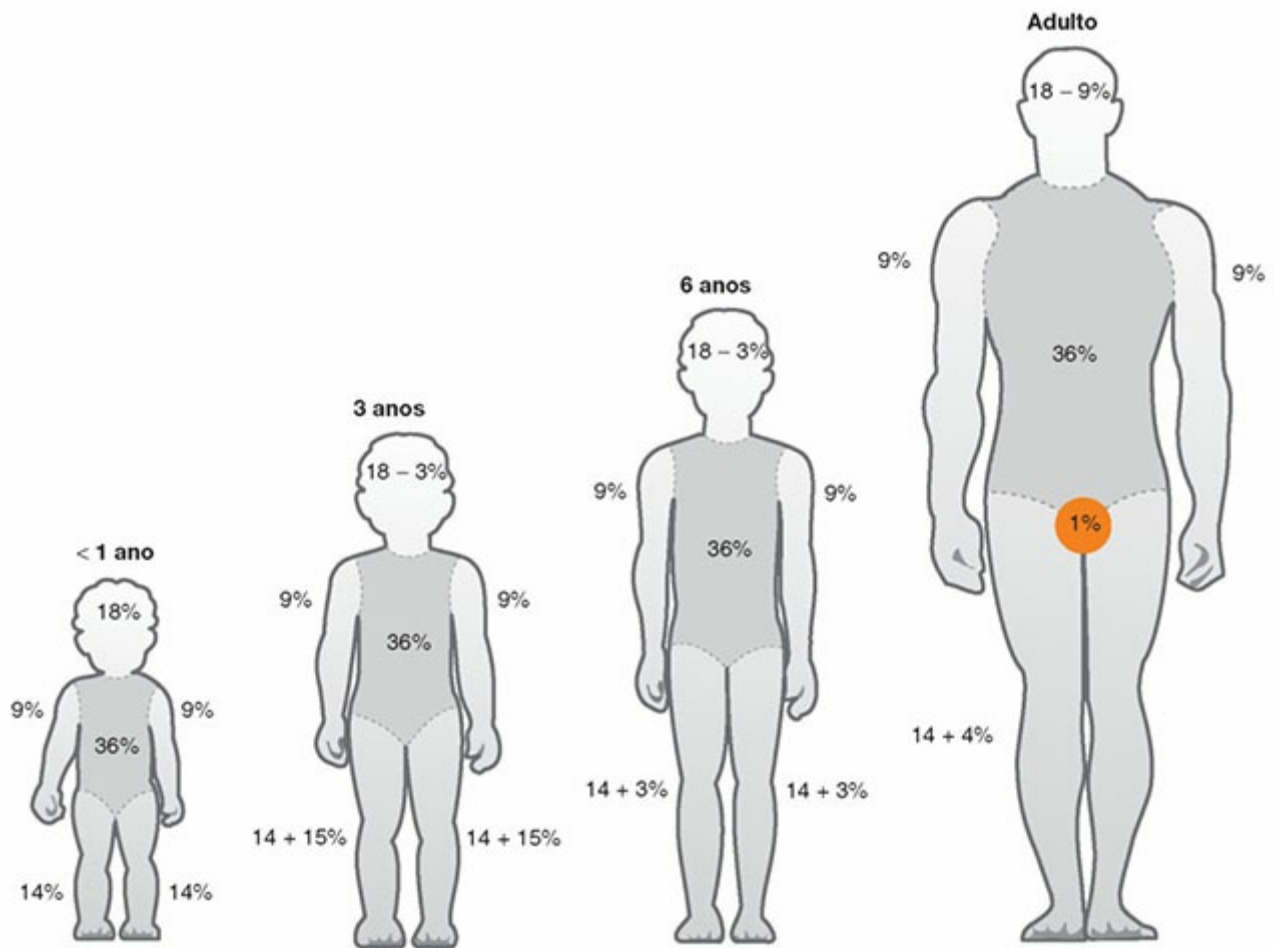


Figura 4.6 Modelo esquemático para cálculo da área queimada pela regra dos nove (% de superfície corporal). A cabeça da criança é proporcionalmente maior que a do adulto, ocupando maior extensão.

### ▪ Estimativa das queimaduras dispersas

A superfície da região palmar do paciente corresponde aproximadamente a 1% de sua superfície corporal total. Pode-se, portanto, usar a superfície palmar como parâmetro na estimativa da extensão de queimaduras irregularmente distribuídas.

### ▪ Esquema de Lund-Browder

É o método mais apurado para cálculo da área corporal porque leva em consideração as proporções do corpo de acordo com a idade (Quadro 4.3).

Quadro 4.3		Esquema de Lund-Browder para cálculo da área corporal (%).					
Área total	1 ano	1 a 4 anos	5 a 9 anos	10 a 16 anos	Adulto	Total 2º grau	Total 3º grau
Cabeça	19	17	13	11	7		
Pescoço	2	2	2	2	2		
Tronco anterior	13	13	13	13	13		
Tronco posterior	13	13	13	13	13		
Nádega direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Nádega esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Genitália	1	1	1	1	1		

Braço direito	4	4	4	4	4		
Braço esquerdo	4	4	4	4	4		
Antebraço direito	3	3	3	3	3		
Antebraço esquerdo	3	3	3	3	3		
Mão direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Mão esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Coxa direita	5,5	6,5	8	8,5	9,5		
Coxa esquerda	5,5	6,5	8	8,5	9,5		
Perna direita	5	5	5,5	6	7		
Perna esquerda	5	5	5,5	6	7		
Pé direito	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
Pé esquerdo	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
Total							

## ► Tratamento

### ■ Critérios de internação

A American Burn Association e o Curso Nacional de Normatização de Atendimento ao Queimado (CNNAQ) recomendam o encaminhamento a um Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) a crianças que apresentem os seguintes critérios:

- 10% de superfície comprometida em crianças menores de 10 anos
- 20% ou mais de superfície comprometida em crianças maiores de 10 anos
- queimaduras em zonas especiais (face, mãos, pés, genitais e articulações)
- inalação
- queimaduras químicas, elétricas
- qualquer outro trauma em que a queimadura seja a lesão mais grave
- abuso
- comorbidade.

### ■ Cuidados pré-hospitalares

#### ***Aproximação segura***

O paciente deve ser afastado da fonte de emissão de calor, evitando o contato com possíveis cabos com eletricidade ou fontes com calor residual.

#### ***Interrupção do processo de queimadura***

O resfriamento da área queimada (medida importante, porém que só tem valor quando aplicada imediatamente após o acidente) pode ser feito envolvendo-se a vítima com um lençol embebido em água, bloqueando a onda de calor que continua agindo no tecido queimado por alguns minutos.

A água não precisa estar gelada, pois pode provocar hipotermia e a temperatura ambiente já se encontra bem abaixo da temperatura do tecido queimado. Este procedimento tem duração de alguns minutos e imediatamente após o paciente deve ser coberto com um *lençol seco* para evitar hipotermia e alívio da dor.

## ▪ **Atendimento do paciente com pequena queimadura na emergência**

O tratamento do paciente queimado sempre foi um desafio para o profissional que busca melhores resultados com maior velocidade de restauração tecidual, redução da dor e da infecção, além de melhor aspecto estético final da ferida. É importante não menosprezar as lesões de queimadura, mesmo que leves. Deve-se proteger a ferida, evitando infecção, com limpeza e curativo adequados. Conforto deve ser oferecido ao queimado, e, sempre que possível, aconselha-se conversar para explicar como será o curativo e prescrever analgésico como dipirona oral, tramadol ou Nubain® SC antes de realizar o curativo.

### **Terapia tópica**

O objetivo principal do tratamento local é controlar o crescimento bacteriano e promover a epitelização das lesões de espessura parcial (1<sup>+</sup> graus).

A prata tem sido utilizada como antimicrobiano tópico há mais de um século em diferentes apresentações por apresentar espectro de ação sobre Gram<sup>+</sup>, Gram<sup>-</sup> e fungos.

O creme de sulfadiazina de prata a 1% é o antimicrobiano tópico de eleição. Entretanto, a necessidade de aplicações frequentes e a inativação tecidual deste agente levaram ao desenvolvimento de curativos não aderentes impregnados em prata, com capacidade de manutenção dos níveis teciduais dos íons de prata por mais de 72 h.

### **Curativos**

As feridas de 1<sup>+</sup> grau necessitam apenas de hidratação e analgesia obtidos com cremes hidratantes e analgésicos como hidrogéis, hidrogéis à base de *Melaleuca alternifolia*. O paciente é orientado a lavar diariamente a área queimada com sabonete neutro. Até que a epiderme descame, a aplicação de óleo mineral 2 vezes/dia apressa a descamação e auxilia a aliviar o prurido. Após a descamação, deve-se aplicar creme hidratante neutro e filtro solar FPS 20 a 30 até que a cor natural retorne, evitando a hiperpigmentação.

Nas feridas de 2<sup>+</sup> grau, os curativos desempenham papel preponderante na evolução da cicatrização das lesões.

A escolha do curativo deve levar em consideração o grau de exudação e a colonização das feridas (Quadro 4.4).

#### **Quadro 4.4**

Curativos indicados para cada tipo de queimadura.

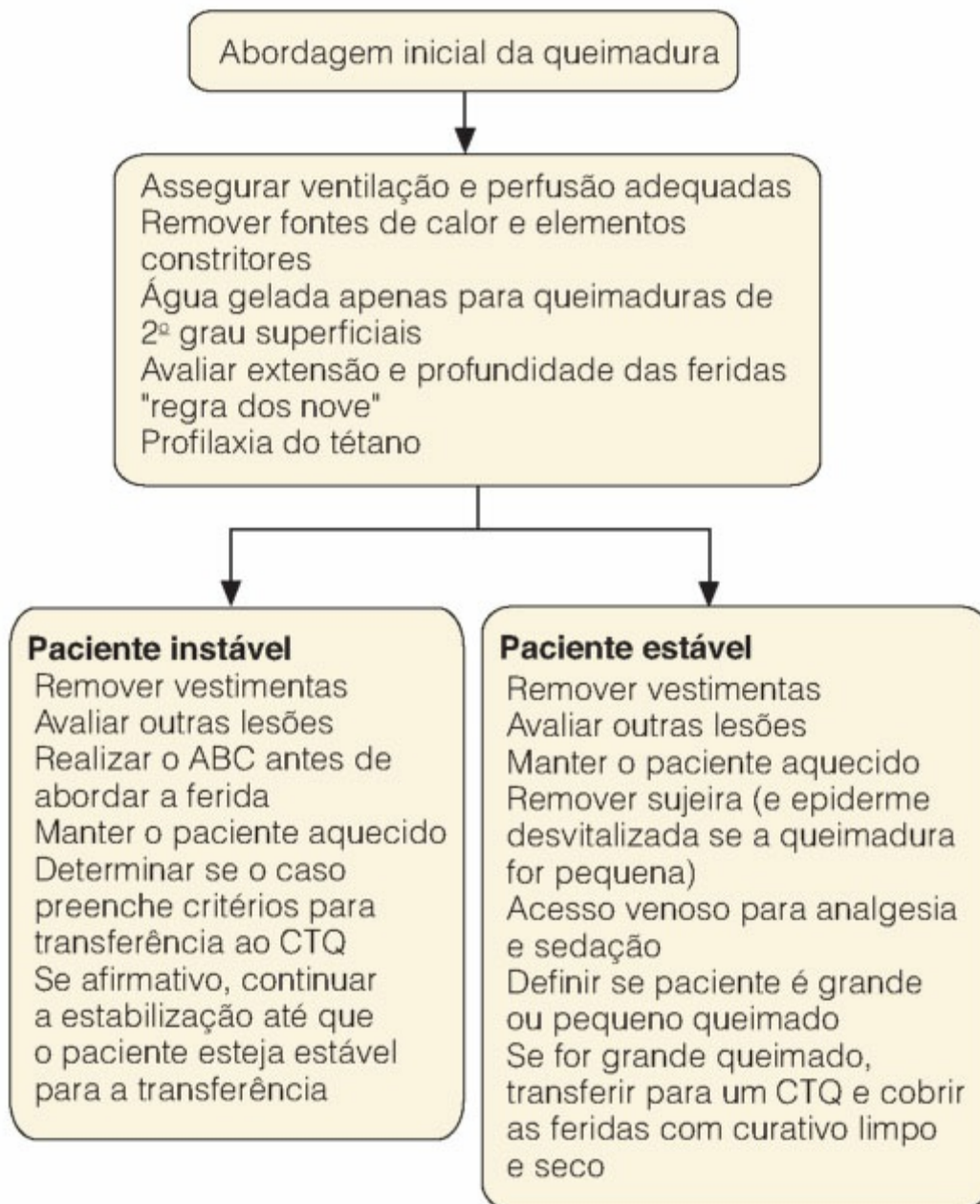
Profundidade		Curativo	Troca
1º grau	–	Curativo exposto com hidrogel, vaselina estéril ou hidratantes	12 h/12 h
		Hidrogel de melaleuca	
2º grau superficial	Flictena íntegra	Drenar	72 h/72 h
		Curativo oclusivo não aderente com vaselina estéril	
	Flictena rota	Desbridar	72 h/72 h
		Curativo oclusivo não aderente com vaselina estéril ou neomicina pomada	
		Membrana de poliuretano	
		Hidrogel	
		Hidrocoloide	
Curativo não aderente com prata			
2º grau profundo	–	Alginato	Quando saturar
		Colágeno + alginato	
		Hidrofibra Hidropolímero	
		Hidrofibra + prata	
		Hidropolímero + prata	
		Curativo não aderente com prata	

As de 3<sup>+</sup> grau requerem tratamento especializado por cirurgião plástico, com desbridamentos e fechamento das feridas por autoenxertia cutânea ou rotação de retalhos cutâneos.

## ▪ Tratamento hospitalar

O fluxograma representado na Figura 4.7 resume a abordagem das queimaduras no contexto do atendimento hospitalar.





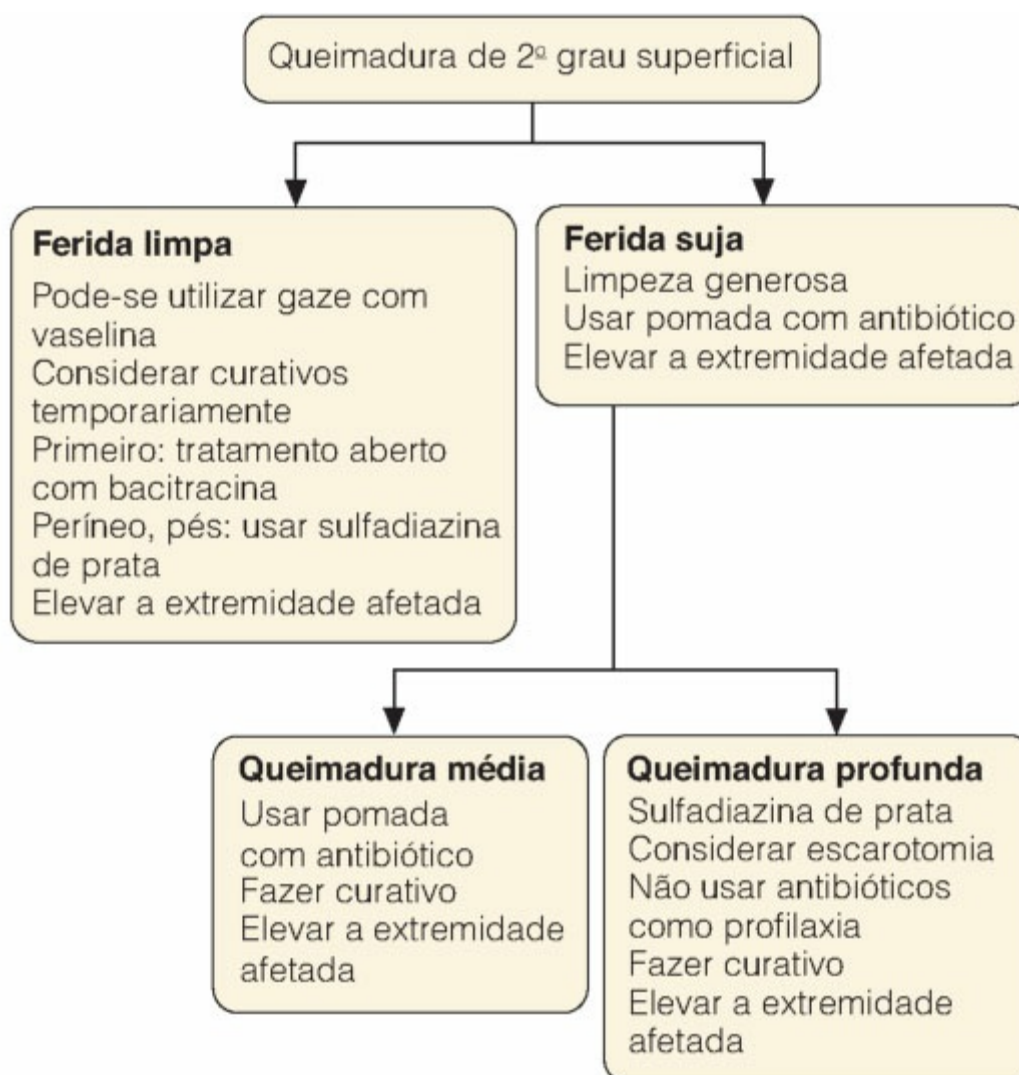


Figura 4.7 Abordagem inicial das queimaduras.

## Condutas imediatas

A avaliação inicial do paciente queimado corresponde à de qualquer paciente com trauma. O roteiro inicial baseia-se nos princípios do Advanced Trauma Life Support (ATLS) do American College of Surgeons, que estabelece como norma de conduta para o politraumatizado a metodologia ABCDE:

- **A (airway with cervical spine control):** é fundamental que a permeabilidade das vias respiratórias seja garantida desde o primeiro atendimento, sendo obrigatório o seu exame. Lesão de coluna vertebral deve ser presumida, e por isso todo paciente com história de trauma associado deve ser imobilizado até que fraturas ou luxações sejam excluídas por exames radiográficos
- **B (breathing):** deve-se auscultar o tórax, verificar a qualidade e a profundidade da respiração. Verifica-se se há lesão por inalação. Oferta de oxigênio 100%. Avalia-se a necessidade de intubação
- **C (circulation):** é preciso instalar acesso venoso, preferencialmente periférico, com Jelco de grande calibre, em área não queimada. Se o único acesso venoso disponível estiver dentro da área queimada, não se deve hesitar em usá-lo. A reposição com lactato de Ringer, 2.000 mL em

*bolus* para adultos e 20 mL/kg em 20 min para crianças deve ser iniciada

- *D (neurological disability)*: classicamente, o paciente queimado está lúcido e orientado, sendo necessário verificar o nível de consciência e avaliar se houve traumatismo craniano concomitante. A desorientação também pode ser causada por hipoxia
- *E (exposure)*: as roupas e os acessórios devem ser removidos. As queimaduras químicas devem ser lavadas abundantemente. Para evitar hipotermia, logo que for completamente examinado, o paciente deve ser coberto com pano limpo e seco.

## **Reposição volêmica**

Após um trauma térmico, várias substâncias são liberadas pelo tecido queimado, por intermédio de um conjunto de mediadores que desencadeia uma resposta inflamatória, levando temporariamente ao aumento da permeabilidade capilar, tornando possível o extravasamento de proteínas e fluidos do compartimento intravascular para o extravascular, provocando grave edema intersticial.

O conhecimento da fisiopatologia do choque no queimado e a adequada reposição da volemia têm proporcionado redução considerável na mortalidade relacionada com a perda líquida.

A maioria dos autores é unânime em preferir o lactato de Ringer no volume necessário para manter o débito urinário em torno de 30 e 50 mL/h no adulto e 1 mL/kg/h na criança.

Pode-se utilizar como base de cálculo a fórmula de Parkland: 3 a 4 mL × peso × superfície corporal queimada; metade desse volume é infundida nas primeiras 8 h e a outra metade, nas 16 h seguintes.

Os coloides são iniciados após 24 h, quando a superfície corporal queimada for maior que 20% e seguindo o valor da albumina sérica.

## **Curativo**

O curativo da queimadura profunda deve ser planejado e integrado entre equipe médica e de enfermagem. Pela sua abrangência, o cirurgião plástico deve estar presente com apoio de outros especialistas.

Os procedimentos para resolução da ferida podem incluir:

- curativos especiais
- desbridamento cirúrgico de tecidos necróticos
- utilização de aparelhos que providenciem estado de pressão subatmosférica na ferida (aparelho a vácuo) para controle do edema, drenagem de exsudato e preparo do leito da ferida para a reconstrução
- uso de substitutos cutâneos naturais (pele de doador cadáver ou âmnio), matrizes de regeneração dérmica e outros
- reconstrução dos tecidos perdidos com enxertos de pele ou com transplantes pediculados locais (retalhos), ou por transplante de áreas doadoras distantes com microcirurgia vascular

aplicação de princípios de engenharia de tecidos (cultura de células – queratinócitos, fibroblastos e células-tronco derivadas de adipócitos) na reconstrução.

## **Antibiótico**

Não se preconiza a profilaxia antibiótica para a prevenção de infecção em queimados. A única condição em que a antibioticoterapia sistêmica profilática está indicada é no ato cirúrgico agudo de queimados (autoenxerto e desbridamento), pois o tecido queimado é considerado potencialmente infectado para efeitos operatórios. Atualmente se recomenda cefalosporina de primeira geração.

## **Abordagens específicas**

### **Queimadura elétrica**

A corrente elétrica, ao atravessar o organismo, pode causar extensos danos internos. As lesões são extremamente difíceis de serem avaliadas clinicamente na fase inicial, necessitando de repetidas reavaliações, uma vez que com frequência evoluem com aprofundamento, levando às vezes à exposição de músculos, tendões e ossos. Além disso, podem apresentar significativas repercussões clínicas, dependendo da intensidade, da duração e das características da corrente a que o paciente foi exposto. Pode haver sérios danos a tecidos profundos em um membro em que a pele se mostra intacta, excetuando o ponto de contato com a corrente elétrica.

Há risco de rabdomiólise, com insuficiência renal por mioglobínúria ou hemoglobínúria. A cor escura da urina indica mioglobínúria. A administração de grandes volumes de solução salina é crucial para garantir um débito urinário de 50 a 100 mL/h. O uso de manitol pode ser necessário. A acidose metabólica deve ser corrigida, mantendo-se perfusão adequada, e bicarbonato de sódio deve ser adicionado para aumentar a solubilidade da mioglobina, caso necessário.

Preocupação maior é o efeito na atividade elétrica cardíaca. Arritmias sérias podem sobrevir mesmo depois de constatado um ritmo cardíaco estável. É necessário monitoramento cardíaco contínuo durante as primeiras 24 h após o acidente elétrico.

Os membros, quando acometidos, quase sempre necessitam de escarotomias e fasciotomias para a liberação de vasos, nervos e musculatura edemaciada, confinados aos espaços fasciais.

### **Queimadura química**

Como costuma ocorrer na avaliação das queimaduras elétricas, há tendência a se subestimar o aspecto das lesões de queimadura química em uma abordagem inicial. Torna-se necessário avaliar a extensão e a profundidade das lesões a intervalos frequentes. Os ácidos, por seu mecanismo de ação, tendem a cessar o processo de queimadura cerca de 48 a 72 h após o acidente, quando o paciente costuma deixar de referir dor. Já as lesões causadas por álcalis, em função de sua grande capacidade de penetração, tendem à cronicidade, pela dificuldade de eliminação do agente, geralmente exigindo várias escarotomias. Além disso, o meio alcalino favorece o

desenvolvimento de infecções.

No local do acidente, deve-se fazer a remoção total das vestes e irrigação copiosa com água durante 20 a 30 min. O atraso na instituição dessa medida pode causar a continuação do dano ao tecido. Produtos químicos em pó devem ser retirados da pele antes de se lavar a área queimada. Nenhum outro agente se mostrou superior à água.

Esforços para neutralizar agentes químicos são contraindicados, pela possível reação exotérmica, que contribui ainda mais para a destruição do tecido.

### **Queimadura da face**

É considerada lesão grave e, em geral, requer tratamento em hospital. Em decorrência do rico suprimento sanguíneo e tecido frouxo, as queimaduras faciais costumam acompanhar-se da formação de grande edema, com compressão de importantes estruturas anatômicas, levando a dificuldade respiratória e de ingestão de alimentos.

Geralmente são tratadas com curativos abertos. Nas queimaduras profundas utiliza-se a sulfadiazina de prata a 1%. Para minimizar o desenvolvimento de edema, o tronco superior e a cabeça do paciente devem ser elevados em ângulo de 30°.

### **Queimadura dos olhos**

Deve-se suspeitar de comprometimento ocular na vigência de queimadura da face quando o paciente referir visão embaçada, apresentar intensa fotofobia ou conjuntiva hiperemiada. Na suspeita de queimadura ocular, o oftalmologista deve ser imediatamente solicitado.

### **Queimadura de mãos e pés**

As mãos e os pés são áreas de grande importância funcional e, por serem extremidades, estão propensas a maior comprometimento circulatório pelo pequeno calibre dos vasos. O mais importante da avaliação física é determinar a situação vascular e a possível necessidade de uma escarotomia. O pulso radial não exclui a síndrome compartimental. O monitoramento dos pulsos digitais e palmares com o medidor ultrassônico é o meio mais preciso de avaliar a perfusão dos tecidos da mão. Deve-se elevar a extremidade acima do nível do coração para minimizar a formação de edema. A movimentação dos membros envolvidos por 5 min a cada hora diminuirá o edema. Curativos podem prejudicar o monitoramento da circulação e por isso devem ser evitados.

### **Queimadura da genitália**

Apresenta maior risco de contaminação. A queimadura do pênis requer a inserção imediata de cateter de Foley para manter a abertura da uretra.

## **Bibliografia**

Barret JP, Herndon DN. *Tratamento das Queimaduras – Atlas em Cores*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Dilivros, 2002.

Berry MG, Evison D, Roberts AH. The influence of body mass index on burn surface area estimated from the area

of hand. *Burns*. 2001 Sep;27(6):591-4.

- Bezuhly M, Gomez M, Fish J. Emergency department management of minor burn injuries in Ontario, Canada. *Burns*. 2004 Mar;30(2):160-4.
- Diretrizes do Curso Nacional de Atendimento ao Paciente Queimado (CNNAQ) da Sociedade Brasileira de Queimaduras (CNNAQ), 2007.
- Fox CL, Monafó WW, Ayvazian VH, Skinner AM, Modak S, Stamford J, Condict G. Topical chemotherapy for burns using cerium salts and silver sulfadiazine. *Surg Gynecol Obstet*. 1977 May;144(5):668-72.
- Gomes D, Serra MC. Conhecendo o paciente queimado. In: Gomes D, Serra MC, Macieira L. *Condutas Atuais em Queimaduras*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
- Gomes D, Serra MC. Fisiologia e fisiopatologia. In: Serra MC, Gomes D. *A Criança Queimada*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Eventos, 1999.
- Gomes D, Serra MC. Moderna terapia tópica. In: Gomes D, Serra MC, Macieira L. *Condutas Atuais em Queimaduras*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
- Linares H. Piel normal y piel quemada; clasificación. In: Bendlin A, Linares HA, Benaim F. *Tratado de Quemaduras*. 1<sup>a</sup> edição. Cidade do México: Interamericana McGraw Hill, 1993.
- Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynaecol Obstet*. 1944;79:352-8.
- Meaume S, Vallet D, Morere MN, Téot L. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care*. 2005 Oct;14(9):411-9.
- Morgan ED, Bledsoe SC, Baker J. Ambulatory management of burns. *Am Fam Physician*. 2000 Nov 1;62(9):2015-26.
- Pinto DC, Marques AD. Antimicrobianos tópicos. In: Maciel E, Serra MC. *Tratado de Queimaduras*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.
- Prestes MA. Tratamento ambulatorial das queimaduras. In: Maciel E, Serra MC. *Tratado de Queimaduras*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.
- Serra MC, Gomes D. Fisiologia e fisiopatologia. In: Serra MC, Gomes D. *A Criança Queimada*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Eventos, 1999.
- Serra MC, Gomes DR, Crisóstomo MR. Cálculo da área queimada e indicadores para internação hospitalar. In: Maciel E, Serra MC. *Tratado de Queimaduras*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.
- Sparkes GB. Eventos fisiopatológicos em queimados e sua prevenção. In: Serra MC, Gomes D. *A Criança Queimada*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Eventos, 1999.
- Baxter CR. Management of burns wounds. *Dermatol Clin*. 1993 Oct;11(4):709-14.

## Parte 2 ■ Semiologia e Métodos Diagnósticos em Dermatologia

- 5 ■ Semiologia Dermatológica, 52
- 6 ■ Dermatopatologia, 73
- 7 ■ Métodos Complementares em Microbiologia, 82
- 8 ■ Outros Exames Complementares de Valor na Dermatologia, 94

# Semiologia Dermatológica

*David R. Azulay, Luna Azulay-Abulafia e Rubem D. Azulay*

A semiologia dermatológica tem sua máxima expressão na *inspeção*, isto é, ver e reconhecer as alterações que ocorrem ao nível do tegumento (pele e mucosas externas). Segue-se, em alguns casos, a *palpação*, método pelo qual se constata a consistência do elemento eruptivo, se amolecida, endurecida ou pétrea, bem como temperatura, mobilidade, extensão e profundidade de seus limites e se é doloroso ou não.

## ▶ Lesões elementares ou eflorescências

Definem-se as lesões elementares como padrões de alteração no tegumento cujo reconhecimento possibilita a construção de hipóteses diagnósticas. Em algumas situações deve ser considerado não apenas o aspecto morfológico clínico, mas também o processo patológico subjacente. As causas desencadeantes podem ser físicas, químicas, biológicas, imunológicas, psíquicas, e mesmo desconhecidas que induzem à formação de alterações na superfície do tegumento, constituindo a lesão elementar, o elemento eruptivo ou a eflorescência. Os mecanismos indutores podem ser de natureza circulatória, inflamatória, metabólica, degenerativa ou hiperplásica.

Robert William (1808) já compreendera a importância semiológica do elemento eruptivo e procurou, conseqüentemente, metodizar o problema; agrupou as eflorescências em oito itens: pápula, escama, exantema, bolha, pústula, vesícula, tubérculo e mácula. Outras classificações e agrupamentos seguiram-se a essa sistematização. A classificação de Schulmann serviu de base e, após tantas modificações, é possível apresentar a atual (Quadro 5.1) como própria dos autores (classificação de Schulmann modificada por Azulay).



<p>Lesões por modificações da cor (manchas ou máculas)</p> <p>Relacionadas com a melanina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercrômica</li> <li>Hipocrômica</li> <li>Acrômica</li> </ul> <p>Relacionadas com pigmentos orgânicos aumentados (bilirrubina, alcaptona, carotenos etc.)</p> <p>Relacionadas com pigmentos exógenos (tatuagem, prata, clofazimina, asfalto, corantes, amiodarona etc.)</p>	<p><b>Eflorescências elementares de conteúdo líquido</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acúmulo circunscrito</li> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vesícula</li> <li>Bolha</li> <li>Pústula</li> </ul> <li>Acúmulo não circunscrito</li> <li>BURtica</li> <li>Edema (não mediado por histamina)</li> </ul>
<p><b>Púrpura</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Petéquia</li> <li>Víbice</li> <li>Equimose</li> </ul>	<p><b>Eflorescências elementares caducas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escama</li> <li>Crosta</li> <li>Escara</li> </ul>
<p><b>Lesões por alterações vasculares</b></p> <p>Transitórias (funcionais, sempre planas, máculas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eritema e enantema</li> <li>Cianose e cianema</li> </ul> <p>Permanentes (hiperplásticas; muitas vezes com relevo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Angioma</li> <li>Telangiectasia</li> </ul>	<p><b>Eflorescências elementares por solução de continuidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erosão</li> <li>Exulceração</li> <li>Úlcera/ulceração</li> <li>Fissura (rágade)</li> <li>Fístula</li> </ul>
<p><b>Eflorescências elementares de conteúdo sólido</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pápula</li> <li>Tubérculo</li> <li>Nódulo</li> <li>Tumoração</li> <li>Vegetação (verrucosa ou condilomatosa)</li> <li>Ceratose</li> <li>Esclerose</li> <li>Liquenificação</li> <li>Infiltração</li> </ul>	<p><b>Sequelas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atrofia</li> <li>Cicatriz</li> </ul>

## ■ Lesões por modificações da cor | Manchas ou máculas

*Mancha* ou *mácula* é toda e qualquer alteração da cor da pele, sem relevo, independentemente de sua natureza, causa ou mecanismo. A cor da pele decorre basicamente de sua riqueza em melanina. Entretanto, há outros fatores a considerar, como maior ou menor número de vasos em determinada região, maior ou menor afluxo de sangue, conteúdo de hemoglobina, espessura da pele, riqueza de seu panículo adiposo, e outros de menor importância que contribuem para as nuances da cor da pele. A existência de tantas variáveis justifica afirmar que não existem peles de cor absolutamente igual dentro de uma mesma raça.

### **Manchas pigmentares**

Estão relacionadas, primariamente, com a concentração de melanina. São três tipos fundamentais:

- **mancha acrômica:** ausência de melanina (Figura 5.1)



Figura 5.1 Mancha acrômica (vitiligo segmentar).\*

■ mancha hipocrômica: diminuição de melanina (Figura 5.2)



Figura 5.2 Mancha hipocrômica (hanseníase indeterminada). (Cortesia do Dr. Rafael Ramos.)

■ mancha hiperocrômica: excesso de melanina (Figura 5.3).

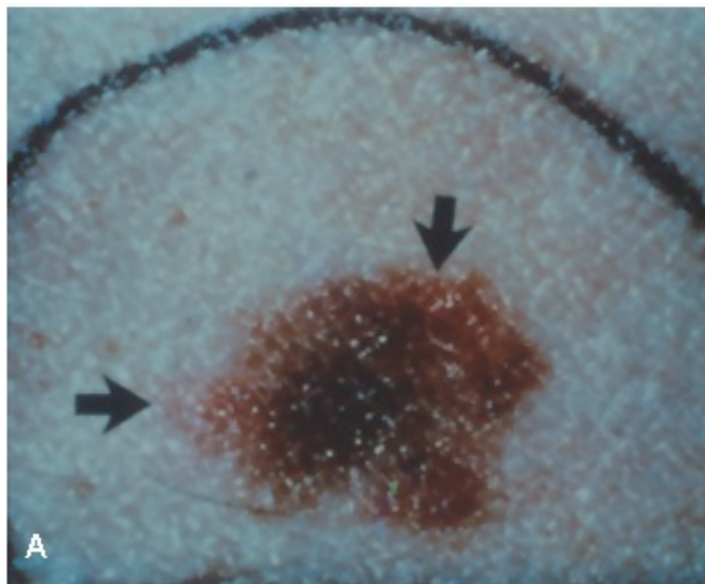




Figura 5.3 A. Mancha hipercrômica (melanoma in situ). B. Manchas hipercrômicas (café-au-lait, neurofibromatose).

Outros pigmentos endógenos ou exógenos também modificam a cor da pele. Dentre os pigmentos endógenos, figuram a bilirrubina na icterícia, e a alcaptona na ocronose (cor escura). Entre os pigmentos exógenos, há os de natureza alimentar, como o caroteno, que pode imprimir à pele uma tonalidade amarelada (xantocromia – Figura 5.4) quando ingerido em excesso, sobretudo em diabéticos, que não metabolizam bem a vitamina A. Exemplos de pigmento exógeno de natureza medicamentosa são a clofazimina (cor escura), os antimaláricos (cor amarelada) e a amiodarona (tonalidade azul-acinzentada – Figura 5.5). As tatuagens, em geral ricas pelo colorido, também merecem referência, assim como o asfalto, em casos de acidente (Figuras 12.21 a 12.23).

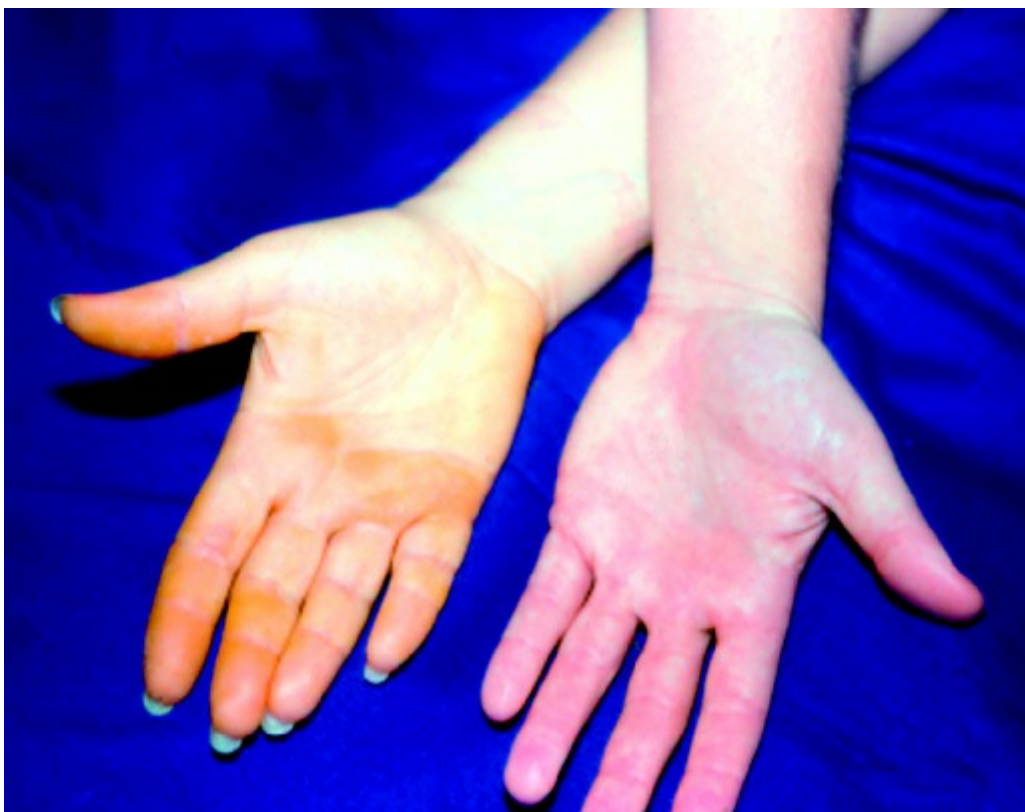


Figura 5.4 Carotenemia.



Figura 5.5 Hiperpigmentação por amiodarona.

## ***Púrpuras***

Ocorrem nos casos de hemorragias, em geral dérmicas e, menos frequentemente, hipodérmicas, levando a uma modificação da cor da pele, do vermelho ao amarelado e castanho, nuança que depende da evolução do tempo da hemorragia. As hemácias infiltradas no interstício tecidual são fagocitadas e metabolizadas pelos macrófagos, transformando a hemoglobina em hemossiderina. A lesão elementar é, pois, a púrpura, que, como lesão, pode ser classificada em quatro tipos:

- petéquia: lesão purpúrica puntiforme; em geral múltipla (Figura 5.6)



Figura 5.6 Petéquia.

■ víbice: lesão purpúrica linear; sempre de natureza traumática (Figura 5.7)



Figura 5.7 Víbice e equimose.

■ equimose: lesão purpúrica em lençol e, portanto, de dimensões maiores que as duas primeiras

(Figura 5.7)

■ hematoma: muitas vezes pode ter a mesma expressão clínica da equimose; é um termo empregado, sobretudo, nos casos de grandes coleções, quando ocorre abaulamento local. É, em geral, de origem traumática, sendo foco frequente de infecção, se não drenado. Quando profunda, a púrpura pode não ser visível.

Excepcionalmente as púrpuras podem ser palpáveis como em muitas apresentações clínicas das vasculites leucocitocitoclássicas, assim como nas púrpuras dermatopáticas (Capítulos 35 e 34, respectivamente).

## ■ Lesões por alterações vasculares

Estão relacionadas com alterações dos vasos sanguíneos e podem ser subdivididas em dois grupos: o *transitório* e o *permanente*.

As *lesões vasculares transitórias* são de ordem funcional e, por isso, seu aparecimento e duração variam de acordo com o elemento causal e a natureza do processo; não apresentam relevo e são agrupadas nos dois tipos apresentados a seguir.

*Eritema* (na pele) e *enantema* (nas mucosas) são caracterizados pela cor avermelhada, mais ou menos intensa, em decorrência de afluxo maior de sangue arterial consequente a hiperemia ativa (dilatação de arteríolas). O eritema em áreas extensas recebe o nome de exantema (Figura 5.8), podendo ser morbiliforme (sarampo, rubéola) ou escarlatiniforme (escarlatina).

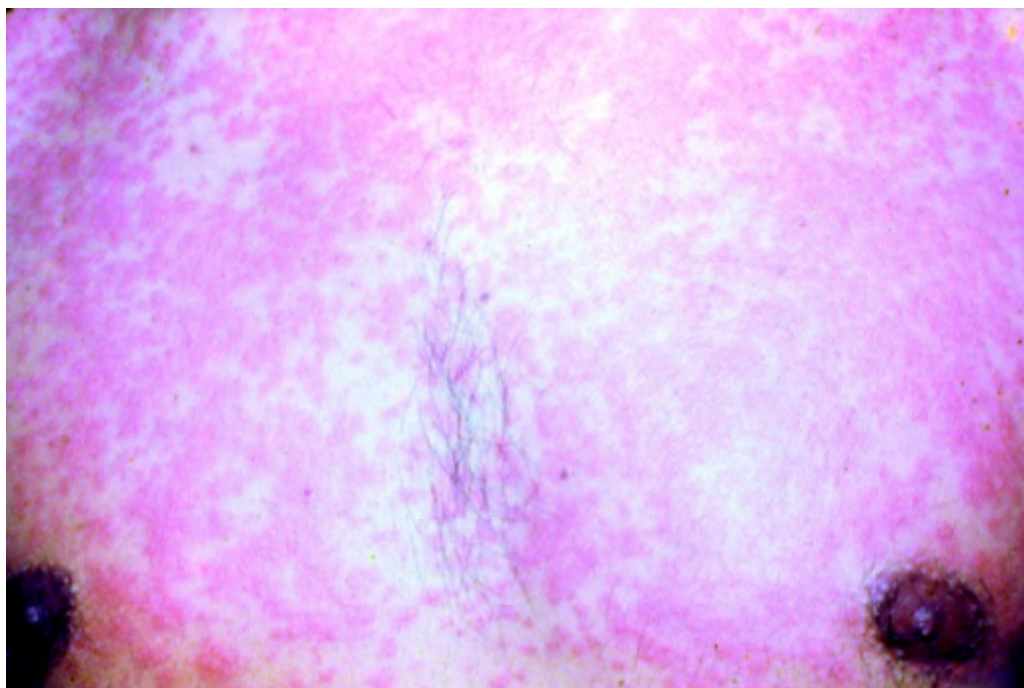


Figura 5.8 Eritema (exantema viral).

*Cianose* (na pele) e *cianema* (nas mucosas) são identificados pela coloração azulada da pele que se manifesta quando a concentração de hemoglobina reduzida no sangue está aumentada e com valores superiores a 5 g%, sendo mais bem observada nas extremidades digitais, no leito ungueal, nas orelhas e nas conjuntivas. É dita central quando a insaturação arterial está relacionada com

alterações de natureza cardiopulmonar; é dita periférica quando há consumo aumentado em decorrência de perturbação de natureza circulatória, e também pode ser decorrente de alterações na hemoglobina, como na metemoglobinemia.

As *lesões vasculares permanentes* são de três tipos:

- relacionadas com a proliferação vascular: caracterizam-se pelo aumento do número de vasos; podem ser planas ou elevadas; dependendo do aspecto ou da cor ganham sua especificação. Exemplos: angioma em vinho do Porto (mancha), angioma rubi (pápula), hemangioma (tumoração) (Figuras 5.9 e 5.10)



Figura 5.9 Lesões eritematopurpúricas (vasculite) (ver item Diascopia, vitropressão e digitopressão, adiante).





- relacionadas com a dilatação vascular: a telangiectasia é uma dilatação permanente do calibre de pequenos vasos (Figura 5.11)

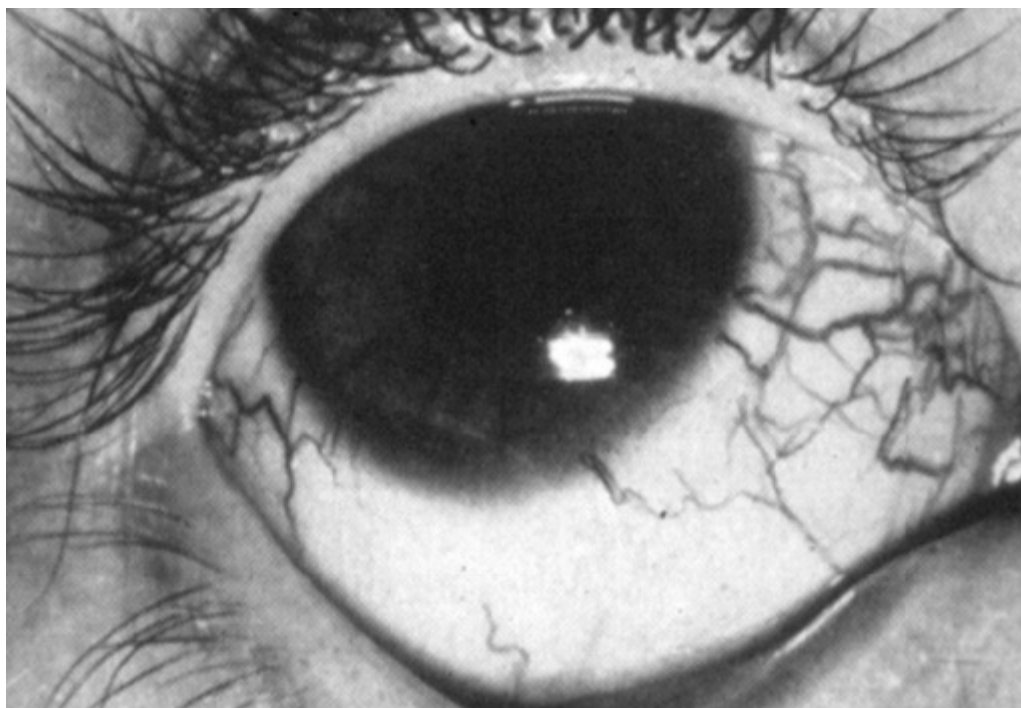


Figura 5.11 Telangiectasia (doença de Louis-Bar, ataxia-telangiectasia).

- relacionadas com a constrição vascular funcional: o nevo anêmico é caracterizado clinicamente por mancha hipocrômica que não se torna eritematosa depois de ser friccionada; é consequência de reatividade vascular alterada em decorrência da ação local das catecolaminas. Faz diagnóstico diferencial com o nevo acrômico (ausência de melanina), que se torna eritematoso à fricção.

## ■ Lesões elementares sólidas

São as alterações circunscritas decorrentes de acúmulo de células em determinado local ou por espessamento cutâneo.

### ***Por acúmulo de células***

#### **Pápula**

Eflorescência de consistência dura, superficial, que mede, geralmente, menos de 5 mm. Provoca certa elevação e, ao involuir, não deixa cicatriz; à palpação, não tem representação dérmica significativa, pois as alterações estão limitadas à derme papilar, ao contrário do tubérculo (Figuras 5.12 e 5.13). As pápulas podem ser:



Figura 5.12 Pápulas (xantoma eruptivo).

- epidérmicas: ocorrem pelo aumento de células de uma ou das várias camadas da epiderme
- dérmicas: consequentes ao aumento de células mesenquimais ao nível da derme papilar
- mistas: decorrem da concomitância das duas anteriores.

A *placa* é uma lesão elevada, em platô, que surge como consequência da confluência de numerosas pápulas.



Figura 5.13 Pápulas eritematosas (sífilis secundária).

### **Tubérculo**

Eflorescência de consistência dura, elevada, medindo, em geral, mais de 5 mm. Resulta da infiltração de células mesenquimais ao nível de toda a derme e, conseqüentemente, deixando, muitas vezes, cicatriz ao sofrer involução (espontânea ou terapêutica). Na sua descrição tem embutida a conotação de que será encontrado na patologia da doença um processo de natureza granulomatosa (Figura 5.14).

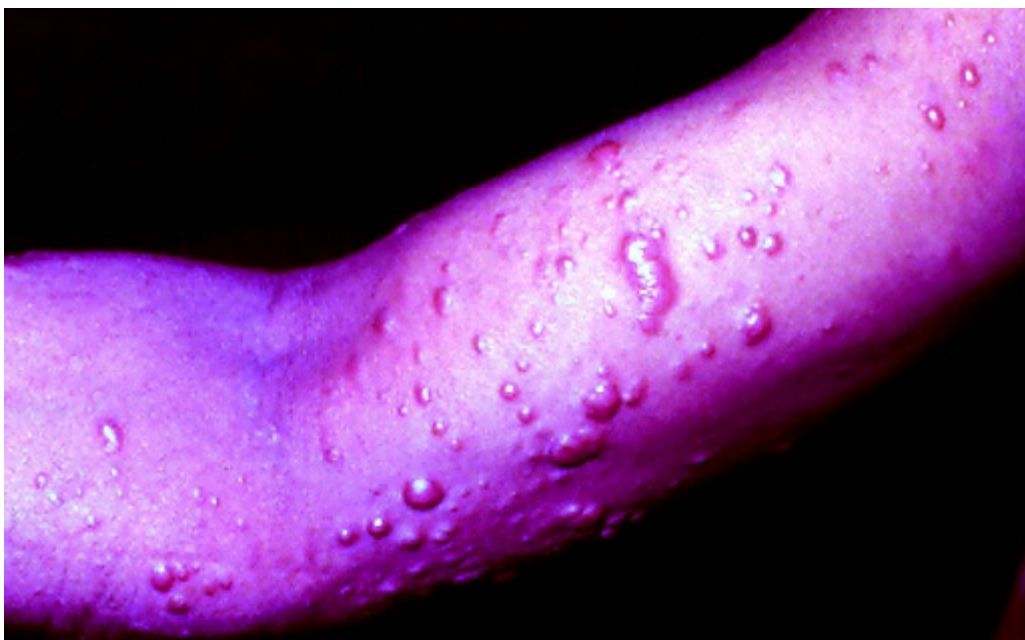


Figura 5.14 Tubérculo (hanseníase virchowiana).

### Nódulo

Eflorescência de consistência endurecida, de dimensões variáveis, por vezes visível à simples inspeção, outras vezes reconhecida exclusivamente pela palpação, decorrente do aumento do número de células na derme, em geral profunda e/ou ao nível da hipoderme (Figuras 5.15 e 5.16; ver também Figuras 18.17, 45.3 e 45.4).



Figura 5.15 Nódulos (eritema nodoso).



Figura 5.16 Nódulos ou cistos (epidérmicos).

*Cistos* são nódulos de superfície lisa, de consistência não endurecida e, em geral, circundados por cápsula de linhagem epitelial.

*Goma* (Figura 5.17) é um tipo peculiar de nódulo por ter evolução dinâmica em quatro fases bem definidas:



Figura 5.17 Goma (esporotricose).

- **endurecimento:** corresponde à infiltração celular da hipoderme; é o nódulo propriamente dito
- **amolecimento:** corresponde à necrose central
- **esvaziamento:** corresponde à fistulização, isto é, o processo necrótico invade a epiderme, acabando por abrir-se para o exterior, através de úlceras ou fistulas, pelas quais se elimina
- **reparação:** corresponde à fibrose que se forma para ocupar o vazio deixado pelo material necrótico eliminado, constituindo-se, assim, uma cicatriz.

*Nodosidade* ou *tumoração* são empregados como sinônimos e servem para descrever lesões maiores que 3 cm. Opta-se, nesta obra, pelo termo *nodosidade*, pois não necessariamente a lesão é de natureza neoplásica, tumoral.

## Vegetação

Eflorescência que cresce para o exterior em função da hipertrofia de algumas papilas dérmicas (papilomatose); está claro que os cones interpapilares também se apresentam hipertróficos. Existem dois tipos de lesões vegetantes:

- verrucosa: é seca, pois a epiderme que a recobre está íntegra, inclusive com grande aumento da camada córnea (Figura 5.18)



Figura 5.18 Verruga vulgar.

- condilomatosa: é úmida, porque a epiderme apresenta-se com a camada córnea normal ou diminuída, tornando possível, assim, que haja exosserose; ocorre nas mucosas ou nas dobras (Figura 5.19).



Figura 5.19 Vegetação (condiloma acuminado).

## ***Por espessamento cutâneo***

### **Ceratose (ou queratose)**

Trata-se de um espessamento superficial da epiderme decorrente da proliferação exclusiva da camada córnea; suas dimensões são variáveis – ora alguns milímetros, como nas ceratoses senis, ora extensas, como nas ceratodermias palmares e plantares. A superfície das ceratoses costuma ser áspera e esbranquiçada (Figura 5.20). O corno cutâneo é um caso particular de lesão ceratósica em que a altura é maior que a base.

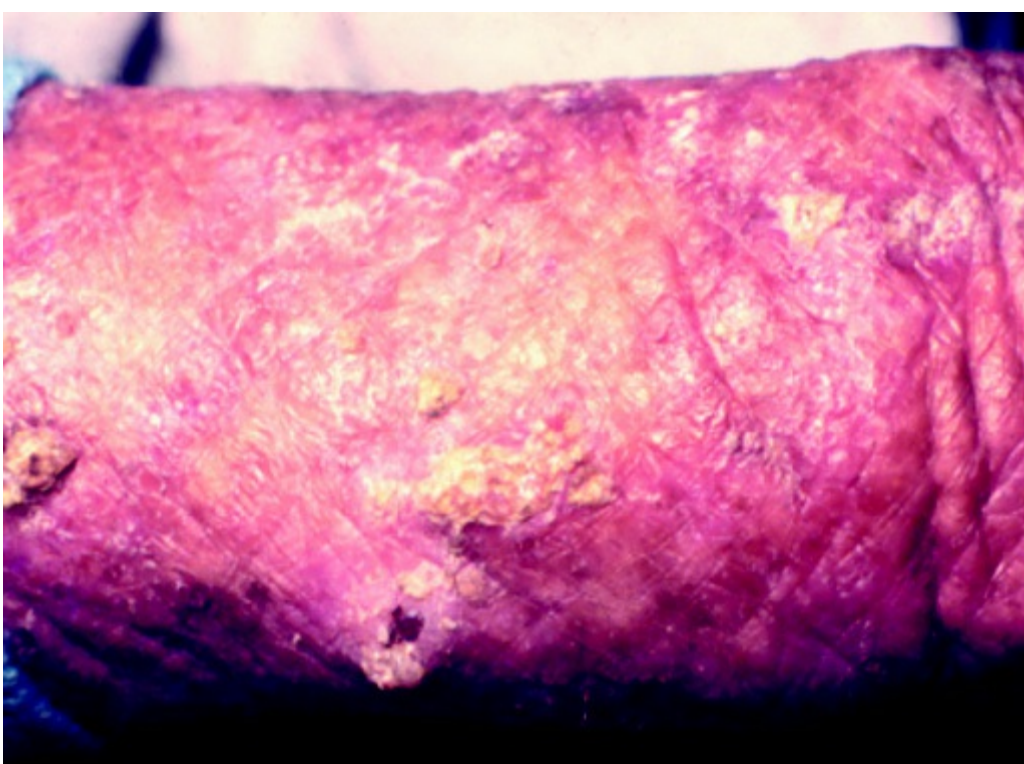


Figura 5.20 Ceratose (actínica).

### **Esclerose**

É o endurecimento da pele consequente à proliferação de tecido colágeno que dificulta o plegamento (Figura 5.21).



Figura 5.21 Esclerose. Paciente com esclerodermia e também com lesões vitiligoides.

### **Liquenificação**

É uma lesão, em geral circunscrita, produzida por espessamento da pele, que passa a evidenciar com maior nitidez todos os seus sulcos e saliências (Figuras 5.22 e 5.23). É consequente ao ato de coçar prolongado e frequente.



Figura 5.22 Liquenificação (dermatite atópica).



Figura 5.23 Liquenificação (eczema de contato crônico).

## Infiltração

Corresponde a um espessamento circunscrito ou difuso da pele. Quando decorrente do aumento do número de células, pode ser de natureza tumoral (neoplásica) ou inflamatória (hanseníase, leishmaniose etc.); algumas doenças ditas de depósito caracterizam-se pelo acúmulo de substância na pele (mucina, amiloide, lipídios).

### ▪ Lesões elementares de conteúdo líquido

As lesões de conteúdo líquido podem ser decorrentes de *acúmulo circunscrito* ou *não circunscrito*.

### ***Lesões formadas pelo acúmulo circunscrito de líquido***



## Vesícula

Corresponde a um elemento circunscrito de pequenas dimensões (alguns milímetros), com conteúdo seroso citrino fazendo uma pequena saliência cônica ao nível da pele (Figura 5.24). Quando de localização intraepidérmica, pode ser formada por um dos dois seguintes mecanismos: espongirose, isto é, edema intercelular na camada de Malpighi, como nos eczemas; ou por edema e degeneração intracelular malpighiana (balonização), como nas viroses.



Figura 5.24 Vesículas agrupadas em base eritematosa (herpes simples). (Cortesia do Dr. Rafael Ramos.)

## Bolha (flictena)

Corresponde a um elemento líquido (seroso) de dimensões bem maiores (centímetros) e costuma ser maior que a vesícula, fazendo saliência em abóbada. A bolha pode ser intraepidérmica (acantólise), como nos pênfigos, quando é efêmera; ou subepidérmica, como nos penfigoides (bolhas tensas e maiores – Figura 5.25).

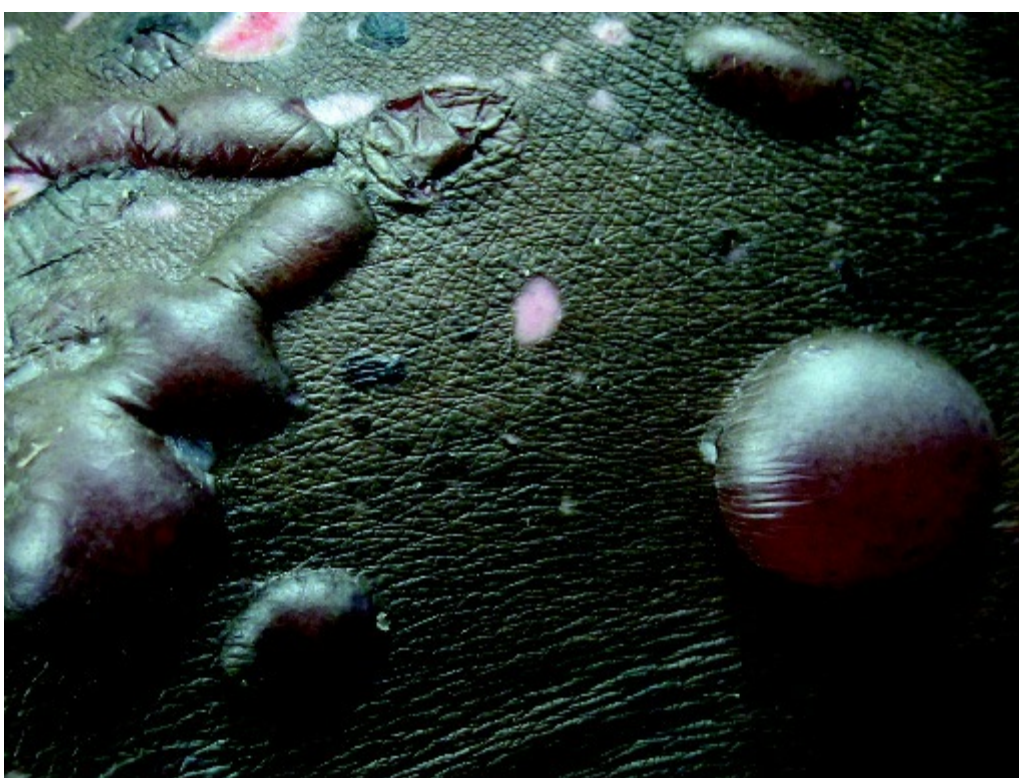


Figura 5.25 Bolha tensa (penfigoide bolhoso). (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## Pústula

Corresponde a um elemento de conteúdo líquido purulento de dimensões variáveis (Figura 5.26). As pústulas podem ser foliculares (foliculite) ou interfoliculares (impetigo). Em geral, o pus é causado por bactérias, mas também pode ser absolutamente estéril (pustulose subcórnea), sendo decorrente, sobretudo, do acúmulo de neutrófilos. Abscesso é a coleção de pus na profundidade dos tecidos.



Figura 5.26 Pústulas (tinea capitis). (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

# Lesões formadas por acúmulo não circunscrito de líquido

## Urtica

Tem na urticária a sua melhor expressão. É de tamanho variável (alguns milímetros a centímetros), fazendo saliência na pele, com coloração que varia do eritematoso ao anêmico, decorrente, em maior grau, de exosserose e, em menor grau, de exocitose (Figura 5.27). A fisiopatogenia dessa lesão é decorrente da liberação de histamina e das demais aminas vasoativas que promovem vasodilatação e aumento da permeabilidade do endotélio vascular, viabilizando, essencialmente, a saída de plasma. Quando a reação é muito intensa, a exosserose comprime os vasos, provocando diminuição do eritema central. Quando a urticária é na derme profunda, hipoderme, recebe o nome de angioedema. A *seropápula* ou *ponfo* é uma pápula encimada por uma vesícula ou bolha. É a lesão característica do estrófulo, ou seja, é causada por picada de inseto.



Figura 5.27 Urtica (angioedema).

## Edema (quando não mediado por aminas vasoativas)

Os edemas podem ser decorrentes de:

- distúrbios onco-hidroestáticos: nesse tipo, a pele apresenta-se lisa, normotérmica, indolor,

deixando fôvea. Por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva, hipoproteinemias, insuficiência renal

- insuficiência na rede linfática (linfedema): nesse caso, o edema é duro, e, portanto, não deixa fôvea. Quando crônico, a pele pode ter aspecto verrucoso ou musgoso. Ocorre por ausência (doença de Milroy), por obstrução (filariose), por compressão (tumores) ou por destruição (cirurgias oncológicas, erisipela de repetição) dos vasos linfáticos
- inflamação: nesse caso, a pele apresenta-se com calor, rubor e dor. Pode acompanhar inúmeros processos infecciosos.

Em geral, todos os elementos de conteúdo líquido, ao involuírem, não deixam cicatriz, a não ser no caso de abscesso.

## ■ Lesões por solução de continuidade

### **Erosão**

Trata-se de uma solução de continuidade do tegumento, por mecanismo patológico superficial que compromete apenas a epiderme (Figura 5.28). Já a escoriação é a ruptura da continuidade por mecanismo traumático (corte com objetos, arranhão etc.).



Figura 5.28 Erosão (necrólise epidérmica tóxica). (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

### **Exulceração**

Corresponde a uma erosão mais profunda, acometendo a derme papilar (Figura 5.29).



Figura 5.29 Exulceração (pênfigo vulgar).

## ***Úlcera ou ulceração***

É um processo da mesma natureza que o anterior, porém com maior profundidade, pois pode atingir toda a derme, até mesmo a hipoderme, o músculo e o osso (Figuras 5.30 a 5.32).



Figura 5.30 Ulceração.



Figura 5.31 Úlcera (carcinoma basocelular terebrante).



Figura 5.32 Lesão ulcerovegetante (carcinoma espinocelular). (Cortesia da Dra. Maria Isabel Cárdenas.)



Figura 5.33 Fissura (dermatofitose).

### ***Fissura ou rágade***

É uma solução de continuidade linear e estreita (Figura 5.33).

### ***Fístula cutânea***

É uma solução de continuidade de trajeto linear, em geral sinuoso, que muitas vezes se inicia a partir de estruturas profundas ou mesmo da hipoderme, através da qual há eliminação de material necrótico e de outros elementos (Figura 5.34).



Figura 5.34 Fístula (micetoma).

## ▪ Lesões elementares caducas

Correspondem às lesões que tendem à eliminação espontânea. São de três tipos: escama, crosta e escara.

### **Escama**

Corresponde a lamínulas epidérmicas, de dimensões variáveis, desprendendo-se fácil e continuamente. Essas lamínulas podem ser pequeníssimas, recebendo então o adjetivo de pitiriásicas, ou em grandes retalhos (escamas laminares) (Figura 5.35).



Figura 5.35 Placa eritematodescamativa (psoríase). (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

O processo patológico que conduz à formação das escamas é um distúrbio de ceratinização cujo epílogo é a permanência de núcleos achatados (paraceratose) ao nível da camada córnea (lamínulas de citoqueratina, normalmente sem núcleo).

### **Crosta**

Decorre do ressecamento de exsudato, seja seroso, purulento (crosta melicérica) ou hemático (crosta hemática), facilmente destacável, dependendo do seu tempo de evolução (Figura 5.36).



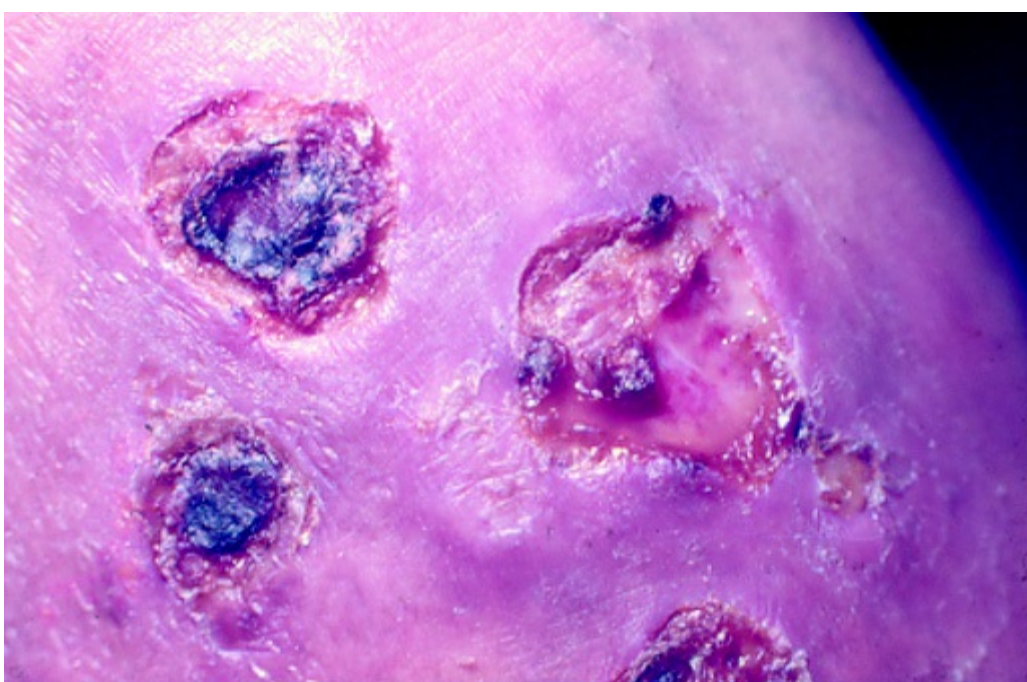


Figura 5.36 Crosta (ectima).

## **Escara**

Trata-se de uma lesão por necrose do tecido, de cor negra em seu estágio final (Figuras 5.37 e 5.38). Apresenta graus variáveis de espessura, chegando a planos profundos (osso).

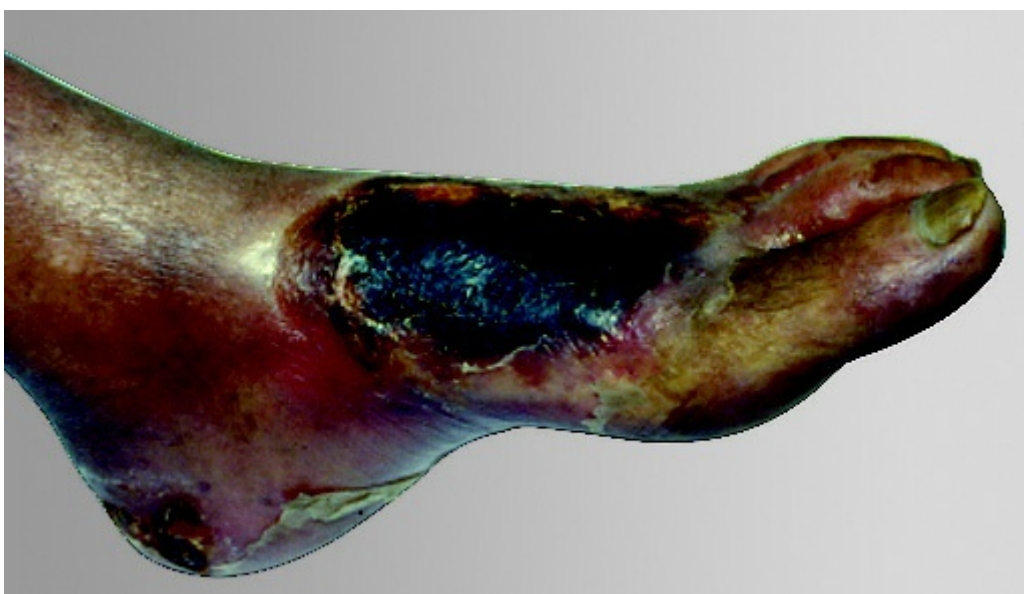


Figura 5.37 Escara (pé diabético).



Figura 5.38 Escara com exposição dos tendões da musculatura extensora do pé. (Cortesia da Dra. Natália Cordeiro.)

## ■ Sequelas

São eflorescências indeléveis, ora primárias, ora secundárias a outra lesão. São de dois tipos: atrofia e cicatriz.

### **Atrofia**

Redução da espessura da pele em decorrência da diminuição do número ou do tamanho das células, ao nível de qualquer camada da pele.

### **Cicatriz**

É uma sequela, de dimensões as mais variadas, decorrente da proliferação de tecido fibroso, e não deve ser confundida com reparação, pois nesta a pele volta a apresentar suas características originais. As cicatrizes podem ser *atróficas*, *hipertróficas* ou *queloidianas* (Figuras 5.39 a 5.41). A diferenciação entre cicatriz hipertrófica e queiloide é que nesta a proliferação fibroblástica ultrapassa os limites do trauma desencadeante e, portanto, atinge maior dimensão, podendo chegar a grandes dimensões. Dentre as atróficas, figura a cribriforme, que tipicamente ocorre no pioderma gangrenoso e se caracteriza por alternância de depressões e elevações.



Figura 5.39 Cicatriz atrófica (pós-acne). (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)



Figura 5.40 Cicatriz hipertrófica (pós-cirurgia). (Arquivo Serviço de Dermatologia do HUCFF/UFRJ.)

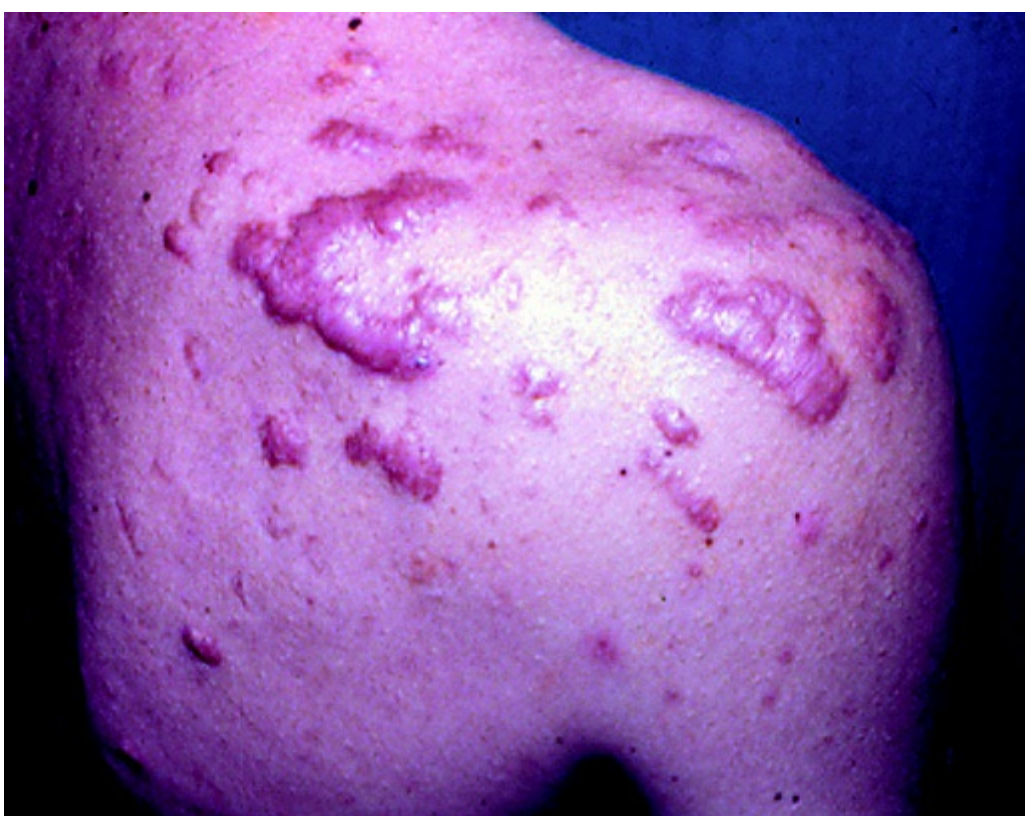


Figura 5.41 Quelóide (pós-acne).

O objetivo da descrição precisa das lesões elementares, o que nem sempre é fácil, é possibilitar um diagnóstico clínico correto.

Atualmente, a escola dermatológica dominante é a americana, que não reconhece o tubérculo como lesão elementar, portanto, apenas o nódulo é considerado. A escola francesa entende que o tubérculo tem, por excelência, uma conotação histopatológica de granuloma. Não são muitas as doenças que o têm como lesão primordial, mas são muito importantes. São exemplos: hanseníase, sífilis terciária, tuberculose, leishmaniose, sarcoidose, micoses profundas etc.

## ▶ Aspectos clínicos de interesse semiológico

A semiologia dermatológica implica a verificação de diferentes parâmetros: tipo de erupção, tempo de evolução e época de surgimento; bem como distribuição, organização, morfologia lesional, maneira de progressão e fenômenos envolvidos na fisiopatogenia da lesão. As alterações dos anexos cutâneos tanto em estrutura quanto em seu funcionamento também devem ser consideradas (*morfofisiologia anexial*).

### ▪ Tipos de erupção, tempo de evolução e época de surgimento

O termo *erupção*, em sentido estrito, estaria relacionado com o aparecimento mais ou menos abrupto de um número razoável de lesões disseminadas, ou em grandes áreas do tegumento. Em sentido amplo, está associado a toda e qualquer aparição de um ou mais elementos eruptivos (lesões elementares) independentemente da modalidade de seu aparecimento. É possível, então, ter uma erupção de um único elemento eruptivo ou de inúmeros elementos eruptivos.

## Tipos de erupções

As erupções podem ser classificadas em:

- monomorfas: constituídas por um único elemento eruptivo. Por exemplo: o herpes simples é uma erupção monomórfica vesicular localizada
- polimorfas: constituídas por vários tipos de elementos eruptivos. Por exemplo: o lúpus eritematoso sistêmico pode ser uma erupção polimórfica, pois eritema, púrpura, bolha, atrofia, escara, úlcera etc. podem estar presentes ao mesmo tempo.

## Tempo de evolução

A evolução pode ser aguda, subaguda ou crônica.

## Época de surgimento

Há dermatoses cujo aparecimento se dá conforme a estação do ano: disidrose, miliária e fotodermatoses no verão; eritema pérmio e prurido *hiemalis* no inverno. Outras predominam em determinada faixa etária (congenita, senil).

### ■ Distribuição

Pode ser simétrica ou assimétrica, regional, folicular, segmentar, localizada, universal (toda a pele está comprometida), generalizada (lesões extensas, porém intercaladas por pele sã), em áreas expostas, confluentes ou seguindo as linhas de Blaschko.

### ■ Organização

A organização pode ser linear, zosteriforme (linear, mas seguindo um dermatomo); herpetiforme (lesões de conteúdo líquido agrupadas); *agminata* (agrupadas); reticulada ou retiforme (em rede).

### ■ Arranjo lesional

Os arranjos lesionais são: *anular* (em anel) – granuloma anular, sarcoidose, lúpus vulgar; *circinada* (em círculo) – dermatofitose; *policíclica* (confluência de vários círculos) – urticária, dermatofitose, eritema multiforme; *numular* (arredondada, formato de moeda) – eczema numular; *serpiginosa* (lembra o movimento da serpente) – larva *migrans*; *em íris* ou *em alvo* (lesão com centro eritematovioláceo, circundado por halo mais claro e borda externa mais eritematosa) – eritema multiforme; *gutata* (em gotas) – psoríase; *em placa* (elevada e plana) – psoríase, neurodermite; *puntiforme* (em pontos); *lenticular* (lembra lentilhas); *corimbiforme* (lesão central maior com outras satélites, lembra explosão) – verruga vulgar, sífilis; *foliácea* (descamação em folhas) – pênfigo foliáceo; *discoide* (em disco) – lúpus eritematoso; *fungoide* (lembra cogumelo) – fase tumoral da micose fungoide; *miliar* (lembra grânulos) – tuberculose; *reniforme* ou *arciforme* (lembra rim ou arco) – sífilis terciária, sarcoidose; *girata* (curva ou giros) – eritema *gyratum repens*; *poligonal* – líquen plano; *umbilicada* (deprimida no centro) – molusco contagioso; *pedunculada* (quando lembra um saco, é mole e tem base pequena) – neurofibroma,

molusco pênulo; *séssil* (lesão não pedunculada, ou seja, firmemente fixada à pele) – neurofibroma; *acuminada* (pontaguda) – condiloma acuminado; *cribriforme* (furado como peneira) – pioderma gangrenoso e atrofodermias foliculares (Figura 5.42).

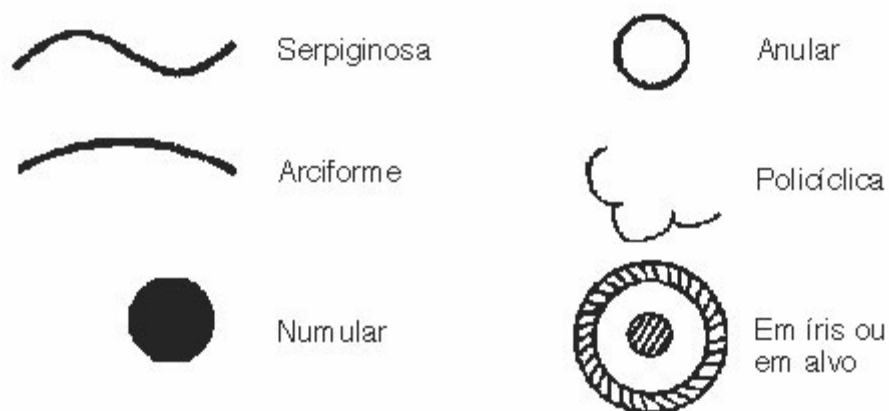


Figura 5.42 Diferentes arranjos das lesões.

*Poiquilodermia* combina atrofia, telangiectasia e hipo- hiperpigmentação; ocorre na dermatomiosite, no lúpus, na radiodermite crônica e em algumas raras genodermatoses.

Ainda com relação às lesões elementares, é preciso considerar o seu relevo (arredondado, séssil verrucoso, pedunculado, plano, acuminado – Figura 5.43), as características da superfície (rugosa, áspera, lisa – Figura 5.44), a nitidez das bordas (bem ou mal demarcadas), se são regulares ou irregulares (geográficas). O tipo de exsudato (seroso, hemático, purulento) também deve ser analisado.

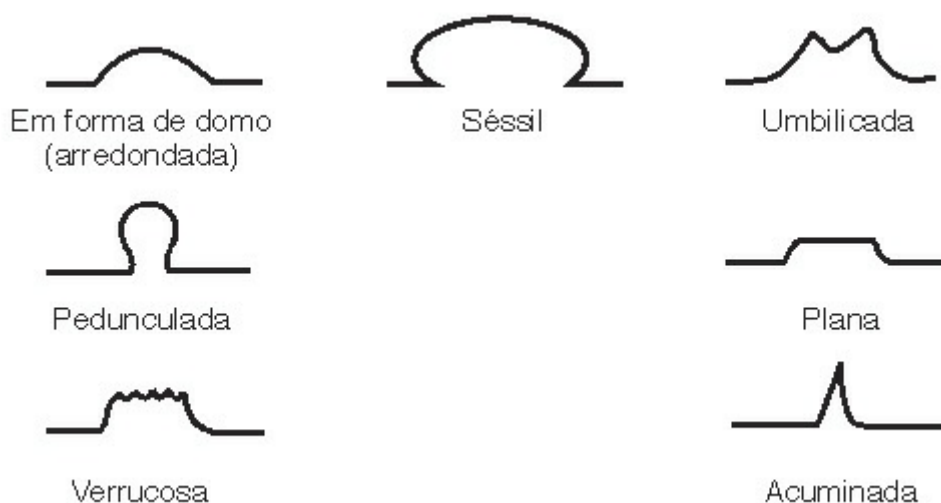


Figura 5.43 Diferentes relevos nas lesões sólidas.

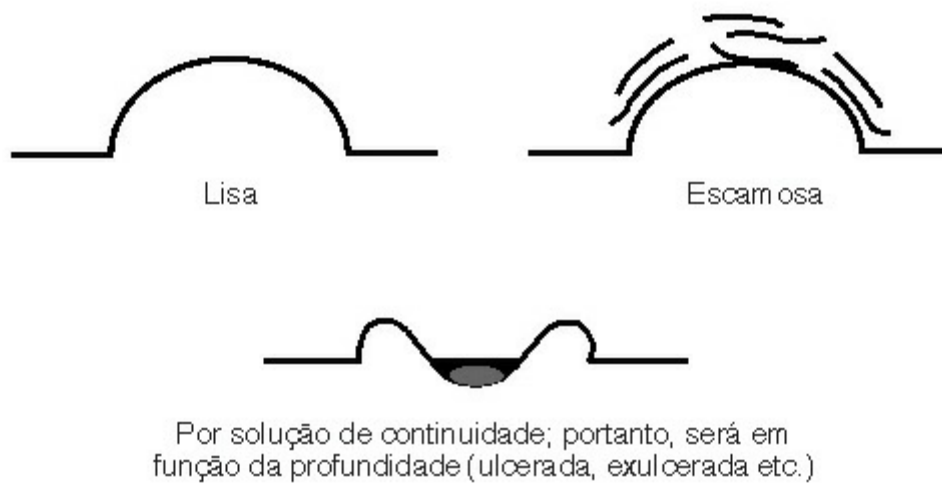


Figura 5.44 Superfície das lesões.

## ▪ Forma de progressão das lesões

A progressão das lesões pode ser fagedênica (com destruição do tecido), terebrante (perfurante), centrífuga, serpiginosa (sinuosa, lembra o rastro da cobra).

## ▪ Fenômenos

### ***Fenômeno de Köebner ou fenômeno isomórfico***

Trata-se da reprodução de lesões típicas de uma determinada doença no local e com a morfologia do agente traumatizante. Ocorre, com certa frequência, em psoríase, líquen plano, vitiligo, pênfigo vulgar, vasculite leucocitoclástica, doença de Kyrle e sarcoma de Kaposi (Figura 5.45). A maioria dos compêndios inclui a verruga vulgar, assim como outras viroses, como capaz de apresentá-lo, porém, na opinião dos autores deste capítulo, trata-se apenas de uma inoculação direta do vírus em local previamente traumatizado, o que a diferenciaria das demais doenças que apresentam esse fenômeno (Figura 5.46).



Figura 5.45 Fenômeno de Köebner. Vitiligo desencadeado por roupa.



Figura 5.46 Fenômeno de Köebner (?) na epidermodisplasia verruciforme.

### ***Fenômeno isotópico ou isotópico de Wolf***

O fenômeno de Wolf caracteriza-se pelo aparecimento de uma nova doença dermatológica no local da ocorrência de doença cutânea prévia, já curada e com a qual não guarda qualquer relação (Figura 5.47). Por exemplo: lesões das placas e pápulas urticariformes e pruriginosas da gravidez sobre estrias; sarcoidose sobre cicatriz. A doença prévia de longe a mais frequente é o herpes-zóster. Outras entidades já descritas são: líquen plano, granuloma anular, metástase, infiltrações específicas de doenças linfoproliferativas, pseudolinfoma, sarcoma de Kaposi, líquen escleroso, foliculite etc.



Figura 5.47 Fenômeno isotópico de Wolf. Paciente com foliculite granulomatosa restrita às áreas acometidas anteriormente por herpes-zóster. (Cortesia da Dra. Erica Barros.)



## **Patergia**

É o desenvolvimento de pústulas ou piora de lesões preexistentes secundárias a mínimos traumas (biopsia por *punch*, testes cutâneos, uso de iodo, injeção de salina). Ocorre no pioderma gangrenoso, na síndrome de Behçet e na síndrome de Sweet.

### ■ **Alterações dos anexos**

Existe uma nomenclatura própria para as alterações anexas a serem estudadas, conforme demonstrado a seguir.

### **Em relação às glândulas sudoríparas**

*Anidrose*, *hipoidrose* e *hiperidrose*, respectivamente, ausência, diminuição e aumento de secreção sudorípara. *Cromidrose*, suor colorido, devido a ingestão de fármacos; *bromidrose*, odor desagradável acompanhando a secreção sudoral.

### **Em relação às glândulas sebáceas**

*Ateatose*, falta de secreção sebácea; e *esteatorreia* ou *seborreia*, secreção sebácea exagerada.

### **Em relação aos pelos**

*Atricose*, *hipotricose* e *hipertricrose*, quando há ausência, diminuição ou aumento de pelos em uma determinada área, respectivamente. *Canície* é o embranquecimento generalizado dos pelos, enquanto *poliose* consiste em ausência segmentar ou diminuição da melanina dos pelos (vitiligo, nevo, piebaldismo). *Tricorrexe* corresponde à fratura dos pelos. O termo *alopecia* reserva-se à queda de cabelo por mecanismos variados; podem ser encontradas alopecia traumática, alopecia em clareira (sífilis recente), alopecia areata, alopecia ofiásica e alopecia universal. *Madarose* é o termo usado para a queda dos pelos superciliares e ciliares no seu terço externo (hanseníase, sífilis e hipotireoidismo) (Capítulo 60, item *Malformações dos pelos*).

### **Em relação às unhas**

*Anoníquia*, falta das unhas; *paquioníquia*, espessamento das unhas; *coiloníquia*, unha côncava; *platoníquia*, unha aplainada; *onicogrifose*, unha em forma de garra; *hepaloníquia*, duas ou mais lâminas; *leuconíquia*, embranquecimento da unha; *onicomadese*, descolamento da unha a partir da matriz; *onicólise*, descolamento da lâmina ungueal a partir da borda livre; *onicorrexe*, unhas excessivamente estriadas em sentido longitudinal; *unha hipocrática*, unha em baqueta de tambor; *linhas de Beau*, linhas ou sulcos transversais; *distrofia mediana canaliforme*, sulco mediano longitudinal; *fragilitas unguium*, unhas frágeis. Denomina-se *onicofagia* o ato de roer as unhas (ver glossário completo no Capítulo 59).

## ▶ **Abordagem ao paciente**

### ■ **Primeiro contato com o paciente**

É de fundamental importância para ambos, médico e paciente, o primeiro contato, pois o estabelecimento de uma boa relação facilitará a futura conduta do profissional, bem como inspirará ao paciente a confiança necessária que, certamente, de maneira direta ou indireta, influirá na evolução do caso. Acredita-se que a pele seja o órgão que, pela sua fronteira com o exterior, melhor se presta aos estímulos psicogênicos, nos dois sentidos, isto é, a lesão cutânea causando influxos psicogênicos ou o estado mental projetando na pele a somatização de sua neurose. Se não é tão fácil demonstrar, cientificamente, essa inter-relação dentro do conceito ortodoxo de causa e efeito, a prática diária demonstra o agravamento ou a melhora da sintomatologia por interferência da esfera emocional do indivíduo. A abordagem adequada de cada caso já implica benefício do doente. Uma semiologia bem feita pode resolver, com o diagnóstico e a terapêutica corretos, um número razoável de casos, mas é insuficiente em outros. Foi catalogado, em dermatologia, um número elevado de entidades mórbidas de causa desconhecida e carentes de tratamento efetivo; isso, por si só, é expressivo e exige, pois, uma boa relação médico-paciente.

A ortodoxia semiológica exigiria determinada sequência: dados da identificação, histórias fisiopatológicas pregressas familiar e pessoal, anamnese da doença atual, exame objetivo do paciente, possíveis conexões com estados patológicos internos, exames laboratoriais adequados e, finalmente, o raciocínio que leva ao diagnóstico final, com a consequente indicação terapêutica. Na prática profissional, não é o que ocorre; a facilidade de acesso ao elemento eruptivo faz com que muitos doentes desejem mostrá-lo, de saída, para concomitantemente apresentarem suas queixas, o que leva o profissional a uma conduta realística não ortodoxa, de inverter a sequência técnica já referida aqui. Especialidade essencialmente objetiva, com exigência instrumental mínima para o diagnóstico, a dermatologia promove essa conduta com proveito de tempo, que deve ser aplicado no desenvolvimento de uma boa relação médico-paciente. O dermatologista deve, portanto, adaptar o seu exame às condições personalizadas de cada caso no devido tempo. Assim, o exame objetivo pode preceder a anamnese; em outros casos, o inverso é o que ocorre; outras vezes, parte da anamnese se faz concomitantemente ao exame do doente; esta, em geral, é uma boa conduta. Posto isso, os diversos itens de grande significado propedêutico passam a ser valorizados.

Não se recomenda a realização de procedimentos a não ser com indicação óbvia na primeira consulta. Procedimentos estéticos devem ser evitados, pois do ponto de vista legal, o médico pode, inclusive, ser acusado de indução à realização do mesmo.

## ■ **Identificação do paciente**

As exatidões gráfica e oral são importantes; desde o primeiro momento, o dermatologista deve passar a dirigir-se ao doente pronunciando seu nome para iniciar o contato com a valorização do paciente, o que o ajuda a sair de sua condição de inferioridade.

## ▪ **Sexo**

Há doenças com predileção por determinado sexo: febrícula, dores articulares, lesões eritematosas fugazes acometendo mulheres sugerem, com grande probabilidade, o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico; estrias atróficas, melasma, síndrome de Plummer-Vinson são mais comuns no sexo feminino; dermatoses das pernas de origem vascular, sarcoma de Kaposi, sicose, alopecia androgênica, rinofima, ictiose do varão e outros incidem com maior frequência no homem.

## ▪ **Idade**

Esse elemento é realmente importante. Exemplificando, a congenitalidade em certas genodermatoses, formações névicas e sífilis congênita; candidíase, necrose da hipoderme (adipoesclerema e adiponecrose) surgindo nas primeiras semanas de vida; o eczema seborreico pode estar presente já ao nascimento ou surgir nos primeiros dias de vida, enquanto o atópico não se inicia antes dos 3 primeiros meses. Na primeira infância (2 a 5 anos): estrófulo, certas ictioses, síndrome de Rothmund-Thompson, epidermólise bolhosa, piodermites, síndrome de Wiskott-Aldrich. Na idade escolar: larva *migrans*, impetigo, *tinea* (ou tinha) do couro cabeludo, granuloma anular, eczemátide. Na puberdade: acne, dermatofitose marginada, hidradenite, doenças de transmissão sexual. No adulto: líquen, pruridermias, liquenificações, seborreia, micoses superficiais, psoríase, eritrodermias. Na velhice: epiteliomas, linfomas, penfigoide.

## ▪ **Raça**

A frequência de epiteliomas e psoríase nos negros é baixíssima em contraposição à apresentada nos brancos; as fotodermatoses e o vitiligo são mais frequentes no branco, e o queloides e a sarcoidose, no negro.

## ▪ **Profissão**

As dermatoses profissionais representam um vasto campo; o lavrador pode apresentar certas dermatozoonoses e micoses profundas; o pedreiro, eczema ao cimento; elaiconiose, também chamada de acne ocupacional, induzida por hidrocarburetos; trabalhos expostos a certas substâncias químicas (fenol, hidroquinona) podem apresentar hipopigmentação; profissionais da área médica podem ter hipersensibilidade ao látex.

## ▪ **Procedência**

Sobretudo na zona intertropical, a procedência auxilia no esclarecimento do diagnóstico, sabendo-se que o enfermo procede de uma região endêmica. Exemplos: micose de Jorge Lobo (Amazônia), pênfigo foliáceo (zona rural de certos estados como Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, Rio de Janeiro); paracoccidioidomicose (exclusiva de zona rural), pinta (Amazônia), bouba (Nordeste).

## ■ Comorbidades

Conhecer o paciente como um todo é fundamental na compreensão do aparecimento de certas doenças e na limitação de proposição de alguns procedimentos ou terapêuticas. Exemplos: associação da necrobiose lipoídica ao diabetes melito, etilismo com uso de monossulfiram no tratamento da escabiose, procedimentos cirúrgicos de maior porte em pacientes que fazem uso de antiagregantes plaquetários.

## ■ Tratamento prévio

Por vezes, o aspecto clínico da lesão deixa o médico em dúvida. Saber sobre os tratamentos prévios e as respostas obtidas pode esclarecer o diagnóstico. Exemplo: o diagnóstico diferencial entre *tinea pedis* e psoríase plantar. É importante também, na anamnese, indagar sobre reações alérgicas prévias, sobretudo a medicamentos, para não os prescrever em hipótese alguma, deixando em destaque na ficha clínica.

## ▶ Sintomatologia subjetiva

O prurido é um elemento de grande valor quando bem pesquisado, pois há dermatoses sem prurido algum (sífilis, hanseníase, sarcoidose, leishmaniose), enquanto em outras há sempre prurido de intensidade variável (dermatofitose, prurigos, eczemas). O momento do aparecimento do prurido serve como indicador semiológico de importância (noturno, na escabiose; coincidência com a ingestão de determinado medicamento, nas farmacodermias; após exposição solar, como nas fotodermatites; após o banho, na urticária colinérgica e nos linfomas; o uso de determinadas roupas, como no eczema de contato às anilinas ou a substâncias sintéticas). Não se deve esquecer que há doentes neuróticos que se queixam de prurido, mesmo quando se trata de uma erupção não pruriginosa. As perturbações da sensibilidade devem ser investigadas (parestesias no diabetes e em doenças do colágeno; hipo ou anestesia na hanseníase; dor nas úlceras de natureza vascular).

Outros sintomas subjetivos, como ardência, calor e frio, devem ser pesquisados. A febre, raramente presente nas dermatoses, tem grande valor diagnóstico no lúpus eritematoso sistêmico, na doença autoagressiva hansênica, na erisipela, nas doenças exantemáticas, entre outras.

## ▶ Acometimento extracutâneo

Todos os sinais que ocorrem em outros sistemas que não o cutâneo podem ter correlação com a doença em apreço. Os itens de maior importância são destacados a seguir.

▶ **Adenopatia.** Discreta, generalizada e assintomática na sífilis recente; mais evidente, regional e/ou generalizada nos linfomas; aguda e regional na erisipela; subaguda e inguinal no linfogranuloma venéreo; crônica e pétreia nas metástases; aguda ou subaguda na paracoccidiodomicose; com fistula ou ulceração no escrofuloderma.

- ▶ **Amiotrofia e/ou dor muscular.** Nas partes distais dos membros, na hanseníase; nos músculos das cinturas pélvica e escapular, acompanhando-se de dor, na dermatomiosite.
- ▶ **Anemia.** Úlcera falciforme, pelagra.
- ▶ **Artropatia.** Psoríase, sífilis, doenças do colágeno e doença autoagressiva hansênica.
- ▶ **Catarata.** Eczema atópico, síndrome de Rothmund-Thomson e pênfigo foliáceo.
- ▶ **Distúrbios gastrintestinais.** Pelagra, dermatite de Duhring, pioderma gangrenoso, acrodermatite enteropática, eritema nodoso.
- ▶ **Espessamento de nervo.** Na hanseníase, vários nervos (cubital, auricular, ciático-poplíteo externo) podem apresentar maior ou menor espessamento. É importante que se faça a palpação por comparação ao nervo contralateral.
- ▶ **Esplenomegalia e hepatomegalia.** Paracoccidiodomicose, linfomas, leishmaniose.
- ▶ **Fenômeno de Raynaud.** Colagenoses.
- ▶ **Linfangite.** Partindo da lesão em direção ao interior do organismo, às vezes apenas em cordão, outras vezes com nódulos ao nível do cordão, a linfangite é sempre centrípeta, podendo ser ascendente (membro) ou mesmo descendente (cabeça). Em caso de grande linfangite a partir de pequena lesão ulcerada, deve-se considerar esporotricose; em caso de linfangite pequena a partir de lesão ulcerada de maiores dimensões, deve-se pensar em leishmaniose (*senal de Azulay*).
- ▶ **Sialorreia.** Paracoccidiodomicose.
- ▶ **Sistema nervoso central.** Pode haver manifestações neurológicas em várias genodermatoses, na sífilis terciária e na pelagra.

## ▶ **Semiologia armada**

Além da inspeção e palpação, que possibilitam a classificação precisa dos elementos eruptivos, o dermatologista dispõe de uma série de técnicas clássicas de grande valor semiológico que são apresentadas a seguir.

### ■ **Biopsia**

É de uso corrente em dermatologia, sendo necessária para a confirmação de hipóteses diagnósticas. Nos tumores é indispensável para um diagnóstico patológico conclusivo (Capítulo 6).

### ■ **Curetagem metódica de Brocq**

Com uma cureta, procura-se atritar a superfície de uma lesão eritematoescamosa, de maneira lenta e pouco agressiva, objetivando o diagnóstico de psoríase. Nesse caso, destacam-se, inicialmente e sem esforço, escamas micáceas esbranquiçadas, como o espermacete – é o sinal da vela. Prosseguindo a curetagem, chega-se a um ponto em que a cureta levanta uma película, pondo

a descoberto os ápices papilares (membrana de Duncan); com novos golpes da cureta, fere-se o ápice das papilas e, assim, brota o orvalho sanguíneo – sinal de Auspitz. Este ocorre por ser a psoríase uma doença com papilomatose e vasos dilatados em seu topo. Essa curetagem é feita sem que o paciente acuse dor.

A curetagem (apenas um ou dois golpes de cureta) pode também evidenciar descamação fina, farinácea, e que ocorre na pitiríase versicolor. Essa manobra também pode ser feita com a unha (sinal da unha) ou por meio do estiramento da pele (*sinal de Zireli* ou do estiramento).

## ▪ Luz de Wood

A emissão da radiação ultravioleta de onda longa da lâmpada de Wood é gerada por um arco de mercúrio de alta pressão através de um filtro feito de silicato de bário, com 9% de óxido de níquel, denominado filtro de Wood.

Esse filtro é opaco a todas as luzes, exceto para as que se situam na banda entre 320 e 400 nm, com o pico em 365 nm. A fluorescência do tecido ocorre quando o menor comprimento de onda, nesse caso entre 340 e 400 nm, inicialmente emitido pela luz de Wood (LW), é absorvido e apenas as radiações de comprimento de onda mais longas, geralmente no espectro da luz visível, são emitidas. Esse exame deve ser feito em ambiente escuro.

É útil no diagnóstico presuntivo de vários microrganismos e na detecção de porfirinas. No couro cabeludo, torna possível o diagnóstico de dermatofitose; identificando-se por fluorescência verde os cabelos infectados pelo *Microsporum canis* ou *M. audouini* e por verde-palha, os infectados pelo *Trichophyton schoenleinii*. O método serve ainda para o diagnóstico da pitiríase versicolor – a *Malassezia furfur* apresenta fluorescência róseo-dourada e o eritema, vermelho-coral. A infecção por *Pseudomonas pyocyanea* produz uma fluorescência verde-amarelada em função da piocianina produzida pela bactéria.

A LW serve, ainda, para detectar porfirina (róseo-avermelhada ou amarelo-avermelhada) nas fezes, na urina, no líquido de bolha, nos dentes (porfíria eritropoética) e no sangue (protoporfirina) (Figura 5.48). O carcinoma espinocelular apresenta fluorescência vermelho-brilhante (aspecto em brasa), provavelmente, em função das proto e coproporfirinas, o que não ocorre no carcinoma basocelular. Tal aspecto serve para orientar o local de escolha da biópsia.



Figura 5.48 Porfiria. Fluorescência na urina detectada à luz de Wood. (Cortesia do Dr. Felipe Aguinaga.)

## ■ Dermatoscopia, microscopia de superfície e microscopia de epiluminescência

Método auxiliar não invasivo para avaliação e diferenciação das lesões pigmentadas cutâneas, sobretudo melanomas iniciais e nevos melanocíticos. Emprega-se aparelhagem óptica com aumento variável de 6 a 400 $\times$ . O aumento de 10 $\times$  é o empregado nos aparelhos portáteis (dermatoscópio, episcópio). O feixe luminoso, emitido geralmente por uma lâmpada halogênica, incide na superfície cutânea em um ângulo de 20°. Pode-se obter melhor penetração da luz através dos estratos superficiais da epiderme com o emprego de um meio líquido entre a lente do aparelho e a superfície cutânea. Desse modo, as estruturas pigmentadas da junção dermoepidérmica e a derme papilar tornam-se acessíveis à visualização.

Por meio da análise dos padrões das imagens e dos achados visualizados com o emprego da técnica, é possível proceder de maneira segura à diferenciação entre as lesões pigmentadas melanocíticas e as não melanocíticas e, sobretudo, à distinção, muitas vezes, das lesões benignas e malignas. A análise das cores torna possível a diferenciação do nível cutâneo em que se encontra o pigmento melânico. O espectro de cor varia do preto ao azul, tendo o marrom-escuro, o marrom-claro e o cinza como tons intermediários. Quanto mais superficial estiver o pigmento, mais enegrecido se revela. Nas lesões que apresentam componente vascular, observam-se tons que variam do vermelho-rubi ao marrom-purpúreo. Dentre os padrões dermatoscópicos mais característicos, destacam-se a rede pigmentar e os glóbulos próprios das lesões melanocíticas, os pseudocistos córneos e as pseudodilatações foliculares característicos da ceratose seborreica, e as telangiectasias e os lóbulos acinzentados marcantes do basalioma pigmentado (Capítulo 51,

item *Dermatoscopia*).

## ▪ **Capilaroscopia periungueal**

Técnica de exploração não invasiva da microcirculação cutânea digital. Sua metodologia é semelhante à descrita para a dermatoscopia. As anomalias da morfologia da densidade capilar e das vênulas pós-capilares visualizadas nas pregas periungueais, bem como os extravasamentos de sangue desses vasos, são consideradas características de determinadas doenças cutâneas ou sistêmicas, como as acrossíndromes vasculares e as colagenoses, principalmente a esclerodermia.

## ▪ **Diascopia, vitropressão e digitopressão**

Consiste na pressão de uma lesão por meio de uma lâmina de vidro e, até mesmo, pelo dígito; torna possível distinguir um eritema (a lesão desaparece) de uma púrpura (a cor permanece); em certos casos, há diminuição da intensidade da cor – trata-se de lesão mista, eritematopurpúrica, o que não é infrequente. A vitropressão é usada, ainda, em lesões tuberosas – pequenos pontos com aspecto de geleia de maçã, observados em casos de lúpus vulgar ou outras estruturas tuberculoides. Também serve para distinguir uma lesão hipocrômica de um nevo anêmico, que desaparece pela vitropressão.

## ▪ **Pesquisa do sinal de Darier**

Pelo simples atrito de uma pápula ou mácula (em caso de mastocitose), ocorre a formação de uma lesão pofosa, decorrente da liberação de histamina e demais aminas vasoativas pela degranulação dos mastócitos com o atrito – é o *sinal de Darier*, patognomônico da mastocitose (Figura 5.49).



Figura 5.49 Sinal de Darier. Paciente melanodérmico com urticária pigmentosa. Observe discreto eritema e



Pelo atrito linear com um objeto rombo, ou mesmo com a unha, provoca-se uma lesão ponfosa linear eritematosa, com ou sem prurido – o *dermografismo* (Capítulo 17 e Figura 17.5). Existe, ainda, o chamado *dermografismo branco*, cuja resposta é anemiada e sem urticção; decorre de uma constrição arteriolar e é observado na dermatite atópica.

## ▪ Pesquisa do sinal de Nikolsky

Pela pressão com um dedo ou mesmo com um objeto rombo, em pele perilesional, pode-se provocar descolamento parcial ou total da epiderme – o sinal de Nikolsky. É classicamente encontrado nos pênfigos, porém pode ocorrer também em outras buloses, assim como na necrólise epidérmica tóxica. É de grande valor semiológico, pois torna possível, até certo ponto, pressupor o nível da lesão. Quando o descolamento é intraepidérmico, como no caso de pênfigo resultante de acantólise, o soalho fica discretamente seroso e de tonalidade róseo-amarelada. Quando a clivagem ocorre ao nível da junção dermoepidérmica (penfigoide bolhoso, herpes *gestationis* etc.), toda a epiderme descola-se, deixando o soalho hemorrágico e de tonalidade róseo-avermelhada. Por outro lado, quanto mais superficial for o processo acantolítico (pênfigo foliáceo), mais facilmente será obtido o sinal de Nikolsky. Uma variante desse sinal é o sinal de Asboe-Hansen, que consiste na aplicação vertical de pressão sobre a bolha, que é positivo se ela aumentar perifericamente.

## ▪ Pesquisa da sensibilidade superficial

É de grande valor no diagnóstico da hanseníase, quando ocorre alteração da sensibilidade. A ordem de instalação da hipo ou anestesia é a seguinte: térmica, dolorosa e tátil. A térmica é obtida pela comparação com tubo de água fria e água quente (em torno de 45°, pois acima desse limite passa a ser dolorosa); pode-se fazê-la, ainda, com um algodão embebido com água e outro com éter. A dolorosa se faz comparativamente com a ponta de um lápis e a ponta de uma agulha. A tátil, fazendo-se passar levemente o algodão sobre a pele. Para evitar erros de interpretação bilateral (médico e paciente), convém realizar as provas repetidamente na área comprometida e em área contralateral sã.

## ▪ Provas farmacológicas

Em determinados casos, são utilizadas como valiosos testes semiológicos.

### ***Prova da histamina***

É feita colocando-se uma gota de solução de cloridrato de histamina a 1:1.000; com uma agulha fina, atravessa-se essa gota e punciona-se a pele discreta e superficialmente, evitando-se o sangramento. Normalmente, ocorre a tríplice resposta de Lewis: (1) *eritema inicial* no local da picada, no máximo com 10 mm, 20 a 40 s após a picada; decorrente da ação direta do trauma; (2)

*eritema pseudopódico* com 30 a 50 mm, surgindo no espaço de 30 a 60 s; decorrente da vasodilatação arteriolar por ato reflexo axônico; (3) *seropápula*, 2 a 3 min após a picada; resultante da ação direta da histamina sobre a parede capilar, dilatando-a e viabilizando a exosserose. É muito útil no diagnóstico de manchas hipocrômicas hansênicas iniciais, pois nelas falta o eritema pseudopódico. Nesse caso, a resposta é dita *incompleta*, e não negativa. Na ausência de histamina, essa prova pode ser provocada apenas por uma ou mais picadas; nesse caso, o trauma leva à liberação da histamina, e o resultado é praticamente o mesmo. A prova da histamina pode processar-se quer no interior de uma mancha, quer na pele sadia perilesional; nesse caso, o halo eritematoso pseudopódico ocorre na pele normal contígua, porém é decapitado nos limites da lesão.

### **Prova da pilocarpina**

É provocada pela injeção intradérmica de 0,1 mL de solução de cloridrato de pilocarpina a 1%; normalmente, ocorre, em 2 min, desencadeando sudorese na área da picada. Para a evidenciação da sudorese, utiliza-se um artifício de grande valor: pincela-se a área, antes da picada, com tintura de iodo; deixa-se secar, injeta-se a pilocarpina e, em seguida, polvilha-se com amido; se houver resposta fisiológica, o suor molha o amido que, em presença de iodo, passa pela reação do amido, gerando um pontilhado de coloração azulada. Nas lesões hansênicas, a prova é negativa por comprometimento da inervação glandular écrina. Essa prova tem grande valor, sobretudo em melanodérmicos, nos quais há dificuldades de observação da tríplice resposta de Lewis à histamina. Ambas as provas devem ser feitas em áreas sadia e doente, preferentemente simétricas; ambas são, ainda, de grande utilidade no diagnóstico diferencial entre o quadro neurológico da hanseníase e o de outras afecções neurológicas centrais e periféricas, pois nestas a resposta é normal.

### **Prova da metacolina**

Consiste na injeção intradérmica de 0,1 mL de solução de acetil-betametilcolina a 1:5.000. Na urticária colinérgica e em outras doenças nas quais haja um componente colinérgico, ocorre eritema imediato, com diâmetro superior a 20 mm.

### **Prova do ácido nicotínico**

Aplica-se ácido nicotínico, em creme ou solução, sobre a pele. Normalmente, ocorre eritema; na dermatite atópica, a pele não se torna eritematosa ou fica esbranquiçada (dermografismo branco químico).

### **Prova da acetilcolina**

Consiste na injeção intradérmica de acetilcolina. A resposta normal é ponfoeritematosa; na dermatite atópica, desenvolve-se, de 3 a 30 min, uma zona anemiada persistente (persiste até 1 h).

## **▪ Temperatura das lesões**

Pela palpação leve, com o dorso dos dedos, verifica-se a temperatura da lesão. Em certos estados flogísticos, como erisipela, eritema nodoso, abscessos, a lesão encontra-se mais quente em comparação com a área simétrica, ao passo que o contrário ocorre em estados com hiperemia passiva, como na acrocianose.

## ■ Prova do papel de cigarro

A aposição do papel de cigarro a uma superfície discretamente exsudante pode demonstrar um pontilhado na mesma, o que traduz a existência dos “poços eczemáticos de Divergie”. Tem valor semiológico no diagnóstico do eczema.

## ■ Prova do laço (teste de Rumpel-Leede)

Consiste em provocar petéquias na face flexora do antebraço, após o represamento da circulação por um garrote ou, melhor ainda, pelo manguito do aparelho de pressão (mediana entre a sistólica e a diastólica), durante 5 min. Em um círculo de 2,5 mm de diâmetro, ocorrem, normalmente, menos de 10 petéquias; quando há nítida fragilidade capilar, o número de petéquias é superior a 20.

## ▶ Diagnóstico regional

Além dos vários aspectos já descritos, a regionalidade lesional ajuda muito no raciocínio diagnóstico. Determinadas dermatoses incidem mais ou quase exclusivamente em determinadas regiões. Na listagem proposta, procurou-se seguir a frequência, de maior para menor, dentro de certa relatividade.

▶ **Couro cabeludo.** Dermatite seborreica, psoríase, pediculose de cabeça, ceratose seborreica, foliculite queloidiforme da nuca, cistos, tumores dos anexos, esclerodermia linear, alopecias, *tinea* e lúpus eritematoso discoide.

▶ **Conduto auditivo externo.** Dermatite seborreica, psoríase, lúpus eritematoso discoide, condrodermatite e furúnculo.

▶ **Face.** Acne rosácea, dermatite seborreica, dermatite atópica, ceratose actínica, lúpus eritematoso, melasma, herpes simples e zóster, impetigo, nevos de vários tipos, xeroderma pigmentar, hanseníase, carcinoma basocelular, cistos, verruga plana, pênfigo foliáceo, fotodermatoses, vitiligo, tricoepitelioma, siringoma, doença de Pringle e leishmaniose.

▶ **Pálpebra.** Eczemas, dermatomiosite, xantelasma, carcinoma basocelular, siringoma e alopecias.

▶ **Lábios.** Queilites de várias naturezas, herpes simples, candidíase, leucoplasia, carcinoma espinocelular, edema angioneurótico, cisto mucoso, lúpus eritematoso discoide, paracoccidioidomicose, síndrome de Peutz-Jeghers, doença de Fordyce e cancro sífilítico.

▶ **Boca.** Língua geográfica, glossite mediana romboidal, aftas, angiomas, candidíase,

paracoccidiodomicose, leishmaniose, pelagra, difteria, placas mucosas (sífilis), língua escrotal, leucoplasia, epúlide, pênfigo vulgar, estomatite traumática, macroglossia, rânula, gengivite hipertrófica, língua negra pilosa, eritema fixo por fármaco, eczema de contato, amigdalite, síndrome de Behçet.

▶ **Tronco.** Pitiríase versicolor, psoríase, dermatite seborreica, acne, ceratose seborreica, herpes-zóster e simples; nevos, epiteliomas, melanomas, esclerodermia, pediculoses, eczema de contato, vitiligo, lúpus eritematoso discoide, líquen, parapsoríase, candidíase, urticária, urticária pigmentosa, doença de Darier, neurofibromatose, linfomas e doença de Paget.

▶ **Axilas.** Dermatite seborreica, candidíase, psoríase invertida, eczema de contato, eritasma, hidrosadenite, pseudoxantoma elástico, tricomicose e vitiligo.

▶ **Genitália e circunvizinhanças.** Pruridermias, candidíase, dermatofitose, herpes simples, eczema de contato, balanites e vulvites de várias naturezas; escabiose, pediculose, sífilis recente, epitelioma espinocelular, angioceratoma, linfogranuloma inguinal, granuloma venéreo e eritroplasia de Queyrat.

▶ **Mãos e braços.** Eczema de contato, verruga, nevo, ceratoses senil e seborreica, líquen, disidrose, púrpura senil, fotodermatose, porfíria, ceratodermia palmar, granuloma anular, epitelioma espinocelular, melanoma, esporotricose, leishmaniose, erisipeloide e granuloma piogênico.

▶ **Pernas.** Angiodermatites pigmentar e purpúrica; úlceras vasculares, úlcera tropical, psoríase, ictiose, púrpura, dermatofibroma, foliculite, esporotricose, leishmaniose, amiloidose, eritema nodoso, necrobiose lipoídica, poliarterite nodosa, vasculite, carcinoma espinocelular, melanoma e mixedema pré-tibial.

▶ **Pés.** Dermatofitose, candidíase, tilose, ceratodermia, disidrose, eczema de contato, psoríase, verruga, larva *migrans*, sarcoma de Kaposi, epidermólise bolhosa e granuloma anular.

▶ **Unhas.** Onixites e perionixites; onicomiose, unha azul, síndrome da unha amarela, psoríase, melanoma, tumor glômico e fibroma subungueal.

▶ **Erupções generalizadas.** Psoríase, pitiríase rósea, eritema polimorfo, eczemas, sífilis secundária, líquen, parapsoríase, micose fungoide, hemossiderose, hemocromatose, dermatite esfoliativa e doenças exantemáticas.

## ▶ **Sinopse do diagnóstico dermatológico**

Todos os parâmetros já descritos, quando reunidos com lógica, promovem um diagnóstico muito acurado em bases clínicas. Em alguns casos, como nas dermatoses de etiologia desconhecida e que não apresentam característica laboratorial importante, o diagnóstico fica restrito exatamente a essas bases clínicas (p. ex., rosácea, liquenificação, dermatite seborreica). Nos casos em que a etiologia é conhecida ou há alguma outra prova laboratorial peculiar, o diagnóstico clínico deve

ser completado pela busca da etiologia, como: pesquisa de cocos (piodermítes), *M. leprae* (hanseníase), *Leishmania* (leishmaniose) ou por exames de real valor diagnóstico como: sorologia na sífilis e nas colagenoses, imunofluorescência nas buloses, histopatologia nos processos hiperplásicos benignos ou malignos, buloses, líquen, pseudoxantoma elástico e vasculites.

O reconhecimento adequado das lesões cutâneas pode revelar numerosas manifestações de doenças sistêmicas.

## ■ **Correlação morfológica**

A seguir são listados alguns exemplos de dermatoses cujo diagnóstico é facilitado pelo reconhecimento clínico das lesões elementares. O ponto de partida é o reconhecimento do elemento eruptivo.

Quando o elemento eruptivo é uma *mancha*:

### **Hipocrômica ouacrômica**

#### *Congênita*

- localizada – nevo anêmico ouacrômico
- total ou parcial – albinismo
- com comprometimento ocular e propensão a infecções – síndrome de Chédiak-Higashi
- com hipoacusia, alopecia e uveíte – síndrome de Vogt-Koyanagi.

#### *Adquirida*

- localizada ou generalizada, porém com predileção por face, genitália, mãos e pés – vitiligo
- com alterações da sensibilidade superficial – hanseníase
- lenticulares e em torno do pescoço (colar de vênus) – sífilis recente
- em torno de nevos – nevo Sutton ou nevo halo
- com morfotopografia *sui generis* (sandálias japonesas, sutiãs) – leucodermia por borracha.

### **Hiperacrômica**

#### *Congênita ou hereditária*

- castanho-azulada na região lombossacra – mancha mongólica
- na região orbital – nevo de Ota
- castanho-claras e lenticulares em áreas expostas ao sol – efélides
- várias, de tamanho em torno de 1,5 a 12 cm – neurofibromatose de Recklinghausen
- com pelos – nevo melanócito congênito
- manchas tendendo ao preto e com pigmentação na urina – ocronose.

#### *Adquirida*

- na face, em mulheres – melasma
- no pescoço e reticulada – melanose de Riehl
- com morfotopografia *sui generis* e após exposição solar – fitofotodermatite

- com sintomatologia própria – doença de Addison
- com tendência à universalização – hemocromatose
- após uso de certos remédios – argiria (prata), criíase (ouro), arsenical.

Quando o elemento eruptivo é o *eritema*:

- lenticular no tronco, sem prurido – sífilis secundária (roséolas)
- com morfologia variada – eritema polimorfo
- com morfologia variada, bolhas e comprometimento oral, ocular e genital – síndrome de Behçet
- com comprometimento uretral e articular – síndrome de Reiter
- com nódulos – eritema nodoso
- com púrpura, arredondada, recidivante no mesmo ponto – eritema fixo ao fármaco
- acompanhado de alteração de sensibilidade – hanseníase.

Quando o elemento eruptivo é *eritematoescamoso*:

#### *Congênito ou hereditário*

- atingindo parcial ou totalmente o tegumento – bebê colódio
- com comprometimento do sistema nervoso – neuroictioses.

#### *Adquirido*

- universal, com prurido intenso – eritrodermia esfoliativa
- generalizado ou localizado e simétrico sem prurido – psoríase
- com preferência pelas áreas seborreicas e com prurido – eczema seborreico
- lenticulares disseminados no tronco, com discreto prurido – pitiríase rósea
- em placas grandes, pouco numerosos – parapsoríase
- disseminados com discreta vasculite – doença de Mucha-Habermann
- com espículas córneas no dorso dos dedos – pitiríase rubra pilar.

Quando o elemento eruptivo é a *púrpura*:

- com deficiência plaquetária – púrpuras trombocitopênicas
- sem alteração plaquetária, porém com sintomatologia reumatoide – púrpura anafilactoide (Henoch-Schönlein)
- com hiperglobulinemia – púrpura hiperglobulinêmica
- dos membros inferiores de evolução lenta – angiodermite de Favre
- nos membros inferiores anulares – púrpura de Majocchi
- nos membros inferiores, progressivamente ascendente – púrpura de Schamberg
- nos membros inferiores com elementos liquenoides – púrpura de Gougerot-Blum
- nos membros inferiores com aspecto eczematoide – púrpura de Doukas-Kapetanakis.

Quando o elemento eruptivo é o *ponfo* e/ou *urtica*:

- seropápulas pequenas (alguns milímetros), pruriginosas, em adolescentes e adultos – prurigo simples
- em crianças (2 a 6 anos) – prurigo estrófulo

- seropápulas grandes (alguns centímetros) ou placas urticadas; sem prurido e herança autossômica dominante – edema angioneurótico familiar
- com prurido e em áreas de pressão – dermatografismo
- com prurido – urticárias.

Quando o elemento eruptivo é a *pápula*:

#### *Com prurido*

- pápulas eritematovioláceas poligonais mais frequentes nos punhos, podendo ser disseminadas – líquen plano
- pápulas acastanhadas chatas que originam ponfo, quando atritadas – mastocitose (urticária pigmentar).

#### *Sem prurido*

- disseminadas pelo tronco com adenopatia discreta generalizada – sífilis secundária
- pequenas e brilhantes, em pequenos grupos, sobretudo no pênis e no dorso da mão – líquen nítido
- dispostas linearmente – líquen estriado
- foliculares, em grupos, em tuberculosos e no tronco – líquen escrofuloso
- pequenas, eritematosas, na face – tuberculides micropapuloides
- com necrose central (papuloide), em face extensora dos membros com cicatrizes deprimidas – tuberculide papuloide necrótica
- foliculares disseminadas após uso de óleo – elaioconiose
- planas, pequenas, 1 a 3 mm, sobretudo na face e no dorso das mãos, quase imperceptíveis – verruga plana.

Quando o elemento eruptivo é o *tubérculo*:

- isolado, geralmente face de crianças em contato de hanseníase multibacilar – hanseníase tuberculoide infantil
- isolado, em geral após trauma em piscina – granuloma da piscina
- agrupado em placas anulares ou circinadas com anestesia – hanseníase tuberculoide
- em disposição arciforme, sem anestesia, em geral com lesões pouco numerosas ou lesão única – sífilis tardia
- disseminado e/ou agrupado, em geral com adenopatia hilar frequente – sarcoidose
- em placa, com inoculação central, em geral na face anterior da perna – necrobiose lipoídica.

Quando o elemento eruptivo é o *nódulo*:

- eritematosos e múltiplos – eritema nodoso
- na panturrilha, em geral de mulheres, podendo ulcerar – eritema endurecido de Bazin ou vasculite nodular de Montgomery
- grandes, justarticulares, face extensora – nodosidade justarticular (Jeanselme, na sífilis)
- pequenas, evanescentes e recidivantes, acompanhadas de quadro reumático – nódulo reumatoide

- dolorosa e na borda da hélice – condrodermatite nodular da hélice
- após injeção de alguns medicamentos – oleoma
- com consistência pétreia – calcinose cutânea (depósito de cálcio), osteose cutânea (formação de osso)
- mais palpáveis que visíveis, eventualmente constituindo placas – paniculites.

Quando o elemento eruptivo é a *infiltração*:

- difusa e de bordas pouco nítidas – hanseníase virchowiana
- em placa, mais ou menos circunscrita – linfomas.

Quando o elemento eruptivo é a *esclerose*:

- em placa, arredondada ou oval – esclerodermia em placa
- em disposição linear – esclerodermia em golpe de sabre
- em disposição segmentar – esclerodermia segmentar
- forma lentamente progressiva até se universalizar – esclerodermia difusa
- em geral, com sintomatologia vasoespástica, iniciando-se pelas extremidades e com comprometimento visceral – esclerodermia sistêmica.

Quando o elemento eruptivo é a *vesícula*:

- pruriginosas e inúmeras, confluentes, acompanhadas de eritema – eczema
- com prurido discreto ou sensação de queimação, reunidas em pequenos aglomerados (em torno de 10 elementos) – herpes simples
- sem prurido, com hiperestesia e com disposição metamérica – herpes-zóster
- erupção generalizada assestando-se em outra dermatose preexistente – erupção variceliforme de Kaposi
- erupção aguda ao nível das regiões palmares e plantares – disidrose
- erupção vesiculopustulosa acompanhada, em geral, de lesões eritematoescamosas sem prurido – psoríase pustulosa.

Quando o elemento eruptivo é a *bolha*:

#### *Hereditária*

- bolhas tensas, sanguinolentas, em áreas de traumatismo – epidermólise bolhosa simples
- idem, com involução atrófica e cistos epidérmicos – epidermólise bolhosa distrófica
- idem, com êxito letal *in utero* ou até 4 meses de idade – epidermólise bolhosa letal
- em bebês do sexo feminino, precedendo o aparecimento de lesões verrucosas ou hiperocrômicas – incontinência pigmentar.

#### *Adquirida*

- bolhas não tensas (acantolíticas) com lesões de mucosa oral – pênfigo vulgar
- bolhas rasas (acantolíticas), sem lesões orais e tendência ao estado foliáceo – pênfigo foliáceo
- bolhas praticamente inaparentes; lesões eritematoescamosas em região centrofacial, esternal e/ou interescapular – pênfigo eritematoso (Senejar-Usher)



- início por bolhas (acantolíticas) orais, com evolução para lesões vegetantes – pênfigo vegetante
- vesículas, bolhas, placas urticadas e prurido – dermatite de Duhring-Brocq
- bolhas tensas subepidérmicas, às vezes comprometendo a mucosa oral, em pessoas idosas – penfigoide bolhoso
- vesículas, bolhas, lesões urticadas e prurido em gestantes – herpes *gestationis*
- bolhas tensas com formação sinequante de mucosas (ocular, oral) – penfigoide cicatricial
- lesões eritematopapulosas e vesiculobolhosas de morfologia variada, algumas em íris ou alvo – eritema multiforme
- lesões eritematopapulosas e vesiculobolhosas, com intenso comprometimento de mucosas e estado geral grave – síndrome de Stevens-Johnson
- bulose generalizada com intenso descolamento epidérmico (como grande queimado) – necrólise epidérmica tóxica.

Quando o elemento eruptivo é a *ceratose*:

#### *Hereditária*

- localização palmoplantar – ceratodermias
- palmoplantar e ceratoderma em outras localizações com periodontose – síndrome de Papillon-Lefèvre
- pápulas ceratóticas, em geral no dorso das mãos e dos pés – acroceratose verruciforme
- pápulas ceratóticas foliculares simétricas nas áreas seboreicas com aspecto de pele suja – doença de Darier
- anulares e ceratóticas, com “muralha” – poroceratose de Mibelli
- lesões eritematoceratóticas; as lesões eritematosas são variáveis, mas as ceratóticas são fixas, com tendência à progressão – eritroceratoderma *variabilis*.

#### *Adquirida*

- palmoplantar, em mulheres na menopausa – ceratoderma climatérica
- pápulas córneas foliculares – ceratose pilar
- ceratose sobre eritema ou sobre lesões acastanhadas, em áreas expostas à luz, medindo alguns milímetros – ceratose actínica
- pápulas ceratóticas, serpiginosas, com perfuração epidérmica – elastose perfurante
- palmoplantar, surgindo na idade madura, associada a câncer de esôfago ou brônquico – ceratoderma palmoplantar paraneoplásica.

Quando o elemento eruptivo é a *vegetação*:

- seca e ceratótica, papuloverrucosa, mais ou menos vegetante, dependendo do tipo – verruga
- úmida, na região genital, acuminada – condiloma acuminado
- úmida na região genital, achatada – condiloma plano (sífilis recente)
- nos membros inferiores, unilaterais, isoladas ou confluentes – cromomicose ou leishmaniose verrucosa

- em geral na face, única – esporotricose verrucosa, paracoccidiodomicose verrucosa
- nas mãos, em geral em portadores de tuberculose ou de trato com material tuberculoso – tuberculose verrucosa
- membros inferiores com surtos de repetição de erisipela – elefantíase
- membros inferiores, crônica, em lavradores – cromomicose.

Quando o elemento eruptivo é a *liquenificação*:

- área circunscrita, alguns centímetros, rugosa e pigmentada – liquenificação vulgar circunscrita
- difusa na zona de extensão dos membros ou troncos – liquenificação vulgar
- placas confluentes verrucosas na face anterior das pernas – liquenificação verrucosa
- localizada nas dobras – dermatite atópica do adulto.

Quando o elemento eruptivo é a *pústula*:

- lesões bulopustulosas em crianças, em geral circunscritas – impetigo
- pústula centrada por pelo – foliculite estafilocócica (impetigo de Bockhart)
- pústula centrada por pelo, na nuca, com formações queloidiformes – foliculite queloidiana
- pústula centrada por pelo, na região da barba – sicose
- pústula centrada por pelo, com desenvolvimento centrífugo e depilação definitiva dos folículos afetados – foliculite decalvante
- foliculite e perifoliculite com túneis intercomunicantes, couro cabeludo – *foliculitis capitis abscedens et suffodiens*
- foliculite profunda com necrose do folículo – furúnculo
- foliculite profunda com necrose de vários folículos contíguos – carbúnculo (chamado de antraz na literatura francesa)
- pústulas com abscedação ao nível dos poros sudoríferos, em criança – periporite
- pústulas com nódulos e abscedação nas axilas e na genitália – hidrosadenite
- pústulas com comedões na face – acne
- vesicopústulas recidivantes (estéreis), axilas, tronco e abdome – pustulose subcórnea (Seneddon-Wilkinson)
- vesicopústulas palmares e/ou plantares com lesões eritematodescamativas, às vezes generalizadas – psoríase pustulosa.

Quando o elemento eruptivo é a *escoriação*:

- após trauma – escoriação traumática
- produzida pelo doente em áreas alcançáveis – escoriação neurótica ou psicogênica.

Quando o elemento eruptivo é a *erosão*:

- áreas pequenas, com lesões-satélite pustulosas, com escama, em áreas de umidade – candidíase
- em dobras naturais da pele – intertrigo.

Quando o elemento eruptivo é a *exulceração*:

- na genitália, bordas nítidas, fundo cor de presunto, única, com adenopatia-satélite – cancro

sifilítico

- na cavidade oral, com odor e material necrótico, única ou poucas – afta vulgar
- oral e/ou genital, com febre, lesões de eritema multiforme, comprometimento articular e ocular – síndrome de Behçet
- oral, pouco ou nada dolorosa, em pessoas idosas, com aparecimento posterior de bolhas cutâneas – pênfigo vulgar
- oral, faringiana e/ou laringiana, indolor, com pontilhado hemorrágico, em lavrador – paracoccidioidomicose
- oral, faringiana e/ou laringiana, sem pontilhado hemorrágico, porém com certo grau de infiltração, em lavrador, ou pessoas que vivem perto de zonas de selva – leishmaniose tegumentar
- lábio inferior, com infiltração, em pessoa de idade, em geral fumante – carcinoma espinocelular
- genitália masculina, com aspecto vermelho velvético – eritroplasia de Queyrat.

Quando o elemento eruptivo é a *ulceração*:

- na genitália, uma ou mais, com exsudato purulento, 5 a 10 mm com borda talhada a pique – cancro mole
- em mucosa orifical, em tuberculoses da região correspondente – tuberculose ulcerosa
- lábio inferior ou mucosa oral, com infiltração e tendência a adenopatia regional – carcinoma espinocelular
- membro inferior, em geral única, aguda, dolorosa, com necrose – úlcera tropical
- membro inferior, com crosta e exsudato seropurulento – ectima
- terço inferior, face interna da perna em ambiência eritematopurpuricopigmentar – úlcera angiodérmica
- poucas ou numerosas no tronco e/ou nas pernas – leishmaniose
- maciço central da face, aguda e necrosante – granulomatose de Wegener
- maciço central da face, crônica – leishmaniose ou boubá
- com necrose e bordas descoladas em extremidades – úlcera por *M. ulcerans*.

Quando o elemento eruptivo é a *escama*:

- este assunto será tratado em lesões eritematoescamosas, Capítulo 13.

Quando o elemento eruptivo é a *crosta*:

- em geral, resultante da vesicopústula – impetigo
- recobrimo lesão ulcerada de membro inferior – ectima.

Quando o elemento eruptivo é a *escara*:

- em extremidade distal, evolução lenta e progressiva – afecções vasculares trombosantes, diabetes
- no maciço central da face – linfoma NK/células T (granulomatose de Wegener)
- nos membros e, menos frequentemente, no tronco – vasculites necrosantes e poliarterite nodosa.

Quando o elemento eruptivo é a *atrofia*:

### *Hereditária*

- brilhante, hipocrômica, tronco e membros superiores – atrofia muscular hereditária
- com depressão, podendo ir até a hipoderme, azulada ou ardosiada, tronco e membros – atrofia nevoide (Kogoj-Farkas).

### *Adquirida*

- arredondada (1 a 2 cm), deprimida em saco de hérnia, sem inflamação prévia – anetodermia tipo Schweninger-Buzzi
- arredondada (1 a 2 cm), deprimida em saco de hérnia precedida de inflamação – anetodermia tipo Jadassohn-Pellizari
- arredondada (1 a 2 cm), deprimida em saco de hérnia precedida de outra patologia – anetodermia secundária
- irregular de cor branco-perolada, na extremidade inferior da perna, em ambiência de angiodermite; em geral mulheres – atrofia branca (Milian)
- linear, múltipla, regional, com outros estados (gravidez, obesidade, Cushing) ou após corticoide local e/ou geral – estria atrófica
- lenticular, hipocrômica, face extensora de membros – leucodermia actínica
- branco-porcelânica, diâmetro de milímetros, em geral confluyente com localizações preferenciais (pescoço, nuca, lombossacra e genitália) – líquen escleroatrófico
- precedida de eritema e edema, dorso dos membros, extensa e difusa – acrodermatite crônica e atrofiante
- precedida de quadro de eritema multiforme, em criança – eritema multiforme atrofiante infantil
- com prurido, escleroatrófico, vulvar – craurose vulvar.

## ► **Bibliografia**

- Ackerman AB, Cockerell CJ. Cutaneous lesions: correlations from microscopic to gross morphologic features. *Cutis*. 1986 Feb;37(2):137-8.
- Affo C, Mortier E, Mahe E, Mahe I. Use of the tourniquet test in diagnosing dengue-like syndrome. *Bull Soc Pathol Exot*. 2012 Dec;105(5):361-3.
- Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Oct;26(10):1203-11.
- Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol*. 1990 Jul-Aug;29(6):401-10.
- Brue C. Elementary lesions in dermatology. *Rev Infirm*. 1991 Apr;41(7):31-3.
- Caplan RM. Medical uses of the Wood's lamp. *JAMA*. 1967 Dec 11;202(11):1035-8.
- Carr TF, Saltoun CA. Chapter 2: skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2012 May-Jun;33 Suppl 1:S6-8.
- Charous BL, Hamilton RG, Yunginger JW. Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jul;94(1):12-8.

- Chattopadhyay SP, Borua PC, Rathore BS. Value of pilocarpine test in early diagnosis of leprosy. *Indian J Lepr.* 1984 Oct-Dec;56(4):877-83.
- Chen YC, Wu CS, Chen GS, Khor GT, Chen CH, Huang P. Identification of subgroups of acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Neurologist.* 2008 Sep;14(5):318-20.
- Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2008;31(2):109-26.
- Farhi D. History of Nikolsky's sign. *Rev Prat.* 2006 Sep 30;56(14):1618-21.
- Haxthausen H. How are dermatological diagnosis made? *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1951;30:3-6.
- Hewitt DJ. Interpretation of the "positive" methacholine challenge. *Am J Ind Med.* 2008 Oct;51(10):769-81.
- Jackson R. The importance of being visually literate. Observations on the art and science of making a morphological diagnosis in dermatology. *Arch Dermatol.* 1975 May;111(5):632-6.
- Jaka-Moreno A, López-Pestaña A, López-Núñez M *et al.* Wolf's isotopic response: a series of 9 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Nov;103(9):798-805.
- Jeon YS, Kim YS, Lee JA, Seo KH, In JH. Rumpel-Leede phenomenon associated with noninvasive blood pressure monitoring: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2010 Sep;59(3):203-5.
- Kim MB, Jwa SW, Ko HC, Kim SJ, Kwon KS, Oh CK. A case of secondary cutaneous mucinosis following herpes zoster: Wolf's isotopic response. *Int J Dermatol.* 2009 Feb;48(2):212-4.
- Kuner N, Hartschuh W, Khan-Durani B. Heinrich Köbner and the "isomorphic phenomenon". History and review of the literature. *Hautarzt.* 2003 Mar;54(3):274-8.
- Lemarchand-Venencie F, Saurat JH. Lésions élémentaires en dermatologie. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* Paris: Éditions Techniques; 1220 A°5,4.5.09.:1-6.
- Madke B, Doshi B, Pande S, Khopkar U. Phenomena in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 May-Jun;77(3):264-75.
- Manela-Azulay M, Cuzzi T, Pinheiro JC, Azulay DR, Rangel GB. Objective methods for analyzing outcomes in research studies on cosmetic dermatology. *An Bras Dermatol.* 2010 Jan-Feb;85(1):65-71.
- Na CR, Wang S, Kirsner RS, Federman DG. Elderly adults and skin disorders: common problems for nondermatologists. *South Med J.* 2012 Nov;105(11):600-6.
- Normand P. Elementary lesions in dermatology in white skin and black skin. *Soins Pathol Trop.* 1985 Mar-Apr; (52):5-9.
- Orsini O. Histamine test in the diagnosis of leprosy. *Arq Min Leprol.* 1952 Apr;12(2):124-6.
- Paschoal FM. Early diagnosis of melanoma by surface microscopy (dermatoscopy). *Sao Paulo Med J.* 1996 Jul-Aug;114(4):1220-1.
- Phan A, Dalle S, Balme B, Thomas L. Scabies with clinical features and positive darier sign mimicking mastocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2009 May-Jun;26(3):363-4.
- Ruocco V, Ruocco E, Ghersetich I, Bianchi B, Lotti T. Isotopic response after herpesvirus infection: an update. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):90-4.
- Sartwell PE. Racial differences in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci.* 1976;278:368-70.
- Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Jul-Aug;77(4):526-30.
- Skrabs CC. Darier sign: a historical note. *Arch Dermatol.* 2002 Sep;138(9):1253-4.

- Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res*. 2010 Apr;302(3):155-68.
- Weismann K, Lorentzen HF, Larsen FG. Diagnostic pearl: bright field globe magnifier diascopy for large pigmented skin lesions: a practical approach to epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2):304-6.
- Weiss G, Shemer A, Trau H. The Köebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 May;16(3):241-8.
- William R. On cutaneous diseases. London: J Johnson, 1808. p. IX.
- Winkelmann RK. Glossary of basic dermatology lesions. The International League of Dermatological Societies Committee on Nomenclature. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1987;130:1-16.
- Wolf R, Brenner S, Ruocco V, Filioli FG. Isotopic response. *Int J Dermatol*. 1995 May;34(5):341-8.
- Zireli OV, Cardoso AS, Cardoso AC, Ferreira F. *Nova manobra para o diagnóstico da pitiríase versicolor*. XXXV Congresso Brasileiro de Dermatologia e II Jornada Brasileira de Dermatologia Sanitária. Poços de Caldas, 13-15 de setembro de 1979.
- 

\*Esta e todas as fotografias deste capítulo, exceto as assinaladas, são cortesia do Dr. Roberto Maués.

# Dermatopatologia

*Airá Novello Vilar, Bernard K. Kac e David R. Azulay*

É de suma importância o conhecimento, pelo menos básico, de patologia por parte do dermatologista para que ele exerça a especialidade com consciência. Existe uma correlação bastante íntima, na maioria das vezes, entre o aspecto clínico da lesão e seus achados histopatológicos. Esse conhecimento possibilita ao profissional saber escolher o melhor local e a profundidade necessária para a realização da biopsia – quando esta deve ser incisional ou excisional, se deve ser feita com *punch*, *shaving* ou bisturi, e mesmo o método cirúrgico, incluindo a distância das margens nas cirurgias. Exemplificando, nas buloses e nas hipodermítes (processo profundo), deve-se fazer a biopsia preferencialmente com bisturi. Nas buloses, é preciso sempre escolher uma lesão inicial para que alterações secundárias não mascarem o diagnóstico. Em pacientes com lesões foveolares (típicas da hanseníase dimorfa), se a biopsia não incluir a borda interna, que é bem delimitada, e a externa, mal delimitada, isso pode gerar um diagnóstico histopatológico, dependendo do local, respectivamente, da forma tuberculoide ou da forma virchowiana. *Para se ter êxito no que se busca é fundamental saber o que se busca.*

Quando da solicitação do exame anatomopatológico, não se pode negligenciar quanto à omissão de dados clínicos assim como quanto à região em que foi feita a biopsia; há diferenças anatômicas importantíssimas que podem levar a interpretações equivocadas do exame.

É importante estar familiarizados com a nomenclatura histopatológica para, inclusive, se poder interpretar a descrição da patologia correlacionando com a clínica. O ideal é que o dermatologista tenha um canal fácil e fluente com o dermatopatologista, interagindo com uma linguagem comum cuja prática proporcionará com o tempo e experiência adquirida, um aprendizado fundamental que tornará possível a interpretação adequada da correlação clinicopatológica.

## ► Glossário de dermatopatologia

**Acantólise:** perda da adesão entre as células epiteliais por destruição direta ou indireta do cimento intercelular, resultando em morfologia arredondada. Pode ser causada por depósito de imunoglobulinas e complemento (p. ex., pênfigo foliáceo e pênfigo vulgar); enzimas proteolíticas produzidas por neutrófilos e/ou eosinófilos (p. ex., dermatite herpetiforme, impetigo); síntese imperfeita dos componentes proteicos (p. ex., neoplasias: carcinoma espinocelular pseudoglandular, e algumas genodermatoses: doença de Darier e de Hailey-Hailey); e lesão química ou térmica (p. ex., queimaduras solares e cáusticas). É dita primária quando os queratinócitos permanecem íntegros, e secundária quando estão previamente alterados.

**Acantose:** espessamento da camada espinhosa ou de Malpighi da epiderme. Pode ser resultante tanto do aumento do número de células (hiperplasia) como do tamanho (hipertrofia).

**Anaplasia:** característica das neoplasias malignas, quando os núcleos das células são grandes, irregulares e hipercromáticos e com eventual presença de mitoses atípicas.

**Apoptose:** é um tipo de necrose celular no qual as células sofrem fragmentação do núcleo (picnose e cariorrexe), ocorrendo em vários tecidos e em condições fisiológicas ou patológicas. É um processo de morte celular programado e individual, o que também a diferencia da necrose (Capítulo 1, item *Apoptose e pele*).

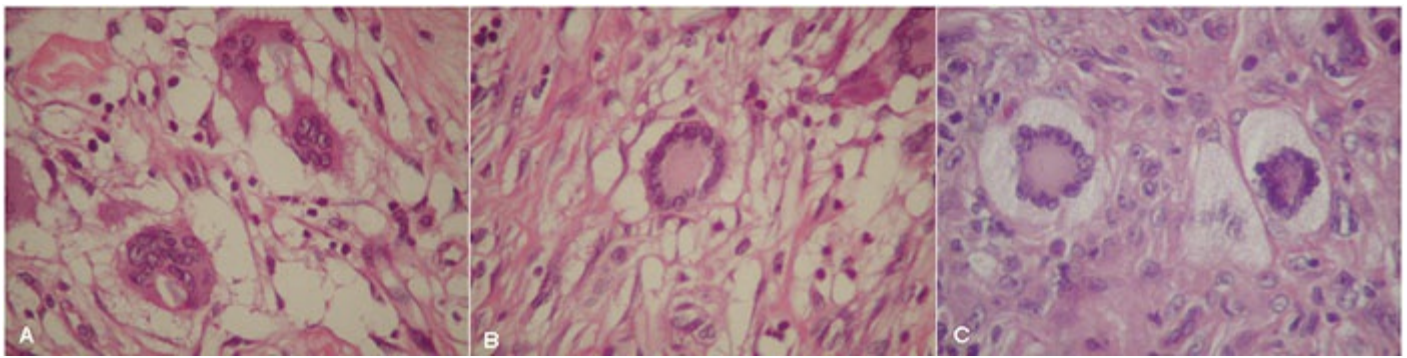
**Bolha:** cavidade intraepidérmica e/ou subepidérmica, em geral maior do que 1 cm de diâmetro, podendo conter plasma, hemácias, células inflamatórias e células epiteliais. As vesículas têm diâmetro inferior a 0,5 cm, enquanto as lacunas são pequenas fendas intraepidérmicas vistas caracteristicamente na doença de Darier, entre outras.

**Cariorrexe:** fragmentação dos núcleos de leucócito resultando em poeira nuclear. Ocorre nas vasculites leucocitoclásicas e na síndrome de Sweet.

**Célula epitelióide:** macrófago ativado diferindo do histiócito por ter núcleo alongado e citoplasma eosinofílico com bordas indistintas. Ocorre nos processos granulomatosos imunoalérgicos ou não e após a digestão de produtos como microrganismos (ver *granuloma*).

**Célula gigante:** formada pela fusão de histiócitos. Pode ser de três tipos distintos: *célula gigante tipo corpo estranho*, com núcleos aleatoriamente distribuídos no citoplasma e células de diferentes tamanhos; *célula gigante do tipo Langhans*, que apresenta um anel de núcleos em sua periferia (aspecto em ferradura), sendo, em geral, menor que a do tipo corpo estranho; e ainda a chamada *célula gigante tipo Touton*, que se caracteriza por uma coroa central de núcleos em torno de um citoplasma não xantomizado, enquanto na periferia há xantomização, sendo própria dos xantomas e das histiocitoses (Figura 6.1) (ver *granuloma*).





**Figura 6.1** Células gigantes multinucleadas. A. Tipo corpo estranho (núcleos aleatoriamente distribuídos no citoplasma e células de diferentes tamanhos). B. Tipo Langhans (anel de núcleos na periferia com aspecto em ferradura). C. Tipo Touton (coroa central de núcleos com xantomização periférica do citoplasma). (Cortesia do Dr. Leonardo Quintella.)

**Cerato-hialina:** grânulos intensamente basofílicos existentes na camada granulosa.

**Coloide:** material homogêneo, eosinofílico, de composição variável. Enquanto o coloide do *milium* coloide é de origem epidérmica, o encontrado no *milium* coloide do adulto é sintetizado por fibroblastos.

**Corpos coloides (corpúsculo de Civatte, corpo hialino ou citoide):** em geral encontrados na porção inferior da epiderme ou superior da derme. São queratinócitos apoptóticos que se tornam eosinofílicos, redondos ou ovóides; ocorrem no líquen plano e no lúpus eritematoso, entre muitas outras entidades.

**Degeneração balonizante:** as células epiteliais tornam-se pálidas e com citoplasma eosinofílico, e, em função do edema, ocorre ruptura das pontes intercelulares, com consequente acantólise e formação de bolha; ocorre principalmente na base da vesícula viral determinando a dissolução da parte mais inferior da epiderme; isso faz com que a vesícula tenha uma localização subepidérmica em vários locais. É própria das infecções virais (ver *degeneração reticular*).

**Degeneração basofílica do colágeno:** pela hematoxilina-eosina (H-E), nas áreas da derme superficial muito fotolesadas, o colágeno, por síntese defeituosa, torna-se amorfo, cinza-azulado e se cora assemelhando-se a tecido elástico, daí também ser conhecido como degeneração elastótica do colágeno, quando utilizada coloração para fibras elásticas (Figura 74.6).

**Degeneração fibrinoide:** deposição de fibrina entre as fibras colágenas ou no lúmen ou na parede de vasos caracterizada por cor eosinofílica, aspecto brilhante e homogênea. É encontrada na vasculite leucocitoclásica, no nódulo reumatoide e no lúpus eritematoso.

**Degeneração hidrópica da camada basal:** ver *vacuolização da camada basal*.

**Degeneração reticular:** o intenso edema intracelular leva a ruptura das células epidérmicas e formação de bolha multilocular. Nos eczemas agudos, é acompanhado de espongiose, enquanto nas bolhas virais acompanha a degeneração balonizante.

**Desmoplasia:** é uma reação fibrótica dos tecidos circunjacente a uma neoplasia maligna, como resposta à invasão celular.

**Disceratose:** cornificação prematura e defeituosa de queratinóticos da epiderme e estruturas anexiais. Há dois tipos: em determinadas doenças acantolíticas ou em determinadas neoplasias epidérmicas. Na disceratose acantolítica, ocorre como corpos redondos que são constituídos por núcleo picnótico, basofílico, homogêneo, circundado por um halo claro. São caracteristicamente encontrados na doença de Darier e no disceratoma verrucoso, ocasionalmente na dermatite acantolítica transitória e raramente na doença de Hailey-Hailey. Na disceratose tumoral, é possível encontrar corpos eosinofílicos e homogêneos que, ocasionalmente, mostram remanescentes do núcleo. É encontrada na doença de Bowen, na ceratose actínica, no carcinoma espinocelular e no ceratoacantoma.

**Emperipolese (linfocitose):** é a fagocitose promovida por histiócitos de leucócitos, sobretudo linfócitos e, mais raramente, de plasmócitos ou hemácias. É encontrada na doença de Rosai-Dorfman (Capítulo 25).

**Epidermotropismo:** ocorre quando os linfócitos migram para a epiderme. É característico da micose fungoide, na qual não é normalmente encontrada espongiose (ver *exocitose*).

**Erosão:** ausência da epiderme, permanecendo intacta a derme.

**Espongiose:** é o edema intercelular entre as células da camada de Malpighi, que ficam afastadas umas das outras. Ocorre nos eczemas subagudos e agudos, e, se intenso, além de levar à formação de vesículas, será acompanhado de degeneração reticular.

**Exocitose:** presença de mononucleares na epiderme, espongiose franca e, frequentemente, microvesiculação. É típico das dermatites subagudas.

**Faixa de Unna (zona Grenz):** faixa estreita de colágeno na derme superficial que separa o processo patológico da epiderme. É inespecífica e pode ser encontrada na hanseníase virchowiana e no granuloma facial.

**Fibroplasia:** formação de tecido fibroso ocorrendo fisiologicamente na reparação de feridas ou sob certos tumores.

**Fibrose:** espessamento das fibras colágenas que estão compactadas e hialinizadas. É própria das cicatrizes e ocorre também como resposta tardia a eventos inflamatórios; é mais intensa nas cicatrizes queloideanas.

**Granuloma:** é um processo inflamatório crônico, caracterizando-se pela presença majoritária de histiócitos, células epitelioides e/ou células gigantes multinucleadas. Há dois tipos principais. Um, o *granuloma tipo corpo estranho*, é um padrão que surge em resposta a substâncias estranhas ao organismo (amido, pós, silicone etc.) ou formado por material endógeno (queratina, urato etc.). Em geral, caracteriza-se por numerosos macrófagos, poucas células epitelioides e células gigantes tipo corpo estranho. Estas são constituídas por numerosos núcleos dispostos irregularmente no citoplasma e apresentam tamanho variado. Outro, o *granuloma alérgico*, ocorre quando o organismo apresenta hipersensibilidade retardada contra algum microrganismo ou material

estranho. Caracteriza-se por numerosas células epitelioides e células gigantes multinucleadas tipo Langhans. Em geral, o centro é constituído por células epitelioides e por células gigantes com halo linfocitário periférico (*granuloma tuberculoide*). Em virtude da ausência do halo linfocitário, o granuloma da sarcoidose é conhecido como granuloma “nu”, sendo, portanto, um exemplo de *granuloma epitelioides* que pode ser também denominado *granuloma sarcoídico* (Capítulo 27). Os granulomas costumam ter morfologia arredondada, porém na hanseníase os granulomas são alongados, pois o infiltrado inflamatório se dá em torno dos anexos, o que é bastante característico. Plasmócitos no granuloma podem sugerir sífilis ou leishmaniose.

**Hialino:** material eosinofílico homogêneo que é positivo ao exame com ácido periódico de Schiff (PAS) e diástase-resistente, sendo composto primordialmente por glicoproteína. É encontrado na lipoidoproteinose, no cilindroma, nas porfirias etc.

**Hiperkeratose:** espessamento da camada córnea da epiderme, do infundíbulo ou de ductos écrinos/apócrinos.

**Hiperkeratose epidermolítica (degeneração granular):** caracteriza-se por espaços claros perinucleares na porção superior da camada de Malpighi, perda dos contornos celulares, espessamento notável da camada granulosa com aumento do número de grânulos e de cerato-hialina e hiperkeratose (Figura 6.2). Ocorre em várias doenças. É frequente na hiperkeratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme congênita dominante), no acantoma epidermolítico, na ceratoderma palmoplantar acantolítica e em alguns nevos verrucosos.

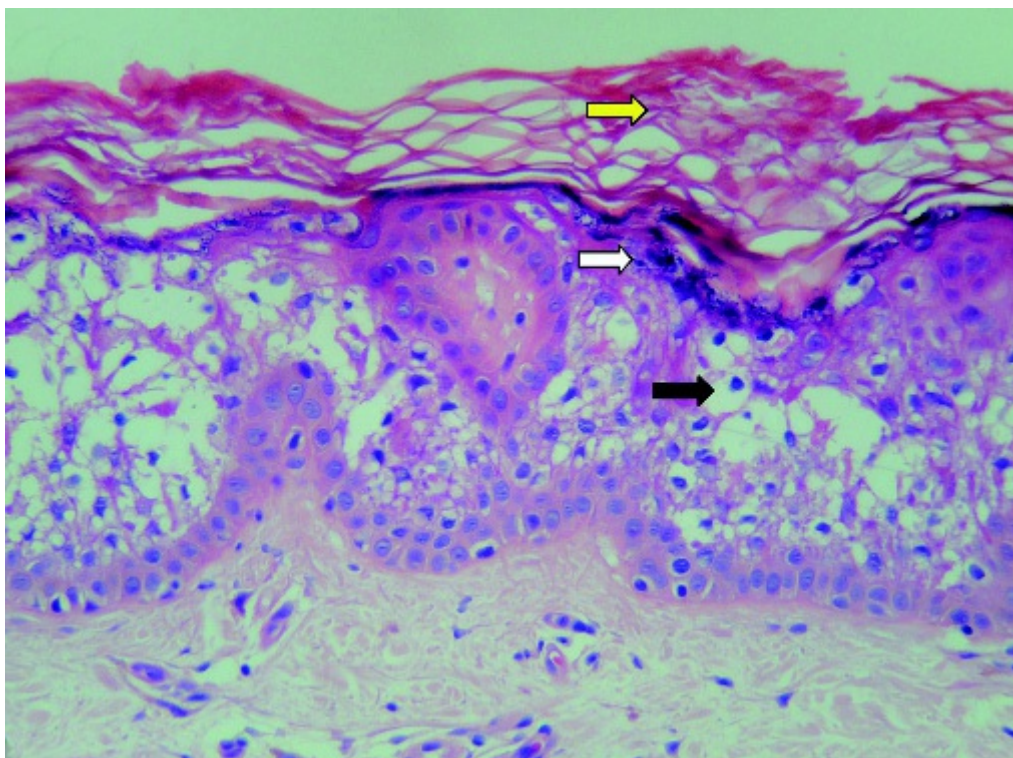


Figura 6.2 Hiperkeratose epidermolítica, caracterizada por espaços claros perinucleares (seta preta) e aumento do número de grânulos de cerato-hialina (seta branca), além de hiperkeratose (seta amarela). (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

**Hiperplasia pseudocarcinomatosa:** hiperplasia epitelial que lembra a proliferação de um

carcinoma espinocelular bem diferenciado.

**Incontinência pigmentar:** é a “queda” de melanina das células da camada basal em decorrência da agressão contra a membrana basal, resultando em acúmulo de melanina na derme superior dentro de melanófagos ou no interstício. Ocorre na incontinência pigmentar, no líquen plano, no lúpus, no eritema fixo, na poiquilodermia *atrophicans* vascular etc.

**Infiltrado inflamatório agudo:** polimorfonucleares com vasodilatação e edema.

**Infiltrado inflamatório crônico:** infiltrado constituído por mononucleares (linfócitos e histiócitos); quando é primordialmente em faixa, em paralelo e justaepiderme, é dito infiltrado liquenoide.

**Infiltrado inflamatório granulomatoso:** ver *granuloma*.

**Leucocitoclasia:** ver *cariorrexe*.

**Linfócito:** caracteriza-se por ter núcleo intensamente basofílico, pequeno, redondo, e citoplasma escasso.

**Liquefação da camada basal (vacuolização, degeneração hidrópica):** ver *vacuolização da camada basal*.

**Macrófago ou histiócito:** surge a partir dos monócitos e é indistinguível do linfócito. Quando entra em atividade fagocítica, o núcleo torna-se ovalado e menos basofílico. Pode dar origem à célula epitelióide ou à célula gigante.

**Melanócito:** célula dendrítica produtora de melanina presente na camada basal da epiderme e na matriz pilosa. É visto na H-E como células claras da camada basal com núcleo central.

**Melanófago:** macrófago que fagocitou melanina.

**Membrana basal:** ver *zona de membrana basal*.

**Metacromasia:** quando tecido ou célula adquire tonalidade diferente da coloração *in natura* do corante utilizado (Figura 6.3). Exemplos tradicionais são o vermelho Congo na amiloidose (esverdeado na luz polarizada) e o azul de toluidina que cora de violeta os mucopolissacarídeos ácidos.

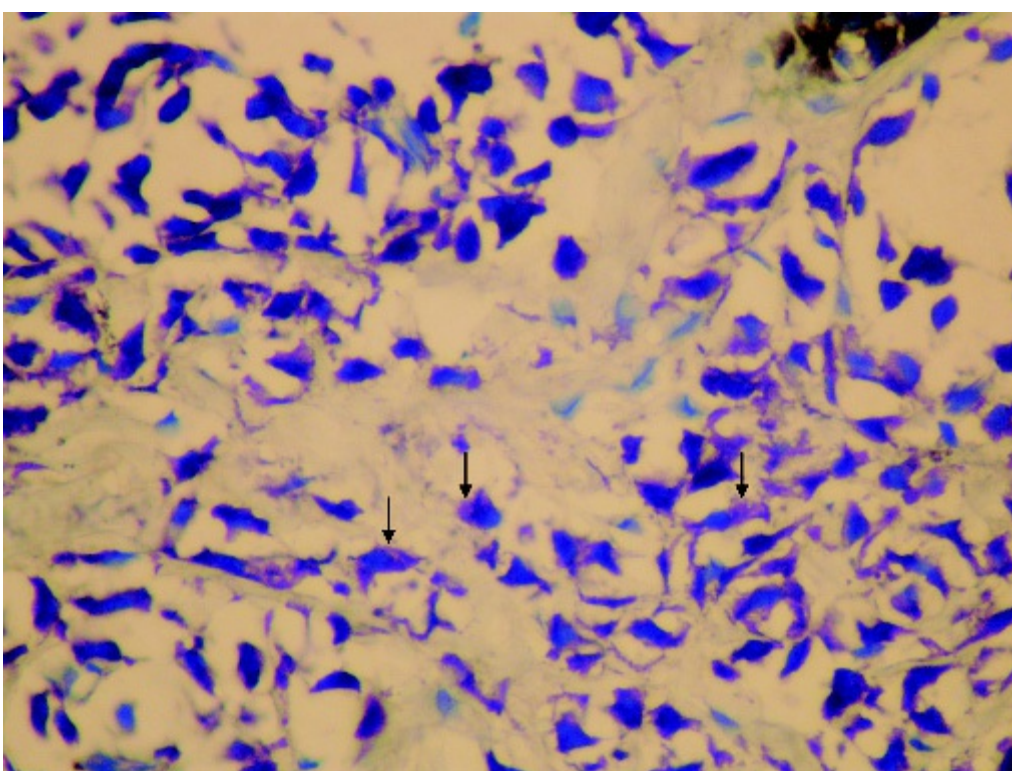


Figura 6.3 Mastócitos (coloração pelo azul de toluidina). Presença de grânulos metacromáticos no citoplasma, de cor violeta.

**Microabscesso:** é constituído por pequenos acúmulos de neutrófilos e/ou eosinófilos na epiderme, nos anexos epiteliais e no ápice das papilas dérmicas. O microabscesso de Munro é constituído por neutrófilos degenerados na camada córnea paraceratótica na psoríase. O microabscesso de Piérard localiza-se no topo das papilas dérmicas e é constituído predominantemente por neutrófilos na dermatite herpetiforme, e por eosinófilos nas lesões inflamadas do penfigoide bolhoso. O microabscesso de Pautrier-Darier, termo erroneamente consagrado, pois não é constituído por neutrófilos e, sim, por coleções de linfócitos atípicos na camada de Malpighi, é característico da micose fungoide.

**Mucina:** é constituída por mucopolissacarídios, podendo se corar metacromaticamente e ser encontrada na derme ou na epiderme.

**Necrobiose:** alteração inespecífica do tecido conjuntivo associada ou não a depósito de mucina e granulomas em paliçada na periferia.

**Necrose:** morte celular maciça, levando à perda da morfologia do tecido, que se torna pálido-eosinofílico, amorfo e, finalmente, granular com fragmentos de núcleo de polimorfonucleares e do próprio tecido lesado nos casos recentes.

**Papiloma:** é uma papilomatose acompanhada de hiperqueratose. É um diagnóstico genérico que pode ser feito no nevo verrucoso, na ceratose actínica e seborreica, na acantose *nigricans* e na verruga vulgar, quando não existirem achados mais específicos que possibilitem sua diferenciação.

**Papilomatose:** é uma proliferação das papilas dérmicas com projeção para cima da superfície

cutânea, com conseqüente alongamento dos cones interpapilares; sempre vem acompanhada de hiperqueratose.

**Paraceratose:** ceratinização incompleta com retenção de núcleos na camada córnea e associada a ausência ou diminuição da camada granulosa. Nas mucosas, é um achado fisiológico. É vista em inúmeras dermatoses inflamatórias, por exemplo, psoríase, eczemas etc.

**Pérolas córneas:** são estruturas ovaladas eosinofílicas características compostas por camadas concêntricas de queratinócitos que apresentam aumento gradativo de ceratinização em direção ao centro. Podem ocorrer nos carcinomas espinocelulares diferenciados (Figura 50.40 e 50.41).

**Picnose:** núcleos pequenos e contraídos.

**Pleomorfismo:** variação na forma e no tamanho dos núcleos de um mesmo tipo de célula. Quando em demasia, com núcleos grandes, hipercromáticos e irregulares, têm-se núcleos atípicos ou anaplásicos.

**Pústula espongiforme de Kogoj:** pústula multiloculada localizada na porção superior da camada de Malpighi, constituída por neutrófilos e queratinócitos degenerados. É encontrada em todas as formas de psoríase pustulosa, doença de Reiter, candidíase e língua geográfica. Quando as pústulas ocorrem na psoríase vulgar, são pequenas; ao migrarem para cima, para a camada córnea, acabam por constituir os microabscessos de Munro.

**Queratinócito:** designa todas as células epiteliais que sintetizam a proteína fibrosa queratina.

**Tecido de granulação:** tecido colágeno neoformado, frouxo, edematoso, mostrando fibras colágenas jovens, numerosos fibroblastos, vasos neoformados e infiltrado inflamatório com neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. Ocorre nos processos de reparação (úlceras e cicatrizes), bem como no granuloma piogênico.

**Úlcera ou ulceração:** ausência da epiderme e parte da derme cuja reparação resulta em cicatriz.

**Vacuolização da camada basal:** processo pelo qual há ruptura da camada basal com vacuolização das células basais, que leva à incontinência pigmentar. Se muito intensa, pode haver formação de bolha subepidérmica. Ocorre no lúpus eritematoso, no líquen plano, no líquen escleroso e atrófico, em algumas farmacodermias cujo protótipo seria o eritema pigmentar fixo, entre outros (Capítulo 18, item *Eritema pigmentar fixo*).

**Vilosidade:** alongamento das papilas, que são tortuosas e recobertas, em geral, por uma camada de células que se projetam para o interior da bolha ou lacuna. É encontrada na doença de Darier, no pênfigo vulgar e, em especial, no vegetante, Hailey-Hailey etc. Difere do *festonamento*, em que as papilas não são revestidas por uma camada de células e a estrutura papilar da derme permanece preservada; é própria das porfirias.

**Zona de membrana basal:** a membrana basal tem 35 a 45 nm de espessura e só é visível na microscopia eletrônica. É uma faixa homogênea composta por filamentos. A zona da membrana basal só é visível na microscopia óptica quando corada pelo PAS e tem de 0,5 a 1 nm de

## ► Padrões histopatológicos

Com o passar dos anos, a dermatopatologia deixou de ser uma especialidade meramente descritiva para se tornar um campo fascinante da ciência algorítmica; valem notar, sobretudo, os nove padrões descritos e burilados pelo Prof. A. B. Ackerman desde 1978 em seus livros:

- dermatite perivascular superficial
- dermatite perivascular superficial e profunda
- dermatite nodular ou difusa
- vasculite
- dermatite bolhosa intraepidérmica
- dermatite bolhosa subepidérmica
- foliculite e/ou perifoliculite
- dermatite fibrosante
- paniculite.

A pele tem capacidade limitada de resposta aos mais diversos estímulos e agentes. A experiência aliada à repetição dos padrões citados torna possível que o dermatopatologista sugira ou afaste diagnósticos mais específicos ou, pelo menos, limite o espectro de entidades hipoteticamente diagnosticáveis.

## ► Colorações

A coloração de rotina é feita com H-E, que é suficiente na maioria das vezes. Colorações especiais são solicitadas quando é necessário demonstrar alguma estrutura particular, substâncias ou microrganismos em um determinado fragmento de pele. As colorações especiais os tornam muito mais evidentes, devendo ser solicitadas rotineiramente nas suspeitas de infecção (hanseníase, micoses profundas, leishmaniose etc.).

A coloração pelo PAS serve para se estudar a membrana basal, a degeneração fibrinoide, os mucopolissacarídeos (MPS) neutros e a parede de fungos constituída por celulose, quitina e polissacarídeos. Para distinguir esses dois últimos de depósitos de glicogênio, é necessário preparar, para poder comparar, duas lâminas: uma exposta à diástase, antes de corar, e a outra não. Como o glicogênio é digerido pela diástase, deixa de se corar em vermelho pelo PAS, ficando fácil diferenciá-lo dos outros MPS neutros e dos fungos que são diástase-resistentes.

A coloração para lipídios (Sudão IV ou vermelho-escarlate) deve ser aplicada em cortes congelados de tecido porque, no processamento habitual das amostras, essas substâncias são dissolvidas pelo xilol.

A prata, na verdade, não é uma coloração e sim uma impregnação, método de Grocott-

metenamina (ver *metacromasia* no item *Glossário*).

No Quadro 6.1 são apresentados os métodos de coloração mais empregados em dermatopatologia.

Quadro 6.1		Métodos de coloração mais empregados na dermatopatologia.
Coloração	Objetivo	Resultados
H-E	Rotina	Núcleo azul-escuro; colágeno, músculo e nervos: vermelho
<i>Alcian blue</i>	MPS ácidos	Azul
Azul de toluidina	MPS ácidos	Metacromasia: roxo
Dopa	Tirosinase em melanócitos	Tirosinase presente em melanócitos oxida e dopamelanina em preto
Ferrocianeto potássico de Perl	Hemossiderina	Azul
Fite, Wide, Ziehl	Bacilos álcool-acidorresistentes	Vermelho
Fontana-Masson	Melanina	Preto
Giemsa	Grânulos de mastócitos, MPS ácidos, eosinófilos e <i>Leishmania</i>	Grânulos de mastócitos e MPS ácidos: roxo; grânulos de eosinófilos e <i>Leishmania</i> : vermelho
Orceína	Fibras elásticas	Marrom-escuro
PAS	Glicogênio, MPS neutro, fungos	Glicogênio, diástase lábil: MPS neutro e parede de fungo diástase-resistente
Prata metenamina	Fungos, corpúsculos de Donovan	Preto
Tricrômico de Masson	Colágeno	Colágeno: verde; núcleos, músculo e nervos: vermelho-escuro; fibra elástica: preto; colágeno: vermelho; núcleos, músculos e nervos: amarelo
Verhoeff-Van Gieson	Fibra elástica	
Vermelho Congo	Amiloide	Verde com refrigência à luz polarizada
Vermelho-escarlata	Lipídios	Vermelho
Von Kossa	Cálcio	Preto

Adaptado de Lever WF & Schaumburg Lever G. *Histopathology of the skin*. Philadelphia: Lippincott, 1990. p. 1946. H-E = hematoxilina-eosina; MPS = mucopolissacarídeo; PAS = ácido periódico de Schiff. A prata é uma impregnação, e não uma coloração.

## ► Imunofluorescência na dermatologia

*Juan Piñeiro Maceira*

As técnicas de imunofluorescência (IF) têm sido utilizadas com finalidade diagnóstica e também como método investigativo em etiopatogenia de mecanismos imunológicos. Os trabalhos básicos se devem a: (1) Heidelberg *et al.* (1933), ao demonstrarem que um antígeno poderia ser marcado (conjugado) com um corante sem perder a sua qualidade de antígeno; (2) Coons, Cheech e Jones (1941), que demonstraram o mesmo fato, utilizando na conjugação com o antígeno uma substância



fluorescente visível na microscopia com fonte de luz UVB.

A IF vem sendo usada, com resultados variáveis, em leishmaniose, hanseníase, viroses e micoses, com objetivos de diagnóstico, detecção de infecção subclínica e patogenia. Por outro lado, as técnicas de IF têm sido muito úteis no diagnóstico de certas dermatoses, como no grupo das doenças autoagressivas, líquen plano e outras.

Duas são as técnicas usadas na prática médica: direta (IFD) e indireta (IFI). Na IFD, coloca-se o anticorpo marcado sobre o material (cortes, esfregaços, culturas) onde se deseja revelar o antígeno específico relacionado com aquele anticorpo; por essa técnica, há necessidade de um anticorpo marcado para cada antígeno.

Na IFI realiza-se a pesquisa de vários antígenos com apenas um anticorpo marcado, a antiglobulina humana; porém a técnica é feita em duas etapas: na primeira, junta-se o anticorpo específico – em geral IgG – ao antígeno, formando-se um complexo antígeno-anticorpo que não é visível; na segunda etapa, junta-se um anticorpo marcado anti-IgG humana, que deve acoplar-se ao complexo antígeno-anticorpo da primeira fase e, como está marcado, torna-se visível à microscopia com fonte de luz UVB.

A conjugação do anticorpo se faz com fluorocromos que emitam o espectro visível e apresentem um bom contraste de cor com o fundo da preparação; os fluorocromos usados podem ser classificados em três grupos: cloretos ácidos, isocianatos e isotiocianatos e compostos diazônicos.

Na IFI, a especificidade e a sensibilidade dependem, em parte, do substrato utilizado. Sua maior aplicação é no diagnóstico das buloses, da sífilis e na pesquisa de anticorpos antinucleares nas diferentes formas de doenças do colágeno.

► **Padrões de imunofluorescência.** Os padrões encontrados podem ser resumidos nos seguintes tipos:

- anticorpos intercelulares (Ic)
- faixa na membrana basal (MB)
- fatores antinucleares (FAN)
- anticorpos antigrupos A e/ou B sanguíneos (AA e AB)
- corpos de Civatte (CC)
- imunocomplexos vasculares e glomerulares
- anticorpos antimitocondriais
- anticorpos antimúsculos estriados.

## ■ **Aplicação da imunofluorescência no diagnóstico da sífilis**

A técnica de IFI para diagnóstico da sífilis faz-se em dois tempos:

- primeiro tempo: suspensão de *Treponema pallidum* (Ag) + soro de doente sífilítico (Ac) =

complexo Ag-Ac

segundo tempo: complexo Ag-Ac + soro de coelho anti-humano marcado.

A leitura se faz ao microscópio, com fonte de luz UVB; os treponemas tornam-se fluorescentes. A explicação do fenômeno é que no primeiro tempo, o *T. pallidum*, que representa o antígeno (Ag), fixará o anticorpo (Ac) específico contido na gamaglobulina do soro sífilítico, formando-se, assim, um complexo antígeno-anticorpo (Ag-Ac). Já no segundo tempo, procura-se juntar ao complexo Ag-Ac um anticorpo antigamaglobulina humana marcada com fluoresceína, existente no soro de coelho que foi injetado com globulina humana. Esse anticorpo anti-humano se fixará sobre o componente Ac do complexo Ag-Ac e, como está marcado com fluoresceína, produzirá fluorescência à microscopia com luz ultravioleta.

Nos casos de soro não sífilítico, não haverá anticorpo contra o *T. pallidum* e, portanto, não se formará o complexo Ag-Ac. Como consequência, não haverá a fixação da antigamaglobulina humana marcada e, portanto, não haverá fluorescência; o resultado é, pois, negativo (Figura 6.4).

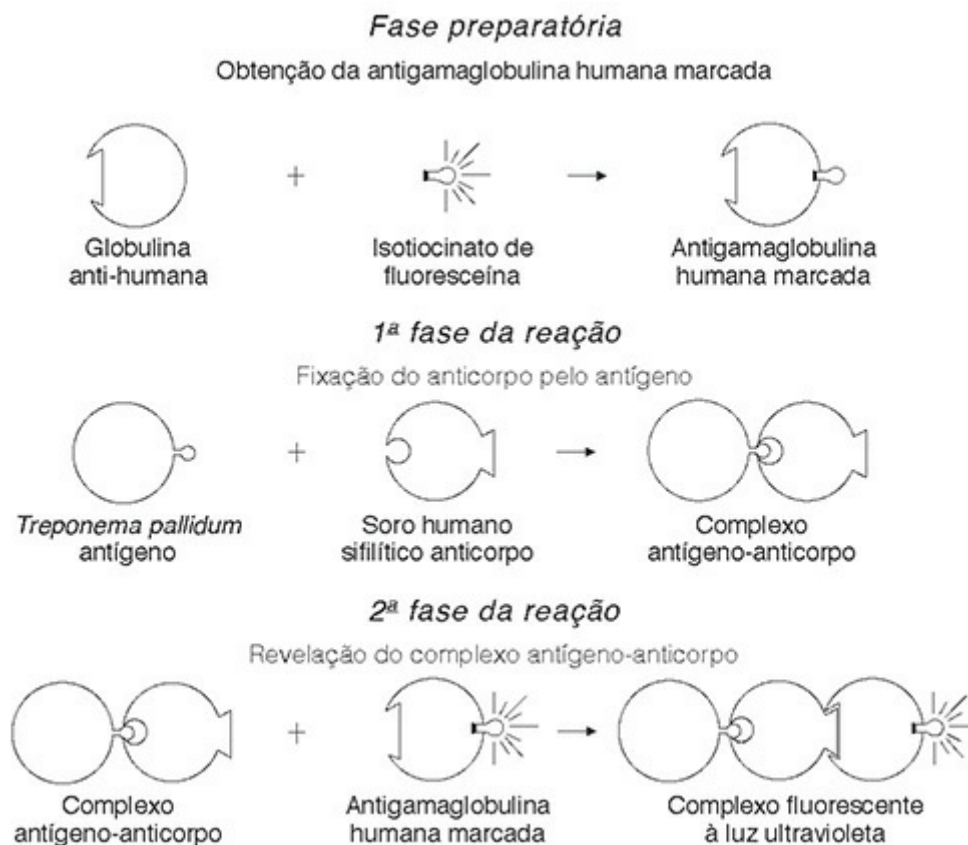


Figura 6.4 Esquema imunológico da reação FTA.

Inicialmente, usou-se a diluição do soro 1/5; com essa diluição, havia reações positivas inespecíficas (anticorpos antitreponemas saprófitos do homem). Idealizou-se, então, a diluição do soro 1/200, o que diluiria os anticorpos antitreponêmicos inespecíficos a uma concentração tão baixa que não se daria a reação. Essa técnica tornou-se mais específica, porém menos sensível, pois, a essa diluição, alguns soros sífilíticos (concentração baixa de anticorpos) dariam resultados negativos. Surgiu, então, a técnica de absorção dos anticorpos inespecíficos por um sonicato de

treponema de Reiter. Feito isso, previamente, com o soro do doente, seria reduzida a zero a concentração dos anticorpos inespecíficos e mantida a concentração de anticorpos específicos pela não diluição do soro. Essa técnica tem o nome de *FTA-ABS* (*fluorescent treponemal antibody-absorption*); ela é duas vezes mais sensível que a FTA-200.

A técnica de FTA-ABS é considerada hoje como a de maior valor no diagnóstico de sífilis, pelas seguintes razões:

- é tão específica quanto o TPI (*T. pallidum immobilization test*)
- é mais sensível que o TPI e qualquer outra reação com essa finalidade
- é de reatividade mais precoce que as demais reações; ou seja, na sífilis primária, é a primeira a tornar-se positiva.

A reação FTA-ABS não serve, entretanto, como controle de terapêutica, visto que não se torna negativa após tratamento adequado. Esta é a vantagem das imunorreações lipídicas (VDRL, Kahn e outros), que se negativam, em média, 6 meses após tratamento.

Atualmente, existe ainda FTA-ABS-IgM com a finalidade de diagnosticar a doença recente e a atividade da doença. Sabe-se que, em qualquer doença, os primeiros anticorpos a surgir são os de classe IgM. FTA-ABS-IgM é de valor no diagnóstico de sífilis congênita, pois sua positividade indica que há infecção do recém-nato, uma vez que anticorpos da classe IgM não atravessam a barreira placentária. A IFD tem servido também para o achado de *T. pallidum* no cancro, no humor aquoso e em outros órgãos. A propósito, cabe ressaltar que pacientes curados e negativados sorologicamente ainda podem apresentar *T. pallidum* no humor aquoso (Capítulo 41, item *Sífilis*, subitem *Diagnóstico*).

## ■ **Imunofluorescência nas buloses**

Ambas as técnicas, mas principalmente a IFD, têm sido usadas com resultados muito consistentes no diagnóstico das dermatoses bolhosas de evolução crônica, definindo três grupos de doenças com padrões distintos e níveis elevados de sensibilidade e especificidade: grupo pênfigo, grupo penfigoide e grupo dermatite herpetiforme.

É importante ressaltar que a biopsia para IFD nesses casos não deve ser feita nas lesões bolhosas, mas sim em área de pele eritematosa na vizinhança de lesão recente. A amostragem da vesícula é fundamental para o diagnóstico histopatológico, porém no caso da IFD ela prejudica sensivelmente o processamento.

### **Grupo pênfigo**

As diferentes formas clínicas de pênfigo (pênfigo foliáceo, pênfigo vulgar, pênfigo eritematoso, pênfigo vegetante) apresentam como padrão característico à IFD a marcação do espaço intercelular da epiderme com IgG (Figura 6.5 A) e raramente também com outras imunoglobulinas. Pode ser observado C<sub>3</sub> em padrão semelhante em menor número de casos. Aspecto idêntico é

visto em lesões localizadas nas mucosas oral ou vulvar. Nos pacientes com apresentação clínica do tipo pênfigo eritematoso nota-se, em geral, imunomarcção na zona da membrana basal, em padrão linear ou granular, simultaneamente com o padrão intercelular.

Acredita-se que a distribuição da imunorreatividade na epiderme (toda a epiderme *versus* apenas a metade inferior da epiderme) não seja critério fidedigno para distinguir entre pênfigo foliáceo e vulgar, sendo mais apropriada a distinção com base em critérios clínicos e histopatológicos.

Duas variantes raras têm padrão de IF distinto: o pênfigo paraneoplásico (síndrome paraneoplásica autoimune de múltiplos órgãos), que diferentemente das outras formas da doença apresenta positividade na IFI utilizando como substrato o epitélio da bexiga de ratos; e o pênfigo por IgA, no qual a imunoglobulina presente é a IgA e não a IgG, como nos demais subtipos.

## **Grupo penfigoide**

A imunomarcção em padrão linear na zona da membrana basal da pele ou da mucosa oral (Figura 6.5 B), com IgG e/ou C<sub>3</sub>, caracteriza o grupo penfigoide, constituído pelas formas clínicas: penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, penfigoide da mucosa oral, penfigoide gestacional e penfigoide dermolítico (epidermólise bolhosa adquirida).

No penfigoide gestacional, C<sub>3</sub> costuma ser observado isoladamente, o que também ocorre com IgG no penfigoide dermolítico (epidermólise bolhosa adquirida).

A técnica denominada *salt-split-skin* consiste na realização da IFD em fragmento de pele com epiderme previamente destacada parcialmente da derme por meio da incubação *in vitro* com solução salina, e presta-se ao diagnóstico diferencial entre penfigoide bolhoso (IF no teto da área de separação) e epidermólise bolhosa adquirida (IF no assoalho da área destacada).

## **Grupo dermatite herpetiforme**

A imunorreatividade com IgA é a marca registrada deste grupo. Na forma clássica da doença, o padrão é granular e, embora presente ao longo da zona da membrana basal epidérmica, é muito mais exuberante nas papilas dérmicas (Figura 6.5 C). Já a deposição linear dessa imunoglobulina na junção dermoepidérmica caracteriza a dermatose bolhosa por IgA linear, com ocorrência significativa em pacientes pediátricos, nos quais também é conhecida como bulose crônica benigna da infância (Figura 6.5 D).

## **■ Imunofluorescência nas collagenoses**

Dentre as doenças do colágeno, aquela que foi objeto dos primeiros trabalhos de investigação sobre a aplicação diagnóstica da IFD às doenças da pele, o *lúpus eritematoso*, é a única que apresenta padrão diagnóstico altamente característico. Esse padrão é classicamente conhecido como “*banda lúpica*” e consiste na imunomarcção na zona da membrana basal sob forma de grânulos grosseiros com IgG (Figura 6.5 E). A imunoglobulina M e a fração C<sub>3</sub> do complemento

podem ser detectadas com o mesmo padrão de deposição. Imunomarcação com aspecto linear na junção dermoepidérmica, com IgG, IgM e C<sub>3</sub>, também pode ser observada em casos de lúpus eritematoso, com valor diagnóstico menos consistente.

A biopsia nesse caso deve ser obtida de lesão plenamente estabelecida, com pelo menos 30 dias de evolução, evitando-se lesões muito recentes ou muito antigas (com sinais de atrofia), nas quais achados falso-negativos são muito frequentes.

Vale ressaltar que a IFD também pode ser realizada no lúpus eritematoso em pele clinicamente sã e não exposta à luz solar. Imunomarcação nessa situação é um forte indicativo de forma sistêmica da doença.

Em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, a IFD pode revelar imunomarcação com IgG em núcleos de células da epiderme, o que é conhecido como “FAN *in vivo*”. Contudo, esse achado também pode ocorrer em síndromes de superposição, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica (Quadro 62.1).

## ▪ **Imunofluorescência em outras dermatoses**

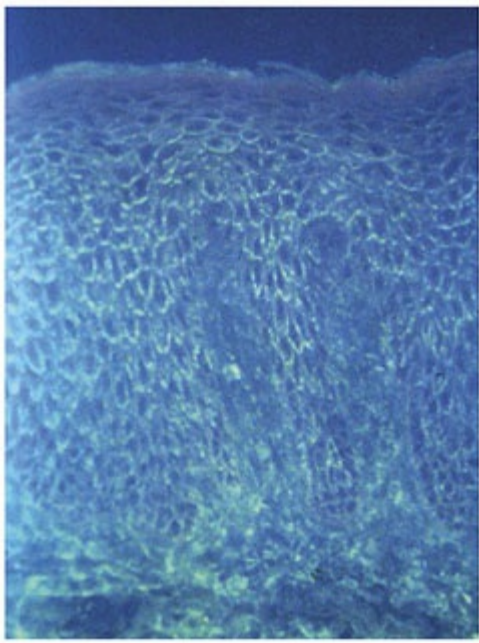
### ***Vasculites***

A investigação por meio da IFD pode auxiliar na confirmação do diagnóstico de vasculites cutâneas. O padrão observado é, em geral, finamente granular e corresponde a depósitos de IgM e C<sub>3</sub> em paredes de pequenos vasos dérmicos (Figura 6.5 F). Vasculites associadas ao lúpus eritematoso sistêmico apresentam imunomarcação também com IgG, e IgA costuma ser detectada nos casos de púrpura de Henoch-Schönlein.

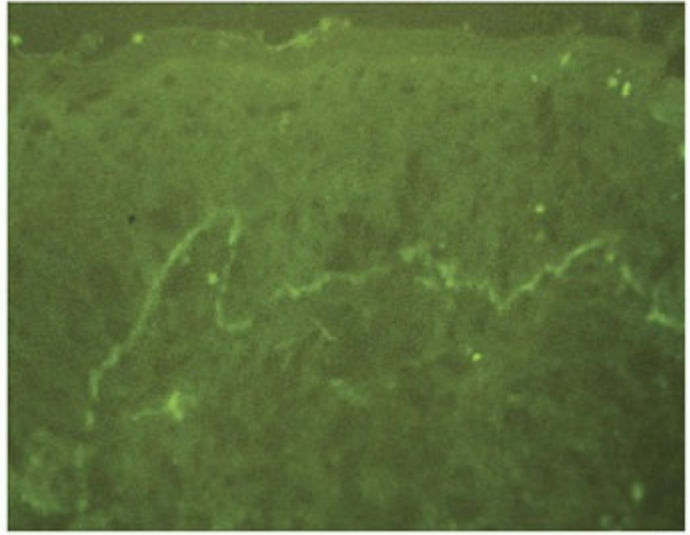
É de fundamental importância que a biopsia seja obtida em lesão com menos de 24 h de evolução, caso contrário os achados são frequentemente negativos.

### ***Porfíria***

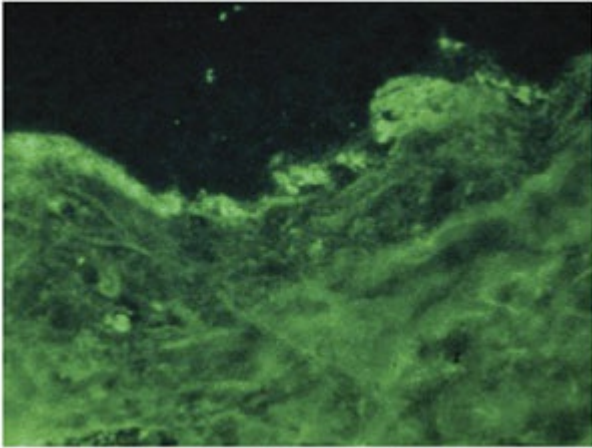
Os diferentes tipos de porfíria evidenciam, na IFD, imunomarcação em padrão homogêneo com IgG nas paredes vasculares na derme superior (Figura 6.5 G), correspondendo à imagem PAS-positiva observada na histopatologia. Eventualmente essa mesma imunoglobulina pode ser detectada, de maneira simultânea, em padrão linear na zona da membrana basal.



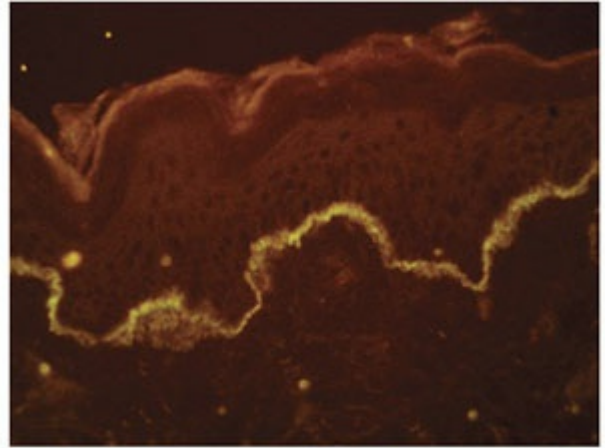
A



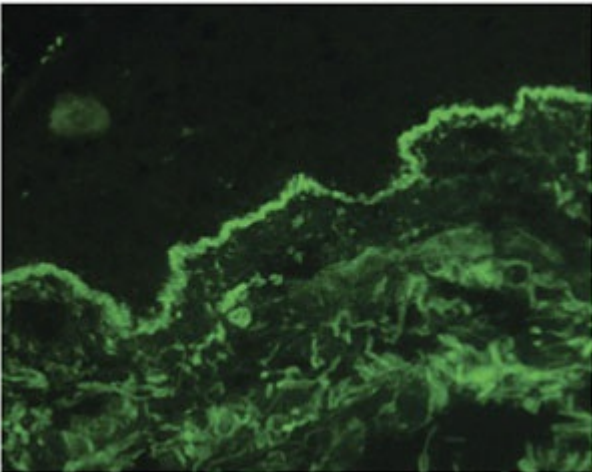
B



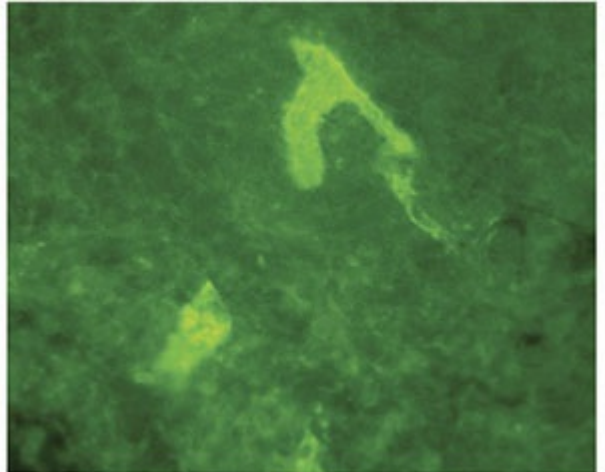
C



D



E



F

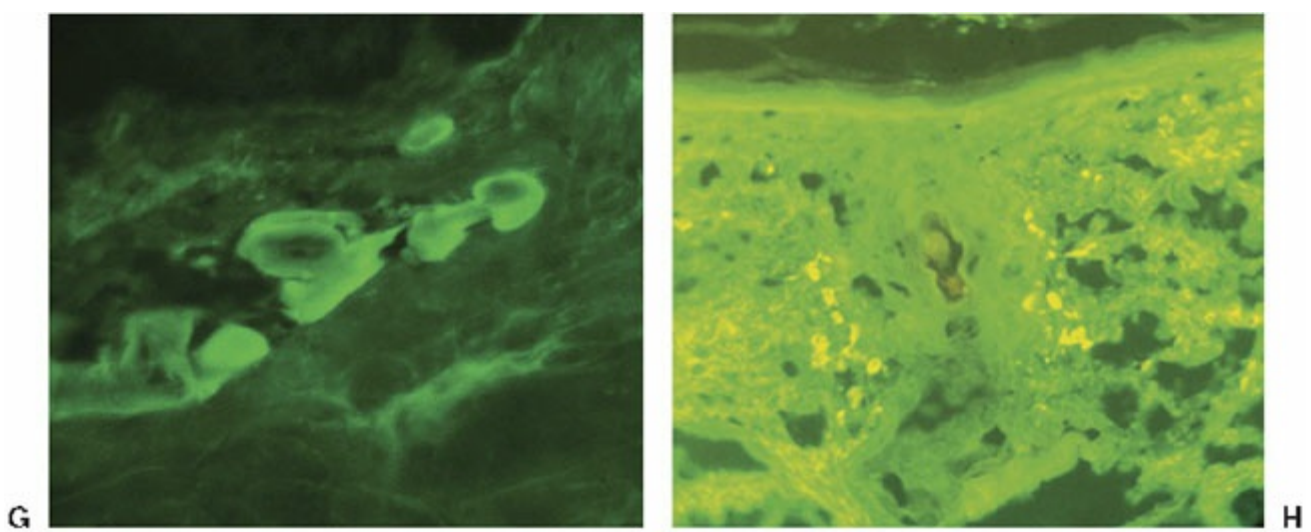


Figura 6.5 Padrões de imunofluorescência direta. A. Grupo pênfigo. B. Grupo penfigoide. C. Dermatite herpetiforme clássica. D. Dermatose por IgA linear. E. Lúpus eritematoso. F. Vasculite cutânea. G. Porfiria. H. Líquen plano.

## Líquen plano

Depósitos globulares, conhecidos como corpúsculos citoides ou coloides, preferencialmente imunomarcados com IgM, são observados formando grupamentos na derme papilar em lesões cutâneas de líquen plano (Figura 6.5 H) e na derme adventícia perifolicular no líquen plano pilar.

No líquen plano da mucosa oral o padrão mais frequentemente observado é linear-fibrilar com fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal epitelial. Imunomarcção em padrão linear com esse mesmo imunorreagente também pode ser detectada. Os corpúsculos citoides costumam ser menos exuberantes do que nas lesões cutâneas.

## Psoríase

As lesões cutâneas da psoríase caracterizam-se por apresentar, na IFD, depósitos focais de imunoglobulinas e complemento em localização intracórnea nas áreas de maior acúmulo celular. Esse padrão de imunomarcção pode ser útil no diagnóstico diferencial de dermatoses psoriasiformes.

## ► Aplicação das técnicas imuno-histoquímicas na dermatologia

*Juan Piñeiro Maceira*

Os estudos imunocitoquímicos são essenciais para o diagnóstico de algumas condições dermatológicas. Uma grande variedade de produtos celulares, incluindo enzimas, hormônios polipeptídicos e esteroides, imunoglobulinas, antígenos de desenvolvimento oncogênico, antígenos virais e outras proteínas celulares específicas, tem sido demonstrada em cortes de congelação ou em cortes de tecido fixado e embocado convencionalmente pela técnica de

parafina. A permanência do produto da reação imunológica e a facilidade do diagnóstico patológico simultâneo conferem grande valor a essas técnicas.

Os métodos de coloração pela imunoperoxidase utilizam anticorpos conjugados ou não e uma enzima muito estável, a peroxidase. São requisitos indispensáveis ao procedimento um antissoro de alta especificidade para o antígeno objeto do estudo, um controle tissular positivo conhecido e outro controle negativo. Os altos níveis de atividade de peroxidase endógena que podem interferir substancialmente na observação e na interpretação dos locais de imunorreatividade específica costumam ser bloqueados com o emprego de misturas de peróxido de hidrogênio e metanol. Os métodos mais frequentemente empregados são:

- método direto: o antissoro primário contra o antígeno a ser demonstrado é conjugado diretamente com a peroxidase
- método indireto (sanduíche): aqui o anticorpo primário não é conjugado, mas um segundo anticorpo, contra a imunoglobulina da espécie em que foi produzido o anticorpo primário, é conjugado à peroxidase
- método de anticorpo não conjugado peroxidase-antiperoxidase (PAP): os anticorpos primário e secundário não são conjugados, mas o terceiro reagente é um imunocomplexo de peroxidase-antiperoxidase precipitado em equivalência. O anticorpo secundário funciona como ponte entre o anticorpo primário e o complexo peroxidase-antiperoxidase. Método semelhante desenvolvido mais recentemente emprega um complexo avidina-biotina-peroxidase em lugar de peroxidase-antiperoxidase, mantendo o sistema-ponte de reação.

Esses métodos envolvem múltiplas etapas e, por isso, deve-se ter cuidado para evitar que os cortes descolem-se das lâminas. Por outro lado, quanto maior o número de etapas envolvidas (p. ex., sistema-ponte), maior tende a ser a sensibilidade do procedimento, em função de um fenômeno de amplificação da reação imunológica. Esses métodos imunocitoquímicos são instrumentos valiosos no estudo histopatológico de rotina e em pesquisa, porém é importante empregar técnicas meticulosas e proceder à avaliação crítica dos resultados obtidos. O uso de controles é essencial.

A seguir serão citados alguns exemplos da aplicação prática dessa metodologia na investigação de neoplasias cutâneas.

## ■ Tumor de Abrikossoff

A proteína S-100 (um marcador celular da astrógliã) nos grânulos celulares caracteriza as células de Schwann.

## ■ Carcinoma de células de Merkel

A citoqueratina 20 (ck 20) foi inicialmente considerada um marcador sensível e específico para esta neoplasia, especialmente pelo seu peculiar aspecto de marcação em padrão *dot* paranuclear



(pequenos glóbulos paranucleares). Posteriormente, verificou-se que 1/3 dos carcinomas de pequenas células do pulmão eram positivos para este marcador, gerando diagnóstico diferencial com metástase deste por apresentar-se ao H-E como tumor de pequenas células redondas. Assim, convencionou-se associar marcação com TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*), expresso normalmente em células epiteliais da tireoide e do pulmão, neste caso negativo no carcinoma de células de Merkel e positivo no carcinoma de pequenas células do pulmão, e neurofilamentos positivos no carcinoma de células de Merkel.

## ▪ **Doença de Paget**

Células claras atípicas na epiderme sugerem possibilidades diagnósticas diversas (melanoma, Bowen e Paget); entretanto, um antígeno carcinoembriônico (CEA) nessas células mostra que se trata de doença de Paget, pois são as únicas que o possuem. Já o melanoma expressa positividade à proteína S100 e ao anticorpo monoclonal HMB-45.

## ▪ **Sarcoma de Kaposi**

Existe um antígeno (fator VIII) que se encontra nas células endoteliais e nos megacariócitos. A constatação desse antígeno pela imunoperoxidase nas células fusiformes do sarcoma de Kaposi revela que se trata de células derivadas do endotélio vascular. Ainda nessa doença, a imunoperoxidase demonstrou a existência do herpes-vírus 8.

## ▪ **Histiocitose de células de Langerhans**

Apresenta imunomarcagem para S100 e CD1a, um antígeno associado à beta-2 globulina presente na membrana de células de Langerhans e células corticais do timo.

## ▪ **Papulose bowenoide**

A imunoperoxidase demonstrou nos queratinócitos dessa entidade a presença de antígeno de vírus papiloma, o que leva a acreditar na natureza viral dessa entidade.

## ▪ **Carcinoma espinocelular**

Nos casos pouco diferenciados, a imunomarcagem com as queratinas promove o diagnóstico histogenético.

## ▪ **Metástase cutânea de carcinoma interno**

É muitas vezes difícil precisar, pela histopatologia convencional, a origem de uma metástase. Já os anticorpos monoclonais possibilitam, em muitos casos, a identificação da origem do tumor primário. A imunomarcagem com PSA (antígeno prostático específico), por exemplo, indica neoplasia da próstata.

## ▪ **Linfomas cutâneos**

A classificação atual dos linfomas está fundamentada na imunorreatividade das células linfóides

com numerosos antíssoros, dentre os quais destacam-se:

- CD3 – linfócitos T
- CD20 – linfócitos B
- CD4 – linfócitos T auxiliares
- CD8 – linfócitos T supressores
- CD5 – linfócitos T e alguns linfócitos B da zona do manto
- CD7 – linfócitos T e células *natural killer*
- CD30 – células T e B ativadas
- CD45RO – linfócitos T de memória.

Estes marcadores compõem um painel imuno-histoquímico útil nos casos de micose fungoide com diagnóstico histopatológico impreciso. Essa doença, em geral, revela: CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–, CD20– e CD30– e diminuição da expressão de CD5 e CD7, em especial este último. O CD7 é o primeiro antígeno específico de células T a ser expresso e, por esta razão, é o mais comumente deletado nos linfomas e leucemias de células T.

## ► Bibliografia

Chu PG, Weiss LM. *Modern immunohistochemistry*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

Jordan RE. *Atlas of bullous disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.

Kalaaji NA, Nicolas MEO. *Mayo Clinic Atlas of immunofluorescence in Dermatology*. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press, 2006.

Rapini, RP. *Dermatopatologia Prática*. Rio de Janeiro: Di-Livros, 2007.

Schach CP, Smoller BR, Hudson AR, Horn TD. Immunohistochemical stains in dermatopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Dec;43(6):1094-100.

# Métodos Complementares em Microbiologia

*Carlos Gustavo C. de Castro, Regina C. Schechtman e David R. Azulay*

## ► Métodos diagnósticos em micologia

Métodos básicos para o diagnóstico micológico podem ser realizados com os mesmos equipamentos utilizados para bacteriologia, porém é aconselhável organizar uma área específica dentro do laboratório para trabalhar com fungos. Em serviços universitários especializados em dermatologia ou em grandes hospitais, o ideal é separar os dois laboratórios por causa do grande volume de exames realizados e, sobretudo, pelo risco de contaminação cruzada.

Os principais métodos laboratoriais empregados em micologia são o exame direto e a cultura, muito mais raramente, as provas sorológicas que servem, sobretudo, para o acompanhamento ideal do tratamento, em especial, da paracoccidiodomicose; provas bioquímicas são excepcionalmente utilizadas para a identificação de espécies. O antifungigrama é utilizado rotineiramente, para determinados casos, nos principais laboratórios.

Para a obtenção de resultados fidedignos, deve-se proceder de maneira adequada do momento da coleta ao momento da semeadura nos meios de cultura.

### ■ Coleta do material

A coleta do material de modo correto é fundamental, e deve ser feita de preferência em local apropriado para este propósito dentro do próprio laboratório ou ser transportada o mais rapidamente possível, a fim de não prejudicar a viabilidade de crescimento do fungo na cultura e minimizar a contaminação bacteriana. Como exceção, podem-se citar as dermatofitoses, em que os espécimes coletados podem ser armazenados em local apropriado por cerca de 2 semanas sem

perda da viabilidade. Os espécimes a serem examinados e/ou cultivados devem ser separados de acordo com o local de infecção e a suspeita diagnóstica elaborada pelo médico.

Os equipamentos recomendados para a coleta são: lâminas cegas de bisturi, pequenos fórceps com a ponta plana, curetas ginecológicas pequenas, pequenas tesouras de ponta fina, cortadores de unhas, lâminas de vidro para microscopia óptica, fitas adesivas, pinças e lâmpada de Wood.

## **Micoses superficiais**

### **Pele**

Deve-se coletar o material na periferia da lesão utilizando-se uma lâmina cega de bisturi, ou mesmo uma lâmina de vidro para microscopia, e colocar o espécime em lâmina de vidro devidamente limpa. O bisturi com lâmina cortante é colocado sobre as chamas do bico de Bunsen para torná-lo sem corte. Em lesões com vesículas e/ou bolhas, deve-se coletar o teto da bolha cortando-a com uma tesourinha de ponta fina, limpa e esterilizada corretamente. Fitas adesivas gomadas são úteis quando há pouca descamação na área a ser coletada e quando a suspeita clínica é de pitiríase versicolor. A fita adesiva deve ser pressionada contra a lesão suspeita indicada a ser coletada, descolada da pele e imediatamente colocada de forma linear sobre lâmina de vidro para microscopia com o lado colante virado para baixo.

### **Pelos**

Devem-se incluir no material a ser coletado os pelos contendo o bulbo como também as escamas do couro cabeludo provenientes do local suspeito, devidamente raspadas com bisturi de lâmina cega. Os melhores espécimes de pelo são aqueles que, quando coletados, se apresentam envolvidos por escamas, pois o bulbo do pelo provavelmente está preservado e intacto.

A lâmpada de Wood (fonte de radiação ultravioleta de ondas longas – 365 nm) pode auxiliar na coleta de pelos infectados pelos fungos dermatófitos do gênero *Microsporum* ou pelo dermatófito *Trichophyton schoenleinii*. Os pelos infectados emitem uma fluorescência esverdeada. A lâmpada de Wood pode também auxiliar no diagnóstico de outras micoses superficiais como a pitiríase versicolor, pois a pele afetada emite uma fluorescência de cor amarelada.

### **Unha**

Para uma coleta eficiente de material, é necessário o uso de alicates bem afiados para remoção devida da porção afetada da unha e para a retirada do material o mais distal possível. Isto é, o índice de positividade no exame direto e cultura são maiores quando se coleta o *debris* ungueal no limite entre a parte sã e a parte afetada da unha. Se a suspeita clínica for muito forte, deve-se repetir o exame por até três vezes para considerá-lo, de fato, negativo (Figura 7.1).



Figura 7.1 Exame micológico. Coleta de material. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## Membranas mucosas

O material retirado de raspados da mucosa oral ou vaginal apresentam melhores resultados quando retirados com uma espátula de madeira ou lâminas cegas de bisturi se comparados aos *swabs*. Entretanto, o *swab* torna-se uma opção melhor se o material necessitar ser transportado.

## Micoses subcutâneas

### Pele

Raspados de crostas ou áreas descamativas podem não ser satisfatórios para maior positividade do exame direto e, por consequência, crescimento ao cultivo. Portanto, é preferível utilizar aspirados das lesões, coletar a secreção purulenta ou examinar o material retirado por biópsia profunda. Quando a lesão suspeita é de aspecto flutuante, recomenda-se obter o aspirado do material por punção com agulha e seringa estéril. No caso de suspeita de micetoma, os grãos podem ser coletados com uma agulha estéril colocada no local da fistula para produzir maior abertura e facilitar a saída do material.

### Material de biópsia

Deve-se coletar e manter rigorosamente o material em condições assépticas para evitar contaminações de fungos provenientes do ar e bactérias que colonizam a superfície cutânea. Após realizada a biópsia a ser encaminhada para o exame micológico, o material deve ser transportado em frasco contendo soro fisiológico estéril. É importante enfatizar que a biópsia deve ser realizada o mais profundo possível e examinada, de preferência, logo após a coleta. A solução de formol a 10% deve ser utilizada para fixar o material a ser enviado para o exame histopatológico (Figura 7.2).

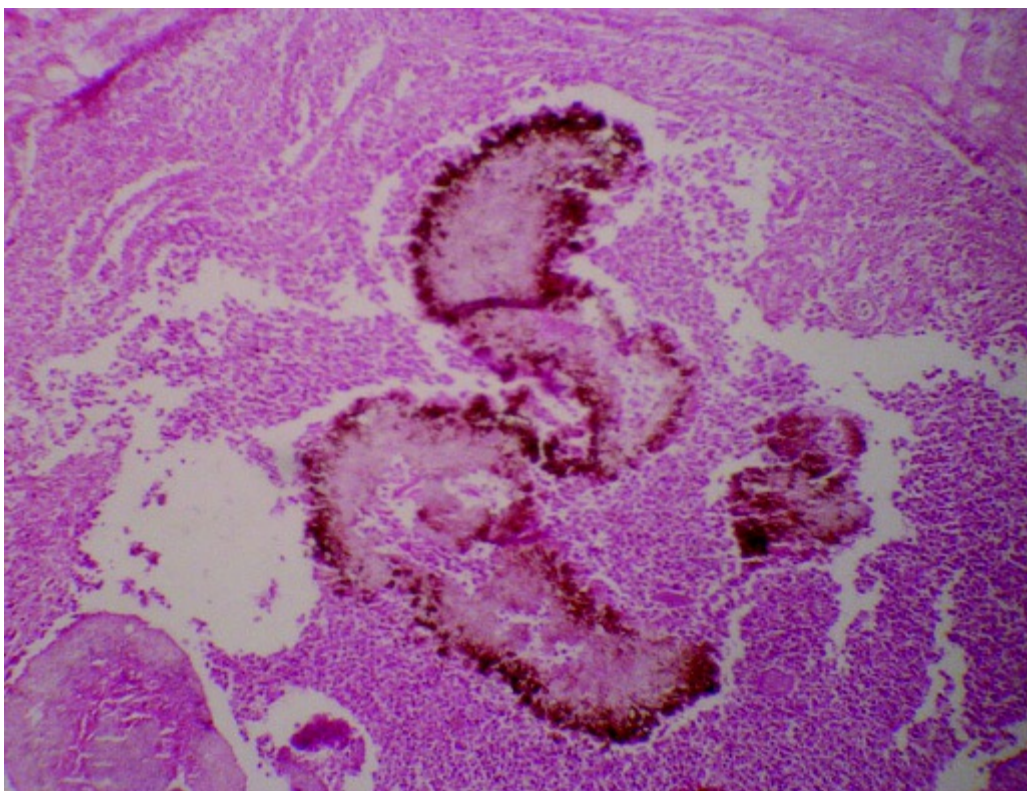


Figura 7.2 Exame anatomopatológico de micetoma eumicótico – grãos em marrom.

## **Micoses sistêmicas**

Para aumentar as chances de melhor diagnóstico de micoses sistêmicas, é recomendável obter-se mais de um tipo de espécime, coletado de diferentes sítios, e processá-los o mais rapidamente possível.

### **Raspados de pele, abscessos e lesões ulceradas**

Em certas micoses sistêmicas, a pele pode ser acometida precocemente e, porventura, fornecer o material para diagnosticar acuradamente ou excluir a patologia suspeita. O exsudato purulento deve ser coletado com agulha e seringa estéril de abscessos não drenados previamente. Entretanto, se a lesão apresentar-se como uma ulceração, é melhor excisá-la totalmente para biopsia se for pequena ou realizar uma biopsia generosa e profunda, incluindo a parte afetada e a pele são adjacente à lesão.

### **Biopsia de pele**

Ao se realizar uma única biopsia para os exames micológico e histopatológico, deve-se proceder a uma biopsia generosa em “fuso” e seccionar o espécime longitudinalmente com bisturi afiado para ser dividido em duas partes – uma para cultivo e outra para coloração por HE e outras colorações específicas para o achado de fungos ao exame histopatológico. O material a ser enviado para cultivo deve ser colocado em frasco com soro fisiológico estéril. O material a ser enviado para exame micológico não pode ser colocado em um frasco contendo solução de formol. A solução de formol a 10% deve ser utilizada para fixar o material a ser enviado para o exame histopatológico.

## ▪ Exames laboratoriais

### ***Microscopia óptica***

A microscopia óptica torna-se um método bastante recompensador quando é possível encontrar estruturas fúngicas, realizar o diagnóstico específico e auxiliar no manejo do paciente. Esses dados tão precisos em alguns casos podem ser de importância vital, como no caso de pacientes imunocomprometidos. Ao examinar o material deve-se ter sempre em mente a possibilidade da escassez da amostra e de estruturas fúngicas. Sendo assim, todo cuidado é pouco no manuseio dos espécimes coletados e enviados ao laboratório de micologia. É necessário que um profissional experiente e bem treinado seja responsável pela interpretação dos espécimes. O preparo do material para executar o exame direto é relativamente simples e leva somente alguns minutos. Basta colocar uma pequena quantidade de material (raspado de pele, unha etc.) em lâmina de vidro e adicionar uma gota de KOH. O material deve ser coberto com lamínula de vidro e mantido em temperatura ambiente por 5 a 10 min para realização da leitura da lâmina (Figuras 7.3 a 7.6).

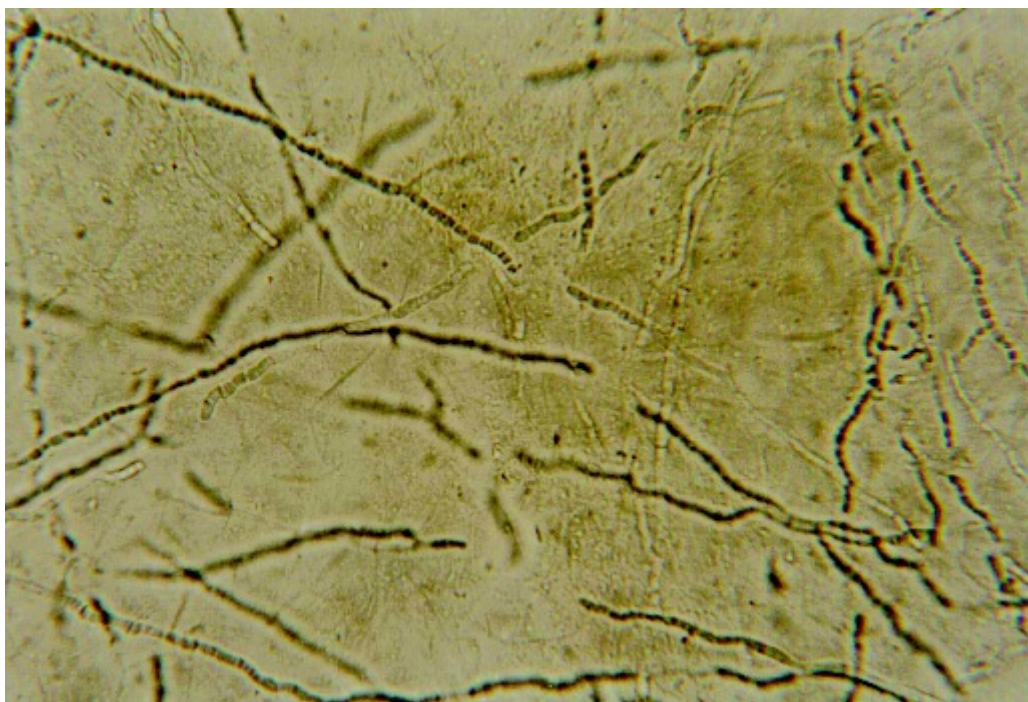


Figura 7.3 Exame micológico direto. Hifas septadas e arthroconídios, típicos dos dermatófitos.

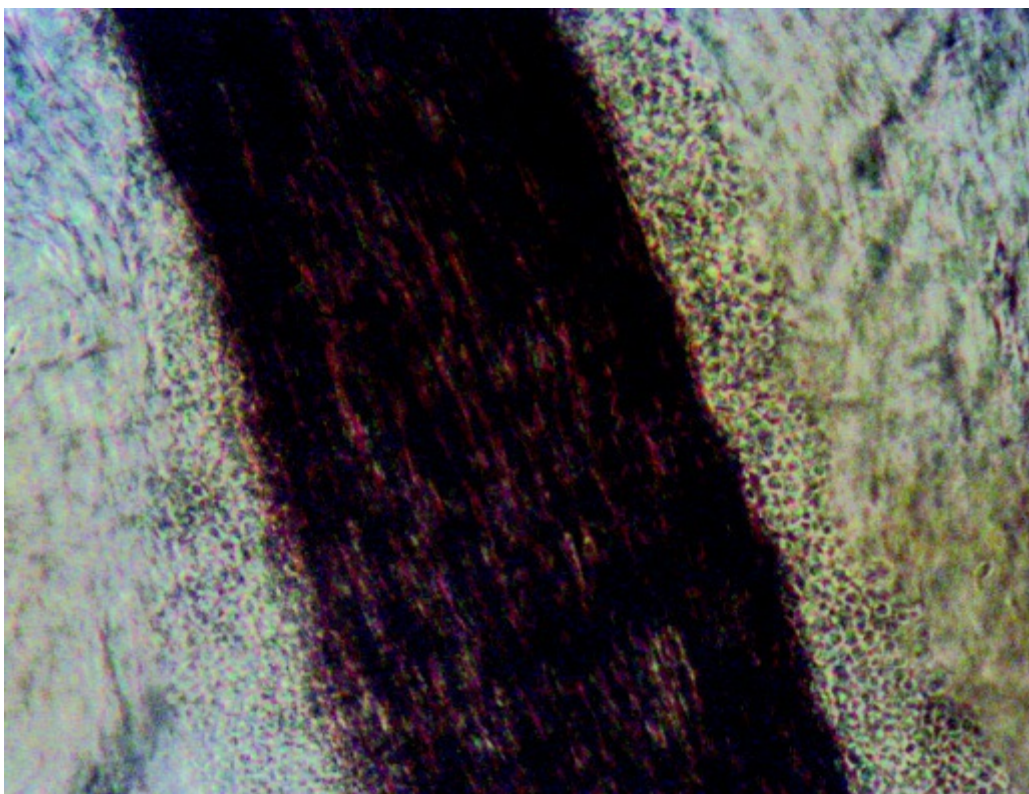


Figura 7.4 Exame micológico direto do pelo. Tinea capitis – ectothrix.

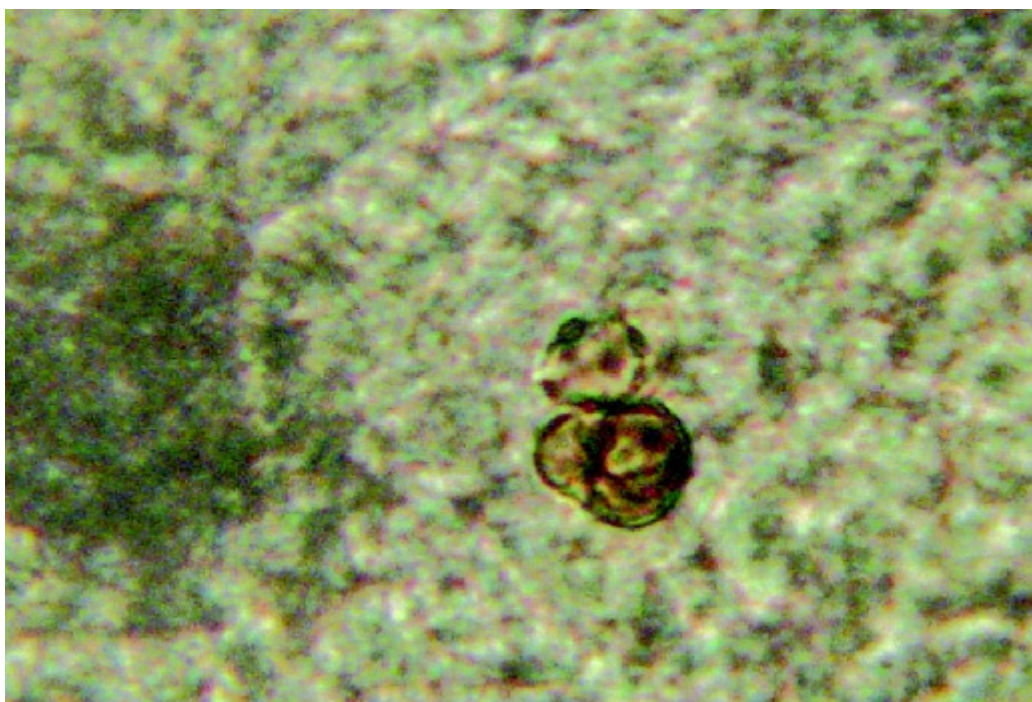


Figura 7.5 Exame micológico direto. Cromomicose – corpos fumagoides.



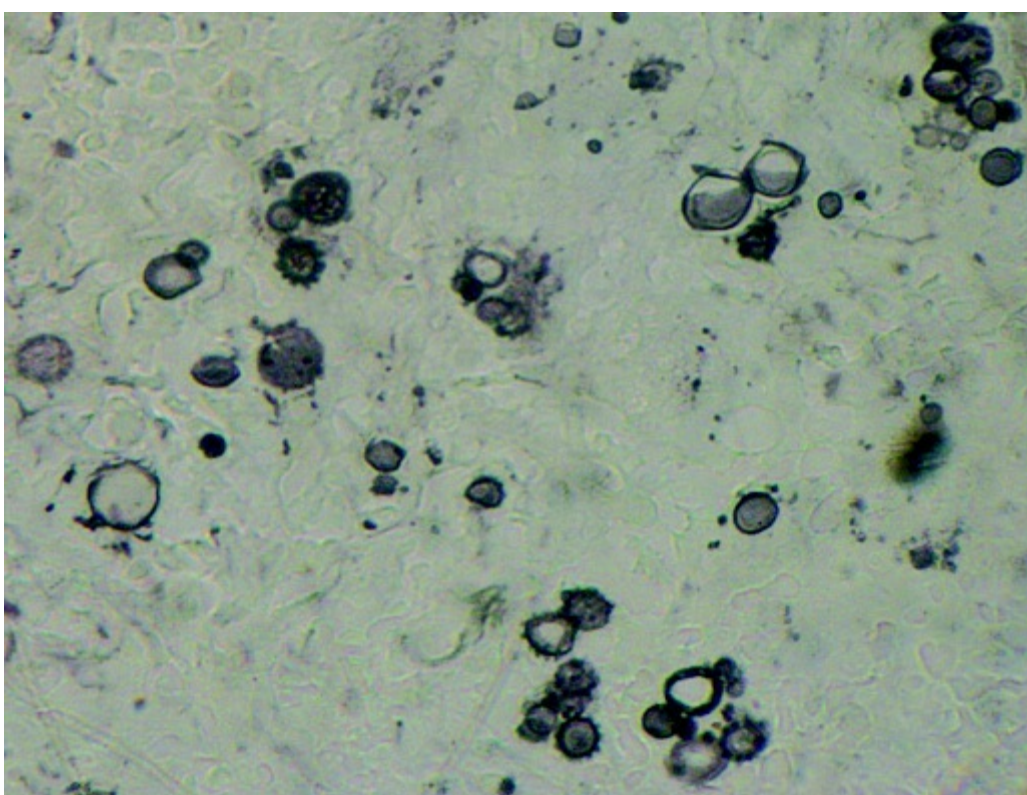


Figura 7.6 Exame micológico direto com impregnação pela prata. Paracoccidioidomicose – criptoesporulação.

## **Cultura de espécimes**

Placas de Petri são mais facilmente semeadas e, portanto, mais convenientes. Todavia, tubos de cultura de vidro reciclável tampados com tufo de algodão industrial são amplamente utilizados por seu baixo custo e pelo menor gasto de material para o meio de cultura. No caso de suspeita de infecção fúngica por espécies altamente contaminantes, como o *Coccidioides immitis*, deve-se semear o material coletado em tubos de rosca.

Ágar Sabouraud-dextrose é o meio de rotina mais utilizado, sendo composto por peptona a 1%, dextrose de 2 a 4%, e ágar-ágar a 1,5%. O meio de Mycosel®, adquirido comercialmente, é utilizado principalmente quando há suspeita de infecções por fungos dermatófitos. No caso de suspeita de infecções por patógenos que causam doenças subcutâneas e sistêmicas, pode-se semear o material em meio de ágar Sabouraud. Todavia, o meio de cultivo com ágar-sangue (*brain-heart infusion*) é bem mais específico e mais complexo.

De maneira complementar, podem-se, ainda, realizar provas bioquímicas seletivas, que auxiliam a identificação de espécies. Um exemplo é a identificação de espécies de *Cryptococcus* no meio ureia-ágar-base. O fungo produz urease, gerando hidrólise da ureia com produção de amônia e alcalinização do meio, evidenciada por um indicador químico (o meio passa a apresentar coloração de tom rosa intenso) (Figura 7.7).

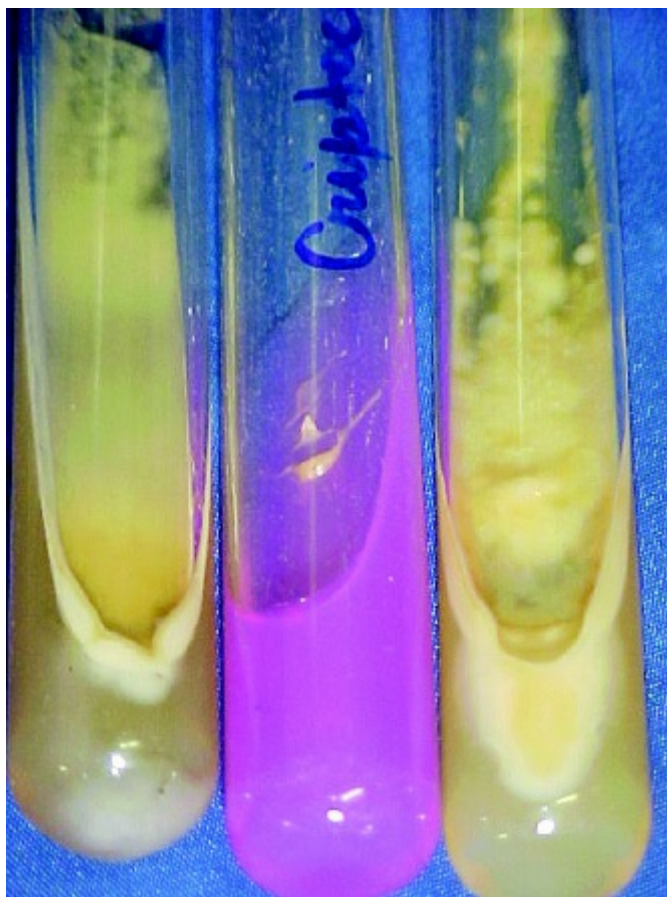


Figura 7.7 Prova bioquímica com ureia para identificação de espécies de *Cryptococcus neoformans*. (Cortesia da Dra. Carmélia M. S. Reis.)

### Identificação de fungos isolados em meio de cultivo

Características microscópicas, como a textura das colônias, a coloração do anverso e a produção de pigmentos no reverso do tubo de cultura ou placa de Petri (Figura 7.8), podem ser decisivas para o diagnóstico. Para finalizar a identificação, uma pequena porção da cultura deve ser examinada sob microscópio óptico para se observarem as características à micromorfologia (Figura 7.9). O aprendizado necessário para se reconhecer corretamente a morfologia das estruturas pertinentes aos fungos patogênicos e não patogênicos só pode ser alcançado por meio da vivência diária em um laboratório de micologia.

Figura 7.8 *Trichophyton rubrum* – no anverso da cultura, observam-se colônias filamentosas de aspecto algodinoso e coloração branca, com halo violáceo, e, no reverso, o típico pigmento de coloração violácea.

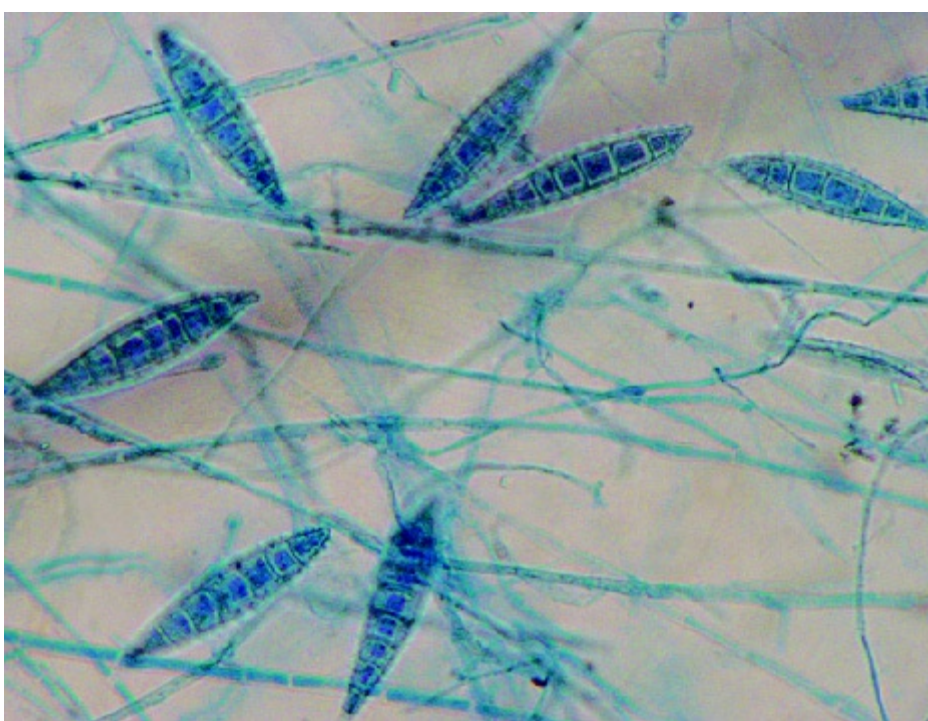


Figura 7.9 Exame microscópico da cultura do *Microsporium canis*. Observe suas características: macroconídios em naveta ou fusiformes com paredes espessadas e seis ou mais divisões celulares.

## **Antifungigrama**

É um recurso fundamental na avaliação da sensibilidade do fungo aos medicamentos. A sua aplicação possibilitaria a redução do uso indiscriminado de antifúngicos de largo espectro para doenças comuns, como as onicomicoses (diminuindo os custos), assim como em determinadas situações clínicas, por vezes potencialmente fatais, em que não se observa resposta ao tratamento. Apesar de no momento ainda não estar bem desenvolvido para uso em larga escala, certamente em um futuro próximo o antifungigrama terá grande aplicação na prática médica.

## **Sorologia**

É um recurso disponível apenas em centros de referências e de pouca valia como método diagnóstico (Capítulo 45, item Paracoccidioidomicose).

# ► **Métodos diagnósticos em bacteriologia**

## ▪ **Flora normal da pele**

A flora cutânea é composta por bactérias e fungos residentes permanentes da pele. A maioria das bactérias está localizada superficialmente na camada córnea; algumas, no entanto, estão localizadas nos folículos pilosos. Essas acabam por servir de reservatório para a flora superficial por estarem protegidas em uma região não vulnerável à ação de agentes antissépticos. Bactérias que normalmente não são consideradas membros residentes da flora cutânea podem algumas vezes se estabelecer em pequeno número por períodos relativamente longos após colonizarem a pele e são conhecidas como residentes transitórias.



Figura 7.10 *Staphylococcus aureus*. Microscopia eletrônica, com a típica formação em “cachos de uva”.

O grupo de microrganismos presentes na flora cutânea normal é representado por cocos Gram-positivos aeróbicos (*Staphylococcus* spp. e *Micrococcus* spp.), por uma variedade de bastonetes Gram-positivos (Gram+) aeróbicos (difteroides), por bactérias Gram-negativas (Gram-) aeróbicas (*Acinetobacter* spp., principalmente), por bactérias anaeróbicas corineformes e, finalmente, por fungos do gênero *Malassezia* (*Pityrosporum*). O *Propionibacterium acnes* participa da patogênese da acne e é considerado a principal bactéria anaeróbica residente da pele. Na maioria dos indivíduos com pele normal, o *Staphylococcus aureus* não deve ser considerado membro da flora normal (Figura 7.10). Já o *S. hominis* e o *S. epidermidis* são coagulase-negativos e numericamente os mais importantes *Staphylococcus* spp. residentes. Quanto maior a umidade da pele, maior a colonização estafilocócica. O *Streptococcus* não é considerado membro da flora cutânea normal apesar de poder ser encontrado na pele da região perioral ou em outros lugares, como bactérias transitórias antes do início do impetigo.

Bactérias patogênicas podem crescer e causar doenças, sobretudo quando a flora cutânea normal está alterada. A flora cutânea normal tem um papel importante na defesa contra infecções, já que dificulta a colonização da pele por bactérias patogênicas por meio de um mecanismo de competição ecológica. Outra função de defesa contra infecção desempenhada pelas bactérias da flora cutânea normal é a produção de ácidos graxos livres a partir da hidrólise de lipídios do sebo. Esses ácidos graxos são tóxicos para muitas bactérias e fungos.

## ■ Exames laboratoriais

Os principais métodos empregados para identificação bacteriológica são coloração, cultura, imunofluorescência direta, sorologia e reação em cadeia da polimerase (PCR).

## Colorações

Servem como método direto para identificação etiológica quer seja no esfregaço, quer seja na cultura. As principais colorações empregadas são discutidas a seguir.

### Método de Gram

Foi desenvolvido, em 1884, pelo médico dinamarquês Christian Gram e consiste em quatro etapas. Na primeira, um corante conhecido como cristal violeta cora todas as células da amostra em azul. Na etapa seguinte, uma solução contendo iodo é adicionada para formar um complexo cristal violeta-iodo e todas as células continuam com a cor azul. Durante a terceira etapa, um solvente orgânico (como acetona ou etanol) retira o corante azul das bactérias Gram<sup>-</sup> (de parede celular fina e rica em lipídios) em um grau maior do que das bactérias Gram<sup>+</sup> (de parede celular grossa e pobre em lipídios). Ao fim da terceira etapa, as bactérias Gram<sup>-</sup> ficam sem cor e as Gram<sup>+</sup> continuam a ter a cor azul. Finalmente, na quarta e última etapa, o corante vermelho conhecido como safranina cora as bactérias Gram<sup>-</sup> em vermelho e as Gram<sup>+</sup> continuam azuis.

Apesar de o Gram ser um método de extrema importância em microbiologia para identificação de inúmeras bactérias, nem todas podem ser adequadamente visualizadas. Alguns exemplos são as micobactérias (por possuírem muita quantidade de lipídios na parede celular), a *Treponema pallidum* (muito fina para ser visualizada) e a *Chlamydia trachomatis* (porque, além de ser um microrganismo muito pequeno, é intracelular). Em contrapartida, um exemplo da utilidade do Gram durante o exame microscópico direto é no diagnóstico de lesões de pele causadas pelos *Streptococci*, visualizados como cocos esféricos Gram<sup>+</sup> dispostos em cadeias ou em pares. Outro exemplo é na demonstração dos *Staphylococci* vistos durante o exame microscópico direto como cocos Gram<sup>+</sup> esféricos dispostos em grupamentos irregulares com formato em “cachos de uva”.

### Método de Ziehl-Neelsen

É um método de coloração a quente usado na pesquisa direta de micobactérias, particularmente, o *Mycobacterium tuberculosis*. A parede celular das micobactérias apresenta alto teor de lipídios, e, quando tratada com fucsina, se cora em vermelho e se mostra resistente ao descoramento subsequente feito com uma solução de álcool-ácido forte. Por isso, essas bactérias são chamadas de bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR). Nas outras bactérias (sem a parede rica em lipídios) ocorre o descoramento da fucsina promovido pela solução de álcool-ácido. Em seguida, as mesmas são coradas em azul pelo azul de metileno (contracorante).

### Método de Wade-Fite

A identificação do *Mycobacterium leprae* é mais apropriadamente realizada com esse método de coloração (ou com uma modificação deste) do que com o método de Ziehl-Neelsen. No método de Wade-Fite, o tratamento da amostra com álcool e ácido é mínimo.

## Método de Giemsa

Utiliza uma mistura de azul de metileno com eosina. O Giemsa cora diferentemente as células humanas e bacterianas em rosa e em roxo, respectivamente, e pode ser utilizada para identificação da *Chlamydia trachomatis*, do *Calymmatobacterium granulomatis* (agente etiológico da donovanose) e de outros microrganismos, como o *Plasmodium* spp. e, metacromaticamente, em roxo, os grânulos dos mastócitos. Uma coloração similar, chamada Leishman, pode ser usada na pesquisa de leishmaniose, que também é causada por protozoário.

## Método de Fontana-Tribondeau

É um método de impregnação (e não de coloração) pela prata que pode ser usado na pesquisa do *T. pallidum*. Neste método, a cor característica das espiroquetas é obtida por causa da deposição nas mesmas da prata reduzida. O método possibilita, então, a visualização do agente na cor castanho-escura sobre um fundo de cor castanho-clara.

## Cultura

É um método importante que viabiliza o estudo das colônias, sendo, portanto, muito útil para a identificação das bactérias. Alguns exemplos importantes de meios de cultura são apresentados a seguir.

### Ágar-sangue

É um dos meios de cultura mais empregados, sendo utilizado na pesquisa do *Streptococci* e do *Staphylococcus*. O tipo de hemólise é um parâmetro importante na identificação do *Streptococcus*. Os *Streptococci* beta-hemolíticos, por exemplo, promovem lise completa das hemácias no ágar, de maneira que é formada uma zona clara em torno das colônias, ao passo que os *Streptococci* alfa-hemolíticos produzem uma hemólise apenas parcial. O *Streptococcus* não dispõe da enzima conhecida como catalase, o que o caracteriza, portanto, como uma bactéria catalase-negativa. O *Streptococcus pyogenes* é uma bactéria sensível à bacitracina, sendo esse um importante critério diagnóstico.

O *Staphylococcus* é uma bactéria catalase-positiva, característica útil na diferenciação dessa bactéria quando comparada ao *Streptococcus*. A cultura para o *S. aureus* (bactéria coagulase-positiva) tipicamente gera colônias amarelo-ouro que geralmente são beta-hemolíticas, ao passo que a cultura para o *S. epidermidis* tipicamente gera colônias brancas não hemolíticas.

### Culturas celulares

A *Chlamydia trachomatis* cresce em culturas celulares, como a que utiliza as células de McCoy (fibroblastos de ratos). A cultura fica positiva em 3 dias e nela podem ser observadas inclusões citoplasmáticas. O estudo das culturas também pode ser feito por meio de anticorpos monoclonais marcados com fluoresceína (Capítulo 43, item *Linfogranuloma venéreo*).

### Meio de Thayer-Martin

Este consiste em ágar-chocolate contendo antibióticos (vancomicina, colistina, trimetoprima e nistatina) com o objetivo de suprimir a flora normal e é incubado a 37°C em uma atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>. A presença de uma colônia oxidase-positiva formada por diplococos Gram- estabelece o diagnóstico de *Neisseria*. A determinação do diagnóstico do gonococo (*N. gonorrhoeae*) é feita quando se observa a fermentação da glicose (mas não da maltose) ou por coloração com anticorpo fluorescente. Na coloração pelo Gram, é possível identificar diplococos Gram- assim como na *N. meningitidis*.

### **Meio de Löwenstein-Jensen**

Este contém nutrientes complexos e corantes e é usado para a pesquisa de micobactérias, sobretudo o *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bactéria cresce lentamente, de maneira que é necessário esperar até 6 a 8 semanas para que a cultura de uma amostra seja considerada negativa. Este meio não é útil para a visualização do *Mycobacterium leprae* (agente etiológico da hanseníase) porque esta bactéria não cresce em meio artificial.

### **Meios automatizados de cultura**

São meios que possibilitam a identificação do crescimento em poucas horas para bactérias comuns e em poucos dias para micobactérias; utilizam como tecnologia métodos de radiometria, fluorescência ou densidade óptica (p. ex., Bactec®, BacT/Alert® etc.).

### **Imunofluorescência**

É um método importante que pode ser utilizado para detecção de antígenos, anticorpos e componentes celulares. Um exemplo do uso deste método é na pesquisa direta do *T. pallidum* (Capítulo 6, item *Imunofluorescência na dermatologia*).

### **Sorologia**

É um método que se baseia, fundamentalmente, na pesquisa de anticorpos no sangue. Tem utilidade no diagnóstico de inúmeras doenças, como na sífilis (Capítulo 41), na doença da arranhadura do gato (imunofluorescência indireta), no linfogranuloma venéreo (fixação de complemento), na febre maculosa etc. Convém salientar que muitas vezes a relevância desses exames está relacionada com a elevação dos títulos, pelo pareamento.

### **Reação em cadeia da polimerase**

A PCR é um método de biologia molecular moderno e importante que se baseia, fundamentalmente, na amplificação de material genético do agente pesquisado. Pode ser usado, por exemplo, no diagnóstico da neurosífilis e na pesquisa de DNA de micobactérias (ver item *Reação em cadeia da polimerase* mais adiante neste capítulo).

## **■ Exames bacteriológicos importantes em dermatologia sanitária**

Exames bacteriológicos são muito usados na pesquisa do agente etiológico em diversas doenças infecciosas do tegumento, tendo grande importância nas doenças sexualmente transmissíveis e nas micobacterioses. Exemplos importantes de bactérias de interesse em dermatologia sanitária e os respectivos métodos de pesquisa das mesmas são listados a seguir.

### ***Mycobacterium leprae***

Para se obter uma amostra da linfa para o exame de baciloscopia, deve-se comprimir a lesão ou a área de maior atividade da linfa com pinça ou entre os dedos. Em seguida, utiliza-se um bisturi realizando-se punções, mantendo-se o local comprimido entre os dedos, de maneira a impedir o sangramento e viabilizar o brotamento da linfa. O material é, então, colocado em uma lâmina e, em seguida, é fixado pelo calor. Posteriormente, cora-se o material. Os bacilos podem estar dispostos em globias, característica própria do *M. leprae* que é diagnóstica. O exame de baciloscopia, quando positivo, confirma o diagnóstico de hanseníase; a recíproca não é verdadeira. O *M. leprae* não cresce em meios artificiais, mas pode ser inoculado no coxim plantar de camundongo (Capítulo 40, item *Sulfona*).

### ***Mycobacterium tuberculosis***

Este microrganismo cresce em até 8 semanas quando cultivado no meio de Löwenstein-Jensen. Outra opção mais atual e rápida é o meio líquido Bactec®, no qual o crescimento pode ser detectado em cerca de 2 semanas. O *M. tuberculosis* pode ser identificado por testes bioquímicos após ter crescido em cultura. Testes de identificação mais rápidos, com base em biologia molecular, também já estão disponíveis.

### ***Treponema pallidum***

A microscopia de campo escuro é o método usado para a demonstração das espiroquetas em lesões de sífilis primária e secundária, como o cancro e o condiloma plano, respectivamente. A imunofluorescência direta com anticorpos é um exame que também pode ser feito, na impossibilidade de realização da microscopia de campo escuro (Figura 7.11). Outra opção é o exame microscópico direto do esfregaço com impregnação pela prata. A sorologia é o método mais importante no diagnóstico da sífilis (Capítulo 41).





Figura 7.11 Treponema pallidum. Imunofluorescência direta.

### ***Chlamydia trachomatis***

As inclusões citoplasmáticas típicas, quando presentes nesse microrganismo, podem ser observadas com o uso de colorações especiais (p. ex., Giemsa) ou por imunofluorescência. Esse achado estabelece o diagnóstico. A *C. trachomatis* não cresce em meio artificial e precisa ser cultivada em meio contendo células vivas. A sorologia é um método importante no diagnóstico do linfogranuloma venéreo (Capítulo 43).

### ***Neisseria gonorrhoeae***

O diagnóstico laboratorial de infecções localizadas depende da coloração pelo Gram e da cultura da secreção uretral. A identificação de diplococos Gram- no interior de polimorfonucleares em uma amostra de secreção uretral de homens é suficiente para o diagnóstico (Figura 7.12). Nas mulheres, a cultura deve ser feita já que o uso somente do exame direto com coloração pelo Gram pode ser difícil de interpretar e pode não elucidar o diagnóstico. O cultivo de *Neisseria gonorrhoeae* pode ser feito no meio conhecido como Thayer-Martin (Capítulo 43).

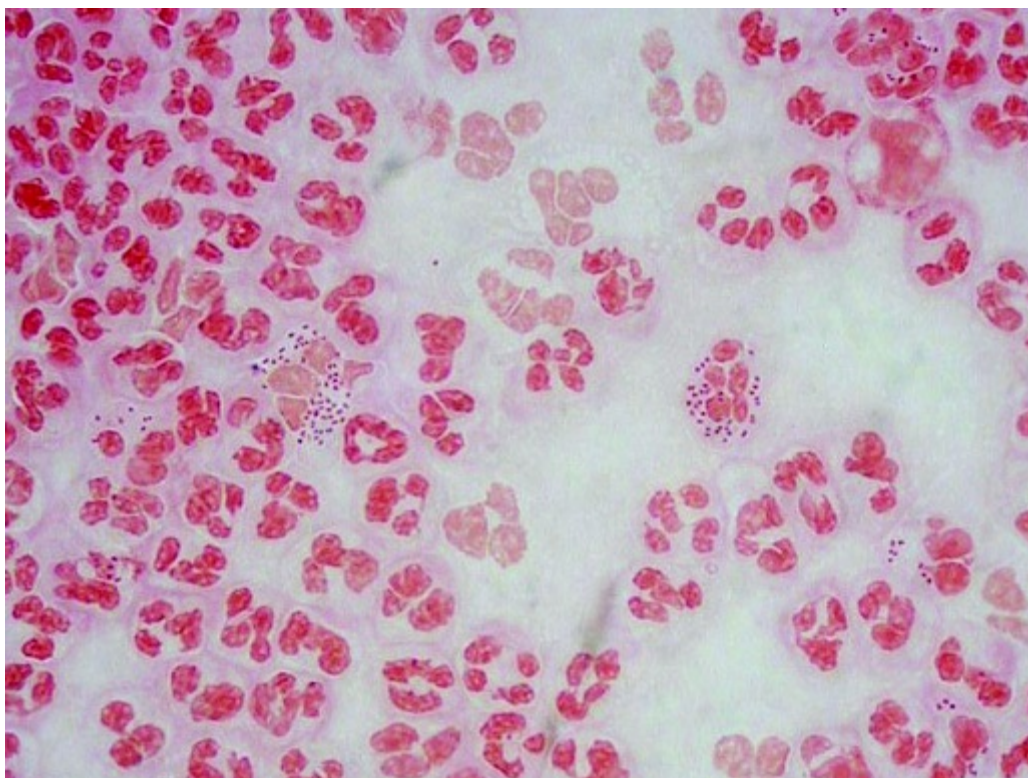


Figura 7.12 *Neisseria gonorrhoeae*. Diplococo Gram–, aos pares no interior de neutrófilos.

### ***Haemophilus ducreyi***

Este cocobacilo Gram– pode ser isolado de uma úlcera ou do pus aspirado de um linfonodo. O *H. ducreyi* cresce em meio de cultura ágar-chocolate e ágar-sangue em cerca de 48 h (Capítulo 43).

### ***Klebsiella granulomatis***

Este bacilo Gram– é o agente causal da donovanose, cujo diagnóstico pode ser feito a partir da visualização dos microrganismos no interior de macrófagos (corpúsculos de Donovan) da lesão. A coloração pelo Giemsa pode ser usada para visualização da bactéria no exame direto. Geralmente, a cultura não é utilizada no diagnóstico de donovanose (Capítulo 43).

### ***Ureaplasma urealyticum***

Pode crescer em meio sólido ou líquido A3 de Shepard. A observação desses microrganismos à microscopia óptica é difícil em função de seu tamanho (Capítulo 43).

## ► **Métodos diagnósticos em parasitologia**

Exames parasitológicos para fins diagnósticos em dermatologia nem sempre são necessários, pois a clínica pode ser suficiente, como no caso das infestações por ácaros. Por outro lado, por vezes, é de fundamental importância a comprovação etiológica, e isso pode ser alcançado por meio de diferentes métodos complementares a serem solicitados em função da suspeita clínica, conforme se demonstra a seguir.

O parasita é um ser vivo que retira do hospedeiro sua nutrição, vivendo obrigatoriamente ou não

nos tecidos. Os parasitas podem ser exclusivos do homem ou não. São exemplos de parasitas: protozoários, helmintos, acarinos, pulgas, percevejos, piolhos e larvas de vermes e de moscas.

Os *protozoários* são parasitas unicelulares que podem causar alteração no tegumento direta ou indiretamente. Uma maneira de agrupar os protozoários é pelo local do organismo no qual eles mais frequentemente causam doenças. Desse modo, é possível citar três grupos principais: os protozoários que causam doença principalmente no trato gastrointestinal (p. ex., *Entamoeba histolytica*), no trato urogenital (*Trichomonas vaginalis*) e no sangue e tecidos (p. ex., *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Trypanosoma*, *Acanthamoeba* e *Plasmodium*). Destes, o único que causa, com frequência, acometimento tegumentar é a *Leishmania*. Outros protozoários também podem causar manifestações no tegumento como a ameba, que é capaz de produzir lesão ulcerada na pele; o *Toxoplasma gondii*, que pode causar exantema, eritema polimorfo e eritema nodoso; e o *Trichomonas*, que pode causar vaginite.

Os *helmintos* são parasitas multicelulares. Alguns são membros do filo dos nematelmintos e outros, do filo dos platelmintos. Os platelmintos podem ser subdivididos em duas classes: Cestoda e Trematoda. Um exemplo de doença causada por cestodos, mais precisamente por suas larvas, é a cisticercose cutânea; de dermatose causada por trematodos é a dermatite papulourticariforme causada pelas cercárias; e são exemplos de dermatoses causadas por nematodos o intertrigo perianal causado pelo *Enterobius vermicularis*, o prurido e os nódulos desencadeados pela *Onchocerca volvulus*, a larva migrans causada pelo *Ancylostoma braziliensis*, assim como a infestação pelo *Ascaris lumbricoides* que pode estar associada à urticária.

No filo dos *artrópodes* (seres vivos com patas articuladas) as classes Insecta e Aracnida são de interesse em dermatologia. Piolhos, pulgas, percevejos e moscas fazem parte da classe *Insecta*. Aranhas, carrapatos, escorpiões e ácaros são membros da classe *Aracnida*. São exemplos de dermatoses causadas por membros da classe *Insecta* ou por larvas dos mesmos a pediculose (Figuras 7.13 a 7.15) e a miíase. São exemplos de dermatoses causadas por representantes da classe *Aracnida* a escabiose e a demodécidose, causadas por ácaros.

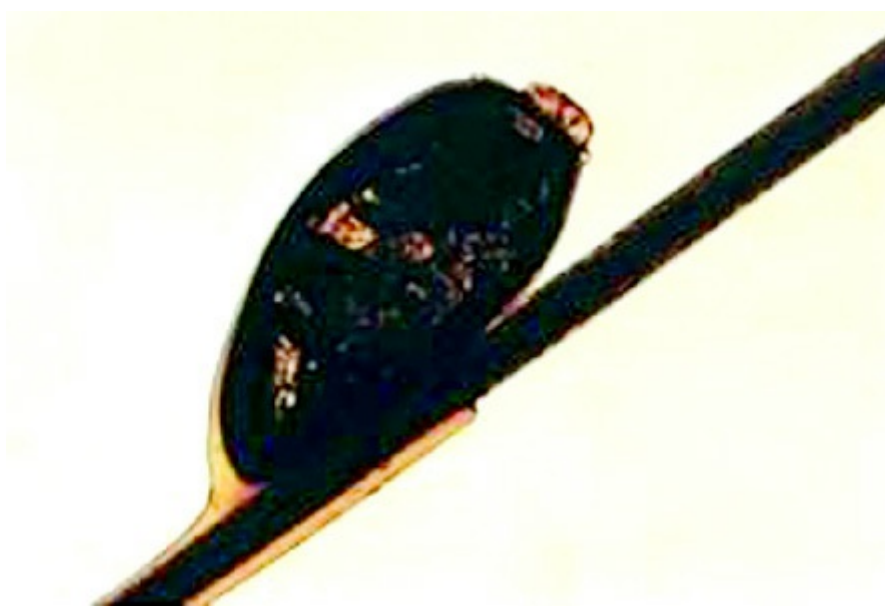


Figura 7.13 Exame microscópico do pelo. Presença de lêndeia.



Figura 7.14 *Phthirus pubis*. Observe três pares de pernas curtas e desenvolvidas e corpo achatado.

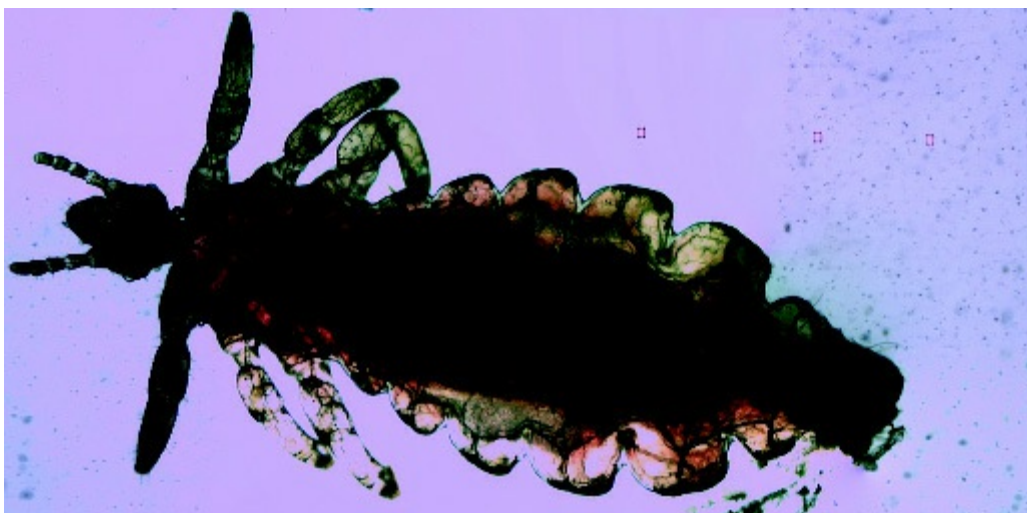


Figura 7.15 *Pediculus humanus capitis*. Corpo alongado com extremidade anterior estreita. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## ■ Exames laboratoriais

Os principais tipos de exames que podem ser empregados no diagnóstico de dermatozoonoses são o exame microscópico direto, o exame histopatológico, a cultura, a intradermorreação, a PCR, a sorologia e a pesquisa de microrganismo no sangue (definição de *dermatozoonose* no Capítulo 47).

### ***Microscópico direto***

É muito útil no diagnóstico por possibilitar a observação do parasita e/ou de seus ovos. Alguns exemplos são a visualização da *Leishmania* após coloração pelo Giemsa (Figura 7.16) ou Leishman; a pesquisa direta do *T. cruzi* na fase aguda da doença de Chagas; a visualização do *Trichomonas* em exame direto a fresco e observação de ácaros e/ou seus ovos, sendo facilitada pela colocação de uma gota de potassa ou óleo mineral na lâmina; o material deve ser coletado a partir dos túneis, em uma proeminência denominada eminência acarina (Figura 7.17). A microscopia por epiluminescência pode ser utilizada também nesse tipo de pesquisa. Outro exemplo da importância diagnóstica do exame microscópico direto é na visualização de ovos do *Enterobius vermicularis*, por meio da coleta matinal pela técnica da fita gomada. Nesta técnica, os ovos podem ser obtidos da pele da região perianal. Já os exames parasitológicos de fezes são muito importantes no diagnóstico de diversas helmintíases, assim como no de certas protozooses; no entanto, seu estudo está fora do escopo deste livro.

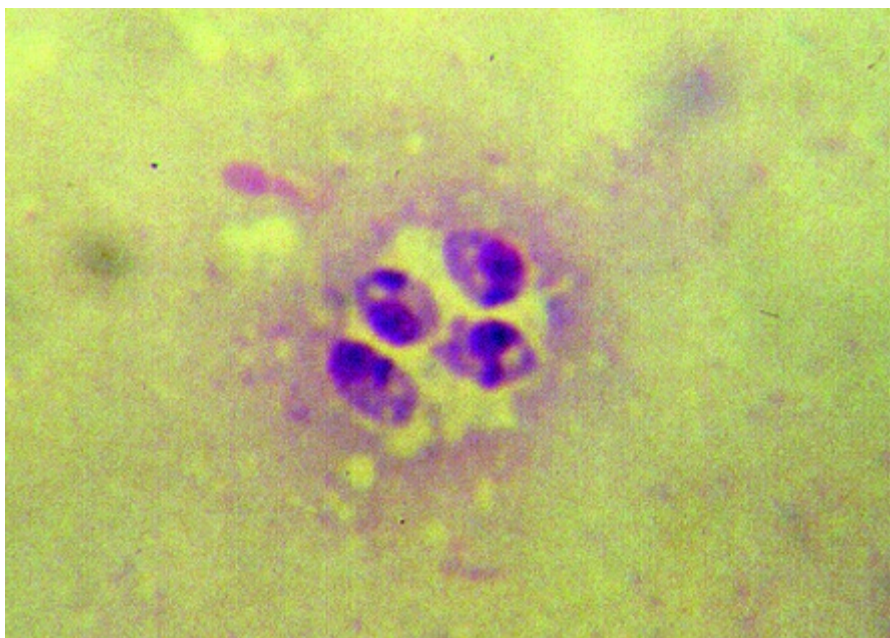


Figura 7.16 Esfregaço de lesão corado pelo Giemsa. Presença de formas amastigotas. (Cortesia do Dr. Manoel Paes de Oliveira.)



Figura 7.17 Exame direto de escama em que se observa o *Sarcoptes scabiei*. Paciente com sarna crostosa. (Cortesia da Dra. Patrícia Azevedo.)

## **Exame histopatológico**

O achado do agente etiológico pelo exame histopatológico é, na maioria das vezes, fortuito. Geralmente, a lesão recente da leishmaniose é habitada por um número grande de *Leishmania*.

Pode ter importância no diagnóstico da ameba, que pode ser visualizada após coloração pelo PAS em tecido proveniente da borda de uma ulceração. Outro exemplo de utilidade do exame histopatológico é no diagnóstico da esquistossomose cutânea ectópica. A patologia do eritema crônico *migrans* é bastante característica e constituída por infiltrado inflamatório linfocitário superficial e profundo perivascular e intersticial. A impregnação pela prata por meio do método de Warthin-Starry muitas vezes torna possível a visualização desse agente, que é a *Borrelia burgdorferi*.

## **Cultura**

Um exemplo é o meio Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) para cultivo de *Leishmania*. O meio STS (sorotripticase-simplificado) pode ser utilizado para o cultivo de *Trichomonas vaginalis*. É um método pouco útil como meio diagnóstico.

## **Intradermorreação**

Torna possível identificar se o hospedeiro já foi infectado pelo microrganismo em questão; é um teste de avaliação da imunidade celular. Esse método pode ter certo valor no diagnóstico da leishmaniose por ser bastante específico e sensível (Capítulo 46).

## **Reação em cadeia da polimerase**

É um método de biologia molecular no qual é feita uma amplificação de material genético encontrado em uma amostra. Um exemplo da utilização desse método é no diagnóstico da fase aguda da doença de Chagas, que pode ter manifestações cutâneas, como o chagoma de inoculação. Pode ser útil na pesquisa da *Leishmania* nas lesões antigas de mucosa. Outro exemplo da utilidade da PCR é o diagnóstico do *Toxoplasma gondii*.

## **Sorologia**

Baseia-se na pesquisa de anticorpos. A imunofluorescência direta e o ELISA podem ser usados no diagnóstico da doença de Lyme. O *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), a imunofluorescência indireta (IFI) e a hemaglutinação indireta podem ser usados no diagnóstico da fase crônica da doença de Chagas, ao passo que a pesquisa de IgM anti-*T. cruzi* pelo método de IFI tem utilidade no diagnóstico da fase aguda da doença de Chagas. Provas sorológicas também são úteis no diagnóstico da toxoplasmose.

## **Pesquisa de microrganismos no sangue**

É importante no diagnóstico da filariose, em que microfilárias podem ser detectadas no sangue obtido à noite por meio da gota espessa. Outro exemplo da utilidade desse método é no diagnóstico do *Trypanosoma cruzi*.

## **▪ Dermatoscopia**

É um método de observação que possibilita a identificação de diferentes artrópodes, como o

ácaro *Sarcoptes scabiei* e o carrapato *Amblyomma cajennense*, transmissor da febre maculosa no Brasil; as lêndeas na pediculose e, claro, a própria identificação do *Pediculus capitis* ou *Phthirus pubis* (Figuras 7.18 e 7.19).



Figura 7.18 Várias lêndeas. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)





Figura 7.19 Dermatoscopia mostrando inúmeras lêndeas e piolhos. (Cortesia da Dr. Fred Bernardes.)

## ► Métodos diagnósticos em virologia

Os vírus são agentes infecciosos muito pequenos para serem visualizados à microscopia óptica. A estrutura dos vírus é caracterizada por uma parte central interna contendo DNA ou RNA (mas não os dois) envolta por uma capa proteica. Pode haver uma membrana de lipoproteína (envelope) ao redor da capa proteica em alguns vírus; no interior dos vírus não são encontrados mitocôndria, citoplasma, núcleo ou ribossomos.

Eles não são considerados células e são incapazes de sintetizar suas próprias proteínas ou sua própria energia. Além disso, não conseguem se replicar independentemente, não são capazes de se replicarem por mitose ou fissão binária; essa replicação é feita no interior das células do hospedeiro.

Os vírus são classificados de acordo com critérios morfológicos e químicos. Com relação aos componentes dos vírus, os dois mais importantes para fins de classificação são o ácido nucleico (sua estrutura e peso molecular) e o capsídeo viral (sua simetria e seu tamanho e se o capsídeo é envelopado ou não). Algumas famílias de vírus DNA de interesse em dermatologia e exemplos de doenças relacionadas são: *Poxvirus* (molusco contagioso), *Herpesvirus* (varicela, herpes-zóster, herpes labial e herpes genital) e *Parvovirus* (eritema infeccioso). Algumas famílias de vírus RNA também têm importância em dermatologia. Como exemplos dessas famílias, e de doenças relacionadas com elas, podem-se citar: *Flavivirus* (dengue e febre amarela), *Togavirus* (rubéola), *Retrovirus* (AIDS e linfoma/leucemia de células T) e *Paramyxovirus* (sarampo).

## ■ Exames laboratoriais

Os principais métodos para o diagnóstico de doenças virais são: exame microscópico, cultura, sorologia, pesquisa de ácido nucleico viral no sangue ou em células e pesquisa de antígenos virais no sangue ou em fluidos corporais.

## **Exame microscópico**

O diagnóstico de doenças causadas por vírus por intermédio desse método pode ser feito pela microscopia convencional, pela microscopia com luz ultravioleta (UV) e pela microscopia eletrônica; sendo esta última usada, sobretudo, para fins de pesquisa. Como já mencionado, os vírus são muito pequenos para serem visualizados individualmente à microscopia óptica; no entanto, seu efeito citopático é, muitas vezes, diagnóstico e pode ser constatado pela citologia (Capítulo 8) ou pela patologia. Como exemplos desse efeito, há os corpúsculos de inclusão que podem ser nucleares ou citoplasmáticos (citomegalovírus e poxvírus), as células gigantes multinucleadas (herpes simples e varicela-zóster), os coilócitos e a degeneração balonizante (papilomavírus humano).

Vírus corados com anticorpos fluorescentes no interior de células infectadas (imunofluorescência direta) podem ser visualizados na microscopia óptica com luz UV.

Já a microscopia eletrônica viabiliza a observação da morfologia e do tamanho das partículas virais, que podem ser, portanto, estudadas em detalhe, possibilitando, muitas vezes, o diagnóstico.

## **Cultura**

A identificação dos vírus pode ser feita por meios de cultura contendo células vivas, já que a replicação dos vírus necessita das mesmas para a sua replicação. Um determinado efeito citopático é frequentemente produzido nessas culturas, o que possibilita uma identificação etiológica. Outras formas de se identificar os vírus nas culturas são a hemadsorção (pela anexação de hemácias à superfície das células infectadas pelo vírus), a interferência (por um segundo vírus na formação do efeito citopático) e a mensuração do pH (pela diminuição da produção de ácido realizada pelas células infectadas que estão morrendo).

Vários tipos de testes que utilizam anticorpos conhecidos podem ser empregados para se fazer a detecção definitiva do vírus em cultura celular. Os principais exemplos são fixação de complemento, inibição da hemaglutinação e neutralização do efeito citopático.

## **Sorologia**

Infecções podem ser diagnosticadas por meio de um aumento no título de anticorpo. Durante a fase aguda de uma infecção viral, é obtida uma amostra de sangue para sorologia, e uma segunda amostra é obtida durante a fase de convalescência (10 a 14 dias após). Se houver um aumento de pelo menos quatro vezes do título de anticorpo sérico na segunda amostra, considera-se que o paciente está infectado. Outra maneira de se pesquisar infecção é pela pesquisa de IgM em uma única amostra de sangue.

## **Técnicas moleculares para a pesquisa de material genético viral**

Métodos como a PCR e a hibridização podem ser usados para a detecção de ácidos nucleicos virais (Capítulo 8).

## **Técnicas imunológicas para a pesquisa de antígenos virais**

Alguns testes podem ser usados para a pesquisa de antígenos virais, como os testes usando anticorpos fluorescentes ou anticorpos monoclonais (Capítulo 6, item *Imunofluorescência na dermatologia*).

### **▪ Exames virológicos**

As lesões cutâneas causadas por vírus podem ser exclusivas do tegumento ou podem representar manifestação cutânea de uma infecção sistêmica. Os principais vírus de interesse em dermatologia e os métodos virológicos para diagnosticá-los serão discutidos a seguir.

### **Papilomavírus humano**

O diagnóstico das verrugas é, essencialmente, feito em bases clínicas. No entanto, a confirmação laboratorial pode ser necessária em lesões atípicas, subclínicas e displásicas. Imunocitoquímica e imuno-histoquímica usando anticorpos podem ser utilizadas. Outros métodos disponíveis são PCR, exame microscópico de amostra de tecido (histopatologia), microscopia eletrônica e hibridização em amostras de tecido ou *in situ*.

### **Herpes simples vírus tipos 1 e 2**

O método virológico mais importante é o isolamento do vírus em cultura celular. Um efeito citopático típico pode ser visualizado entre 24 e 72 h e o vírus pode ser identificado pelo uso do método ELISA para detecção de glicoproteínas virais específicas, corando-se as células infectadas com anticorpo fluorescente, ou por imunoperoxidase. Já o teste de Tzanck serve para um diagnóstico rápido. O diagnóstico de infecção pelo herpes-vírus é sugerido pela observação de células gigantes multinucleadas (Figura 7.20) (Capítulo 8, item *Exame citológico | Teste de Tzanck*).

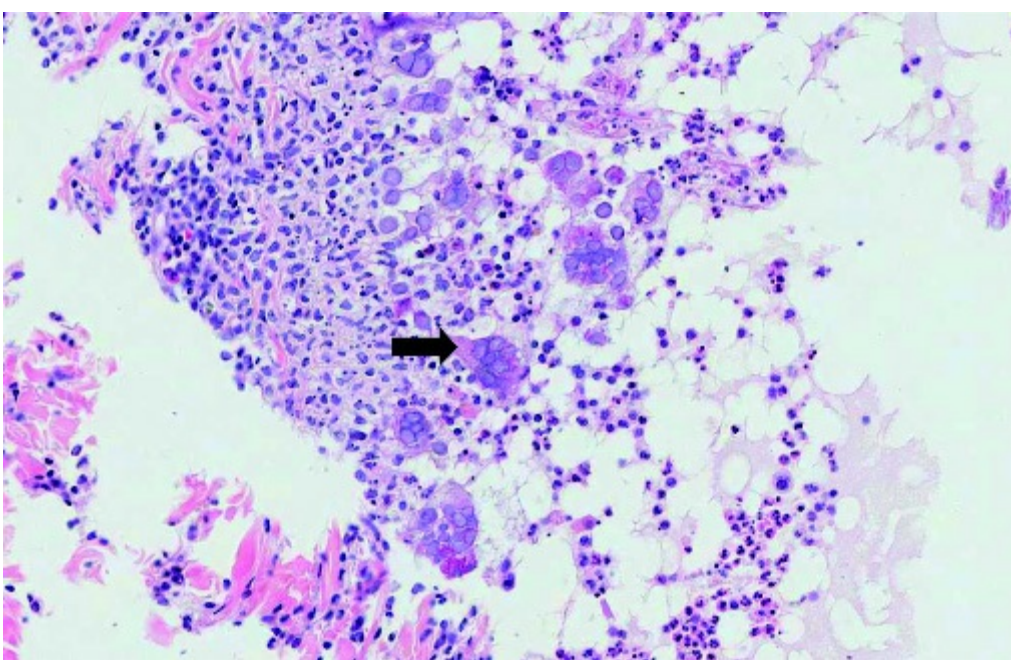


Figura 7.20 Efeito citopático viral por herpes caracterizado por células gigantes multinucleadas com amoldamento nuclear. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

Como muitos adultos já têm anticorpos circulantes e recorrências raramente causam uma elevação significativa no título de anticorpo, testes sorológicos não são úteis no diagnóstico de infecções recorrentes de herpes. No entanto, no diagnóstico de infecções primárias, testes sorológicos, como o teste de neutralização, podem ser utilizados. A microscopia eletrônica torna possível demonstrar o que é conhecido como a imagem negativa do vírus.

### ***Vírus varicela-zóster ou herpes-vírus humano tipo 3***

Apesar de exames laboratoriais estarem disponíveis, o diagnóstico é feito clinicamente. Células gigantes multinucleadas podem ser visualizadas no teste de Tzanck, possibilitando um diagnóstico presuntivo. A cultura celular com identificação do vírus pode ser usada para diagnóstico definitivo. A varicela pode ser diagnosticada por sorologia (por meio do aumento do título de anticorpos); essa, porém, tem pouco valor no diagnóstico do herpes-zóster.

### ***Epstein-Barr vírus ou herpes-vírus humano tipo 4***

O EBV pode causar a síndrome da mononucleose infecciosa e produzir um exantema na fase aguda dessa doença. A pesquisa dos anticorpos heterófilos (monoteste e reação de Paul-Bunnell-Davidsohn) pode ser utilizada no diagnóstico. Podem ser pesquisados também anticorpos contra o antígeno do capsídeo viral do EBV.

### ***Citomegalovírus ou herpes-vírus humano tipo 5***

A diagnose laboratorial é feita pela histopatologia, na qual podem ser encontradas inclusões virais.

### ***Herpes-vírus tipo 6***

Este vírus é o agente etiológico do exantema súbito (*roseola infantum*). A pesquisa de

anticorpos HHV-IgG pela sorologia e a pesquisa de vírus em tecido por meio de técnicas de imuno-histoquímica podem ser utilizadas no diagnóstico.

## **Herpes-vírus tipo 8**

Este vírus está relacionado com o sarcoma de Kaposi. Apesar de o DNA do vírus poder ser detectado nas células do sarcoma, o diagnóstico dessa doença é feito pelo estudo histopatológico.

## **Vírus do molluscum contagiosum**

O diagnóstico do molusco contagioso é feito em bases clínicas. A histopatologia é muito característica por apresentar no interior das células epiteliais infectadas a formação de corpúsculos de inclusão citoplasmáticos que são glóbulos de proteína viral (corpúsculos de Henderson-Patterson) (Figura 7.21). O método de Tzanck é útil (Capítulo 8, item *Exame citológico | Teste de Tzanck*).

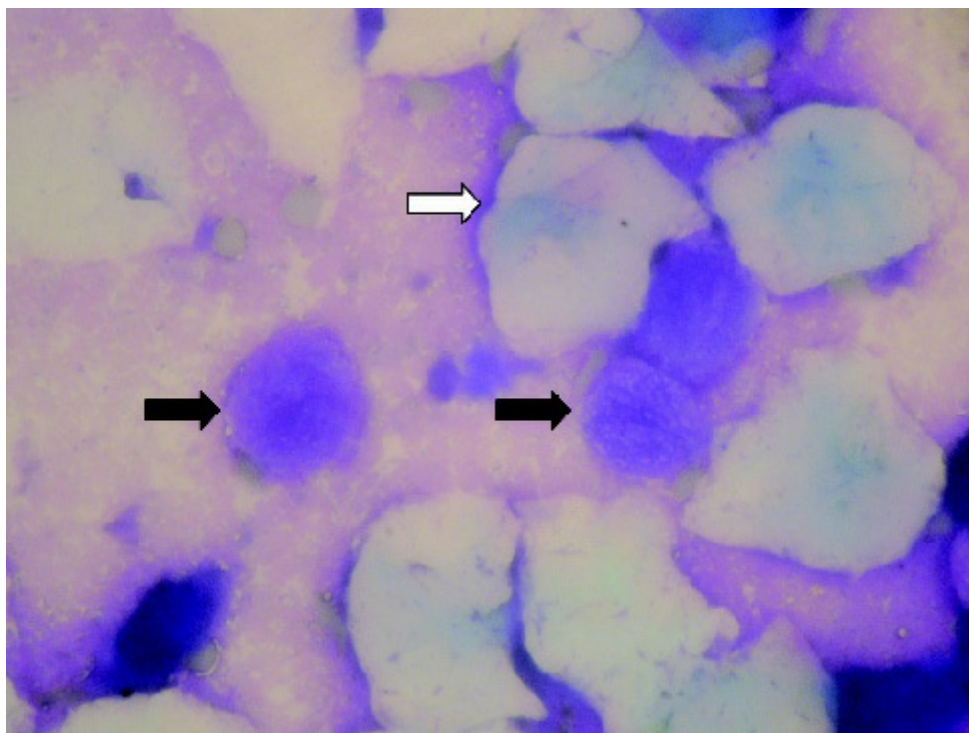


Figura 7.21 Inclusões citoplasmáticas de molusco contagioso (corpúsculos de Henderson-Patterson) – coloração por panótico. Seta branca = queratinócito com citoplasma claro; setas pretas = corpúsculos de Henderson-Patterson. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

## **Vírus da varíola**

A citodiagnose e a identificação do vírus eram os métodos usados no diagnóstico da varíola na época em que a doença ainda não havia sido extinta.

## **Parvovírus B19**

Este vírus é o agente causador do eritema infeccioso. A pesquisa de anticorpos da classe IgM pode ser feita para o diagnóstico desta doença quando o exantema aparece. A detecção do anticorpo IgG pode ser feita por até 2 a 3 meses após a fase aguda.

## **Vírus da hepatite B**

Pode causar a acrodermatite papulosa infantil (síndrome de Gianotti-Crosti); no entanto, outros vírus também podem desencadear essa síndrome. O quadro clínico é bastante característico. A pesquisa do HbsAg pode ajudar no diagnóstico. Pode-se fazer o estudo histopatológico das lesões.

## **Vírus do sarampo**

Apesar de este vírus poder ser isolado em cultura celular, o diagnóstico do sarampo geralmente é feito clinicamente. Casos difíceis podem ser diagnosticados por pareamento sorológico com elevação no título de anticorpo de, pelo menos, quatro vezes. Outra maneira de se fazer o diagnóstico sorológico é pela pesquisa de IgM em uma amostra de soro obtido durante a fase aguda ou durante a fase de convalescência.

## **Vírus da rubéola**

O diagnóstico pode ser feito pelo pareamento sorológico por meio do teste de inibição da hemaglutinação ou do teste de ELISA. O diagnóstico sorológico pode ser feito, ainda, por meio da pesquisa do anticorpo IgM em uma amostra sorológica obtida na fase aguda da infecção. Este vírus produz pouco efeito citopático na cultura celular, mas pode ser identificado por seu mecanismo de interferência no efeito citopático do *vírus ECHO*.

## **Vírus Coxsackie tipo A**

É o agente etiológico da doença mão-pé-boca. O pareamento sorológico com a demonstração do aumento do título de anticorpos neutralizantes é útil no diagnóstico. Outra maneira de se fazer o diagnóstico é pelo isolamento do vírus em cultura.

## **Vírus da febre amarela**

O isolamento do vírus ou o pareamento sorológico podem ser usados para o diagnóstico dessa doença.

## **Vírus da dengue**

Apesar de não ser necessário fazer a confirmação etiológica para o início das medidas terapêuticas na dengue, essa é muito importante para o estudo epidemiológico da doença. Para fins de amostragem populacional em epidemias, deve-se proceder o isolamento do vírus, geralmente realizado em células de *Aedes albopictus*. Anticorpos monoclonais podem ser usados para identificar os antígenos virais (portanto o sorotipo) após o isolamento do vírus. Na prática clínica, testes sorológicos (tanto o pareamento sorológico quanto a detecção do anticorpo IgM) podem ser usados no diagnóstico da dengue. Pelo fato de existir reação cruzada entre os anticorpos que surgem após a infecção por um flavivírus, deve-se ressaltar que o isolamento do vírus em cultura é o único método seguro para se fazer o diagnóstico de um sorotipo ou espécie do vírus da dengue. Outro inconveniente da sorologia é que a IgM só passa a ser positiva após o 6o dia de

doença, e a IgG, após o 15º dia. Assim, para o diagnóstico na fase aguda pode-se lançar mão da pesquisa sanguínea do genoma viral durante o período de viremia, a reação em cadeia de polimerase utilizando transcriptase reversa (RT-PCR), ou do teste rápido, recentemente aprovado para uso no Brasil. Este se baseia na pesquisa do antígeno proteico não estrutural (NS1), que se encontra elevado do 1º ao 7º dia de doença, pelo método ELISA. Como vantagens, apresenta custo relativamente baixo (inferior a RT-PCR e cultura viral), fácil execução, resultado imediato e alta sensibilidade e especificidade.

## **HIV**

No curso da infecção pelo HIV, a pele é um dos órgãos mais acometidos. O diagnóstico da infecção por este vírus é confirmado por sorologia (Capítulo 64, item *Imunodeficiências secundárias*). O teste ELISA é usado para pesquisa de anticorpos plasmáticos, podendo dar resultado falso-positivo. Por isso, a confirmação do diagnóstico é feita por outro teste, o Western blot, no qual uma amostra plasmática do paciente reage contra determinadas proteínas virais presentes em um papel de nitrocelulose. Em seguida, para a pesquisa de anticorpos contra HIV, é realizada a adição de anticorpos marcados enzimaticamente contra IgG humana. Em caso de resultado positivo, ocorre uma reação. Outro teste, a PCR, pode demonstrar a infecção pelo HIV mesmo em pacientes que não apresentam anticorpos detectáveis contra o vírus.

## **HTLV-1**

Este vírus é associado a linfoma/leucemia de células T e à paraparesia espástica tropical. O diagnóstico da infecção é confirmado pela sorologia (Capítulo 64, item *Dermatite infecciosa*).

## **► Bibliografia**

### **Métodos diagnósticos em micologia**

- Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. Onychomycosis. The current approach to diagnosis and therapy. London, Martin Dunitz Publishers, 1999.
- Dekker SK, Hogewoning AA, de Haan M, Staats CGC (eds). Atlas of Dermatofungi. 1 ed. Utrecht, Academic Pharmaceutical Productions BV, 1998.
- Evans EGV, Gentles JC (eds). Essentials of medical mycology. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985.
- Evans EGV, Richardson MD (eds). Medical Mycology: a practical approach. 1 ed. Oxford, IRL Press, 1989.
- Kern ME, Blevins K. Medical Mycology. A self-instructional text. 2 ed. Philadelphia, F.A. Davis Company, 1997.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE (eds). Medical Mycology. London, Lea & Febiger, 1992.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, de Melo NT (eds). Tratado de micologia médica Lacaz. 9 ed. São Paulo, Sarvier, 2002.
- McGinnis MR (ed). Laboratory handbook of medical mycology. New York, Academic Press, 1980.
- Midgley G, Clayton YM, Hay RJ. Diagnosis in color. Medical Mycology. London, 1997.
- Roberts DT, Evans EGV, Allen BR. Fungal Nail Infection. 2 ed. London, Gower Medical Publishing, 1991.

Schechtman RC, Midgley G, Bingham JS, Hay RJ. Adherence of *Malassezia* isolates to human keratinocytes *in vitro*: a study with HIV positive patients presenting with seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1995 Oct;133(4):537-41.

Schechtman RC, Midgley G, Hay RJ. HIV disease and *Malassezia* yeasts: a quantitative study of patients presenting seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1995 Nov;133(5):694-8.

## **Métodos diagnósticos em bacteriologia**

Gemmell CG. Coagulase-negative staphylococci. *J Med Microbiol*. 1986;22:285-95.

Kellum RE, Strangfeld K, Ray LF. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: triglyceride hydrolysis by *Corynebacterium acnes in vitro*. *Arch Dermatol*. 1970 Jan;101(1):41-7.

Kloos WE, Schleifer KH. Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus species*. *J Clin Microbiol*. 1975 Jan;1(1):82-8.

Maddox JS, Ware JC, Dillon HC. The natural history of streptococcal skin infection: prevention with topical antibiotics. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Aug;13(2 Pt 1):207-12.

Noble WC. Dispersal of skin microorganisms. *Br J Dermatol*. 1975 Oct;93(4): 477-85.

Noble WC, Davies RR. Studies on the dispersal of staphylococci. *J Clin Pathol*. 1965 Jan;18:16-9.

## **Métodos diagnósticos em parasitologia**

Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy: a new approach to *in vivo* detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol*. Jun;133(6):751-3.

Fouts AC, Kraus SJ. *Trichomonas vaginalis*. Reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Infect Dis*. 1980 Feb;141(2):137-143.

Leewenber DM, Morrison DA. Cutaneous ectopic schistosomiasis. *BMJ*. 1976;2:619-20.

Scott JA, Davidson RN, Moody AH et al. Diagnosing multiple parasitic infections: trypanosomiasis, loiasis and schistosomiasis in a single case. *Scand J Infect Dis*. 1991;23(6):777-80.

Veja-Lópes F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:97-101.

## **Métodos diagnósticos em virologia**

Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994 Dec 16;266(5192):1865-9.

Croissant O, Breitbart F, Orth G. Specificity of cytopathic effect of cutaneous human papillomaviruses. *Clin Dermatol*. 1985 Oct-Dec;3(4):43-55.

Hitchcock G, Randell PL, Wishart MM. Herpes simplex lesions of the skin diagnosed by the immunofluorescence technique. *Med J Aust*. 1974 Aug 24;2(8):280-4.

Irving WL, Cunningham AL. Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. *BMJ*. 1990 Jan 20;300(6718):156-9.

Muller DA, Young PR. The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Res*. 2013 May;98(2):192-208.

Thompson CH. Identification and typing of molluscum contagiosum virus in clinical specimens by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1997 Nov;53(3):205-11.



# Outros Exames Complementares de Valor na Dermatologia

## ▶ Exame citológico | Teste de Tzanck

*Thomás de Aquino Paulo Filho*

Por ser um método efetivo, simples e de baixo custo, a técnica citológica alcança na atualidade um lugar de destaque dentre os meios de diagnóstico complementar na prática dermatológica. O desenvolvimento da técnica iniciou-se em 1870 com a análise dos elementos celulares em hematologia feita por Erlich. Posteriormente, em 1928, Papanicolaou aplicou o método na utilização de células esfoliativas para o diagnóstico do câncer do colo uterino. Foi Tzanck, em 1947, que inegavelmente iniciou a aplicação desse exame complementar na dermatologia com a descrição das células acantolíticas dos pênfigos. No meio dermatológico, a citologia teve seu desenvolvimento em 1963, com a tese “Dermograma na Lepra”, de Estevam de Almeida Neto.

### ▪ Aplicação do citodiagnóstico

A utilização desse método de diagnose complementar apresenta numerosas vantagens para o dermatologista, por ser capaz de identificar desde lesões inflamatórias bolhosas ou sólidas até os tumores. Ressalta-se, inclusive, que em alguns casos supera até o exame histopatológico pela melhor visualização das células do que do tecido e pela praticidade na coleta do material a ser examinado. É muito útil na aplicação em pacientes pediátricos, idosos e nas lesões de localização na cavidade oral e na genitália.

### ▪ Técnica de coleta e coloração

Podem ser utilizados os métodos esfoliativos, *imprint* ou abrasivo. Atualmente dá-se preferência pelo último, pois oferece maior riqueza de elementos celulares a serem analisados. Coleta-se o material das lesões da pele ou das mucosas com lâmina de bisturi n° 15 fazendo-se um esfregaço sobre lâmina de vidro, fixando-o a seco ao ar ambiente ou colocando-o no álcool a 70% ou na solução álcool-éter. A coloração pode ser feita de maneira rápida com os corantes Panótico,

Leishman, Wright ou Giemsa (corantes monocromáticos) ou de maneira mais demorada e mais elucidativa com os corantes Papanicolaou ou hematoxilina-eosina (corantes policromáticos).

O citodiagnóstico pode ser classificado como tipo I, extremamente rápido ou imediato, ou tipo II, chamado de tardio ou científico, que possibilita melhor visualização do aspecto do núcleo e do citoplasma das células. O tipo II, entretanto, requer uma bateria laboratorial mais completa e, por isso, o material deve ser encaminhado a um laboratório de citopatologia (Classificação de Paulo Filho, 2006).

## ■ Indicações

Antigamente, o citodiagnóstico era utilizado somente na diagnose das lesões vesicobolhosas virais, como no herpes simples, porém hoje numerosas dermatoses podem ter sua diagnose definitiva pelo método citológico, a saber:

- doenças virais: herpes simples, herpes genital, zóster, varicela, molusco contagioso, condiloma acuminado
- doenças bolhosas: pênfigo vulgar (Figura 8.1), pênfigo foliáceo, dermatite herpetiforme, penfigoide bolhoso, mastocitose bolhosa, incontinência pigmentar, impetigo bolhoso

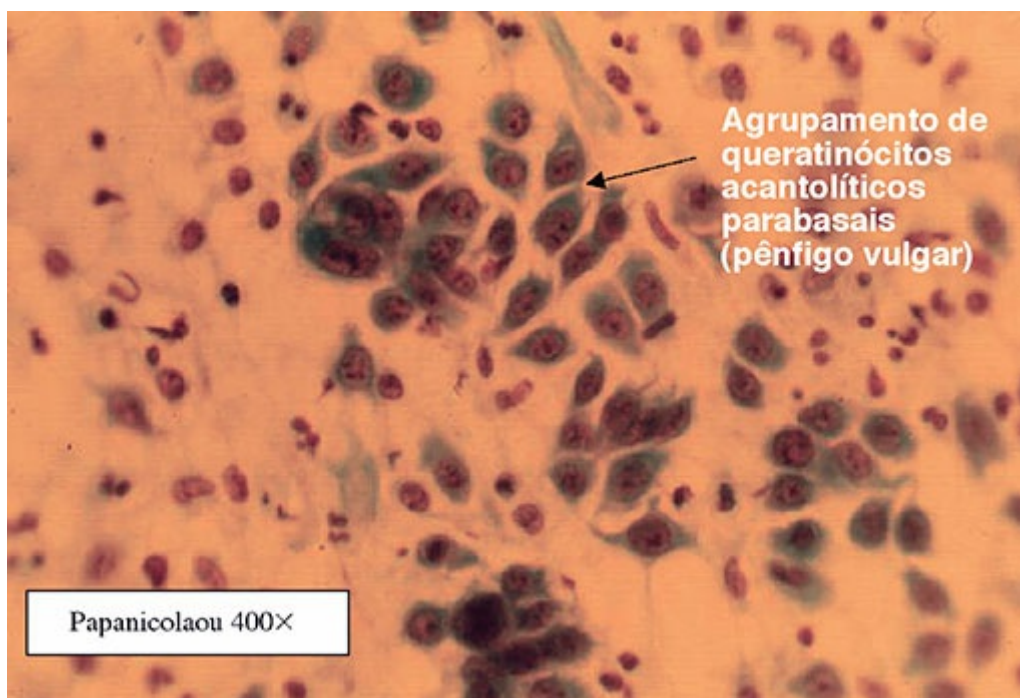


Figura 8.1 Pênfigo vulgar. Exame citológico.

- doenças tumorais: carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas (Figura 8.2), melanoma, linfomas cutâneos, sarcoma de Kaposi

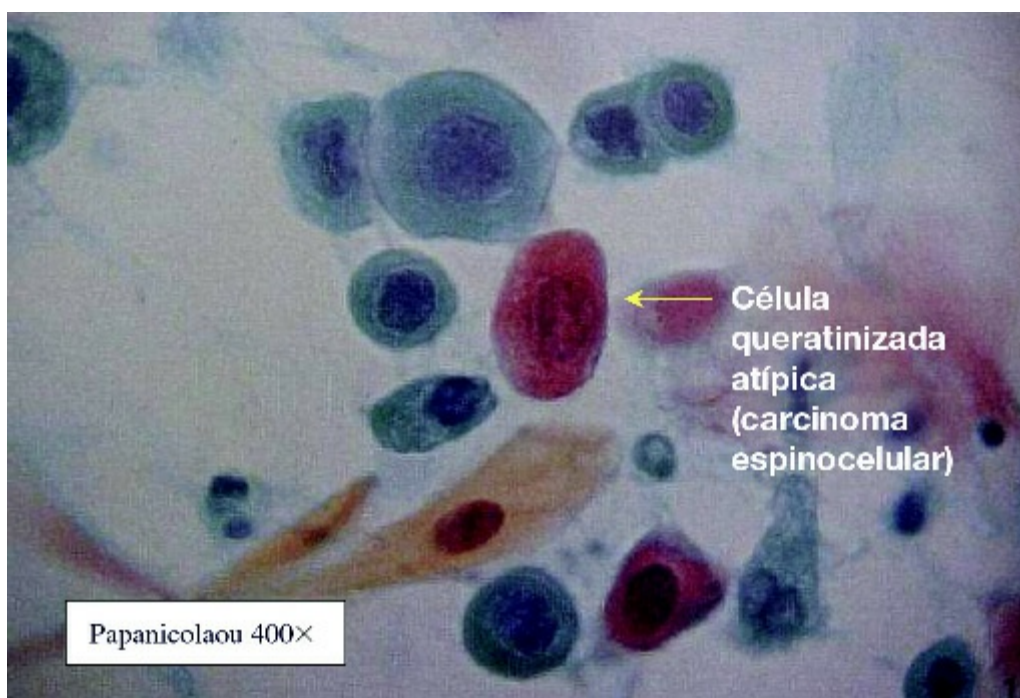


Figura 8.2 Carcinoma espinocelular. Exame citológico.

■ outras indicações: doença de Darier, doença de Hailey-Hailey, doença de Grover, hanseníase virchowiana, paracoccidioidomicose, donovanose, eritema multiforme, síndrome da pele escaldada estafilocócica e síndrome de Stevens-Johnson/Lyell.

O citodiagnóstico também pode ser bastante útil na prática dermatológica ambulatorial para o diagnóstico diferencial de muitas dermatoses. Pode-se, por exemplo, fazer um exame citológico para diferenciar um quadro de eczema de contato agudo do herpes simples ou do impetigo bolhoso.

## ► **Biologia molecular**

*Pedro F. Ribeiro e Ciro M. Gomes*

A biologia molecular possibilita a realização de uma análise precisa das macromoléculas biológicas (DNA e RNA). Sua aplicação em medicina tem ultrapassado o âmbito dos laboratórios de investigação, fazendo parte do cotidiano da prática clínica. Neste capítulo será dada especial atenção à reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), técnica básica e primordial em laboratórios de biologia molecular. A PCR consiste na produção de cópias de um fragmento genético específico em um curto espaço de tempo. A técnica simula a replicação fisiológica do DNA por meio da variação de temperatura capaz de separar e unir as fitas complementares. Com esse sistema de amplificação do material genético e a repetição destes ciclos, estruturas ou parasitas até então indetectáveis pelos métodos diagnósticos convencionais podem ser identificados. Algumas das variações e associações das técnicas mais utilizadas são apresentadas a seguir.

### ■ **Técnicas de amplificação**

## Reação em cadeia da polimerase

Reação de amplificação em cadeia pela enzima DNA-polimerase. A técnica foi descrita inicialmente por dois bioquímicos, o norueguês Kjell Kleppe e o indiano Har Gobind Khorana, e aperfeiçoada na década seguinte pelo norte-americano Kary Mullis, o que lhe rendeu o prêmio Nobel de Química em 1993. A reação se dá em três etapas básicas repetidas inúmeras vezes, em ciclos:

- a amostra coletada contém material genético. Após sua extração, o DNA será o molde para a reação em cadeia. De 30 segundos a 1 min sob uma temperatura de 92 a 96°C, a dupla fita de DNA separa-se, processo conhecido como desnaturação térmica
- na segunda etapa, as fitas moldes separadas anteriormente ligam-se a oligonucleotídeos sintéticos adicionados (*primers* ou iniciadores) a uma temperatura que varia de 58 a 65°C. A ligação da fita molde com os *primers* obedece à complementaridade das bases adenosina-timina (A/T) e citosina-guanina (C/G)
- após a ligação dos *primers* com seus seguimentos complementares, por meio de uma reação mediada por uma enzima polimerase, os nucleotídeos restantes sofrem novas ligações, completando as fitas simples previamente desnaturadas, tornando-as duplas (extensão).

A cada ciclo, além do DNA inicial, as novas moléculas produzidas também são reconhecidas como molde, de modo que a massa total de DNA contida no sistema cresça exponencialmente, o que explica a alta sensibilidade do método (Figura 8.3).

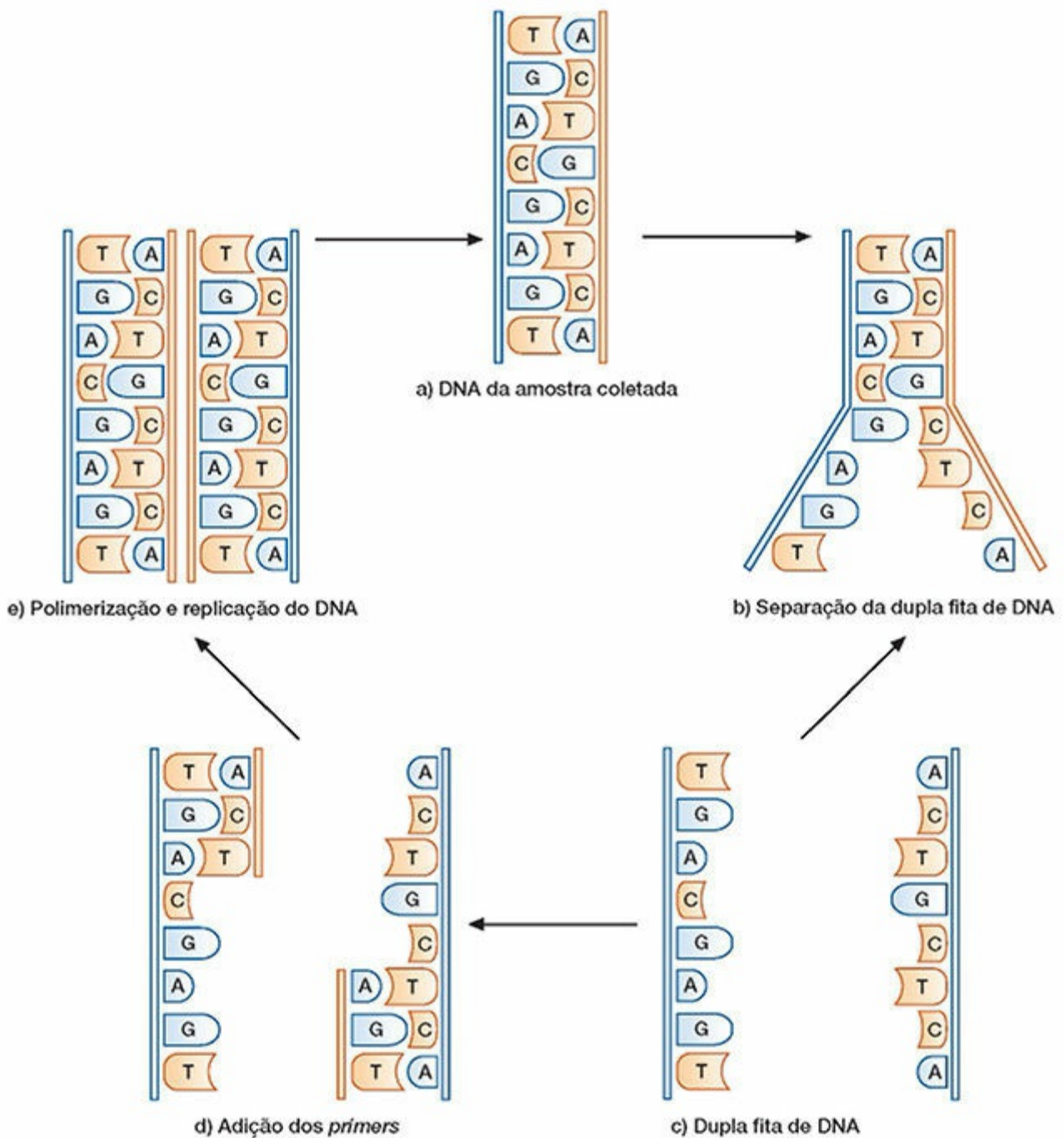


Figura 8.3 Reação em cadeia da polimerase: amplificação do DNA.

### Reação em cadeia da polimerase e polimorfismo de tamanho de fragmento de restrição

Este método (conhecido em inglês como *PCR-restriction fragment length* – PCR-RFLP) é utilizado para confirmar fragmentos amplificados pela PCR. Adiciona-se, ao amplificado pela PCR, enzimas digestivas que irão cortar o DNA em determinados locais. Desse modo, compara-se o DNA encontrado com outros perfis moleculares já conhecidos.

### Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa

Método (conhecido em inglês como *reverse transcriptase chain reaction* – RT-PCR) que consiste na reação de transcriptase reversa acoplada à PCR. Nesta técnica, será extraído o RNA dos tecidos ou células. O RNA é difícil de ser manipulado experimentalmente. Por isso, utiliza-se

a transcriptase reversa para converter o RNA em DNA complementar que, por sua vez, é submetido à PCR previamente descrita. Trata-se de um exame de alta sensibilidade e torna possível a identificação de RNA-mensageiro.

### ***Nested-PCR (PCR interna)***

O método é realizado em duas reações de PCR consecutivas. Os produtos amplificados no primeiro turno do ensaio são abrangentes, compreendendo até mesmo sequências localizadas fora da área desejada. A sequência é submetida a uma segunda amplificação com *primers* específicos para uma fração interna do DNA-alvo. Esse método possibilita um aumento de sensibilidade e especificidade (Figura 8.4).

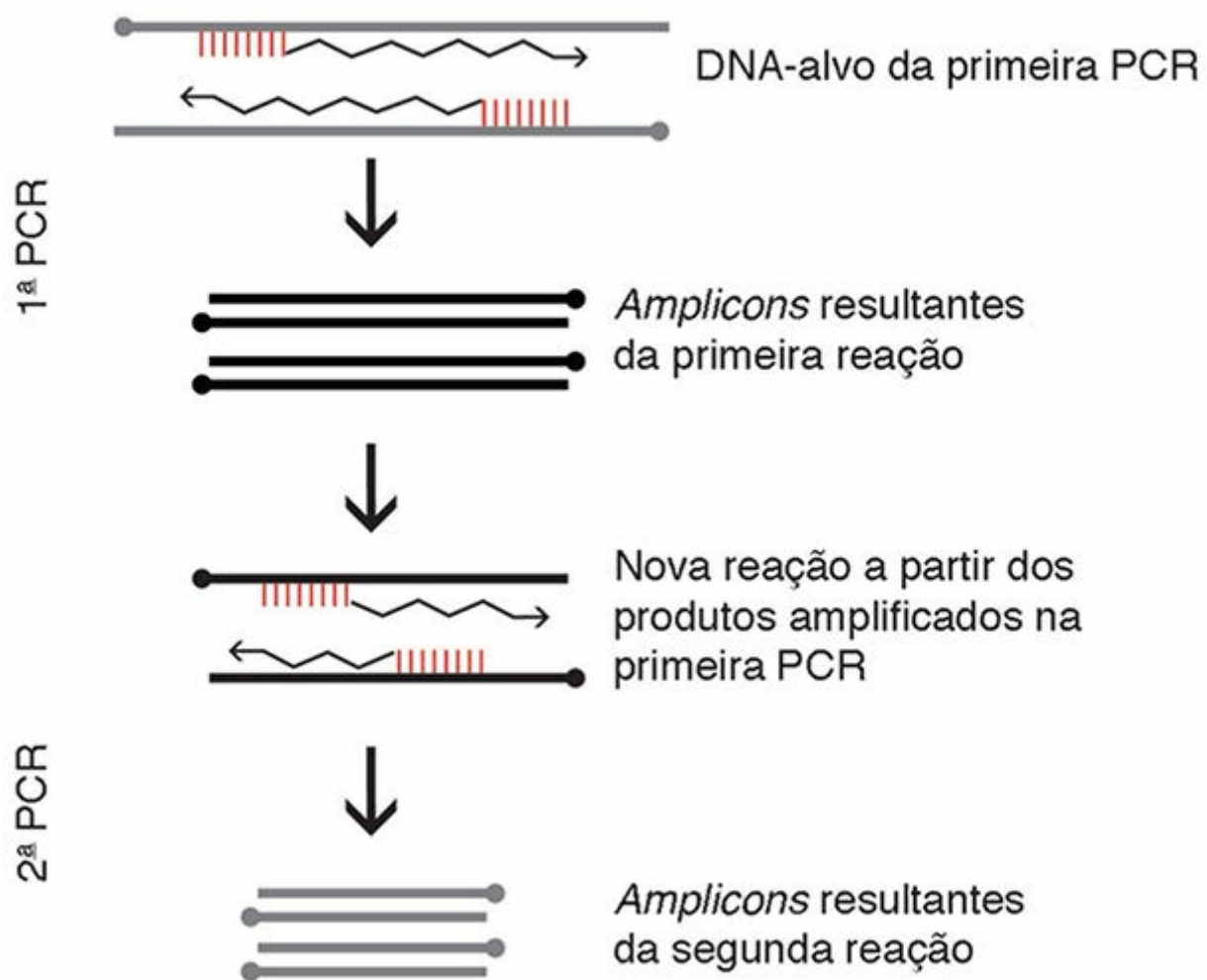


Figura 8.4 PCR interna.

### ***Reação em cadeia da polimerase em tempo real (real-time PCR)***

Trata-se de uma técnica idêntica à mencionada, porém o progresso da PCR é monitorado em tempo real. Adiciona-se à reação uma sonda fluorescente complementar ao gene estudado. A sonda liga-se ao DNA replicado e a fluorescência aumenta junto com o número de cópias. Isso possibilita a análise quantitativa do DNA.

## ■ Técnicas de identificação

O DNA amplificado por meio da PCR deve ser identificado para interpretação dos resultados obtidos. O material genético resultante pode ser detectado simplesmente por eletroforese em gel de agarose, seguido de coloração com brometo de etídio e visualização em transiluminador com luz ultravioleta. Alternativamente, os produtos amplificados podem ser submetidos à eletroforese em gel de poliacrilamida e revelados por coloração com prata.

Objetivando o aumento de especificidade do método, um fragmento de ácido nucleico previamente amplificado pode ser identificado mediante hibridização (Figura 8.5) com uma sonda molecular específica marcada radioativamente ou com biotina. Esta sucede a migração eletroforética da amostra estudada, seguida de transferência para uma membrana de nitrocelulose.

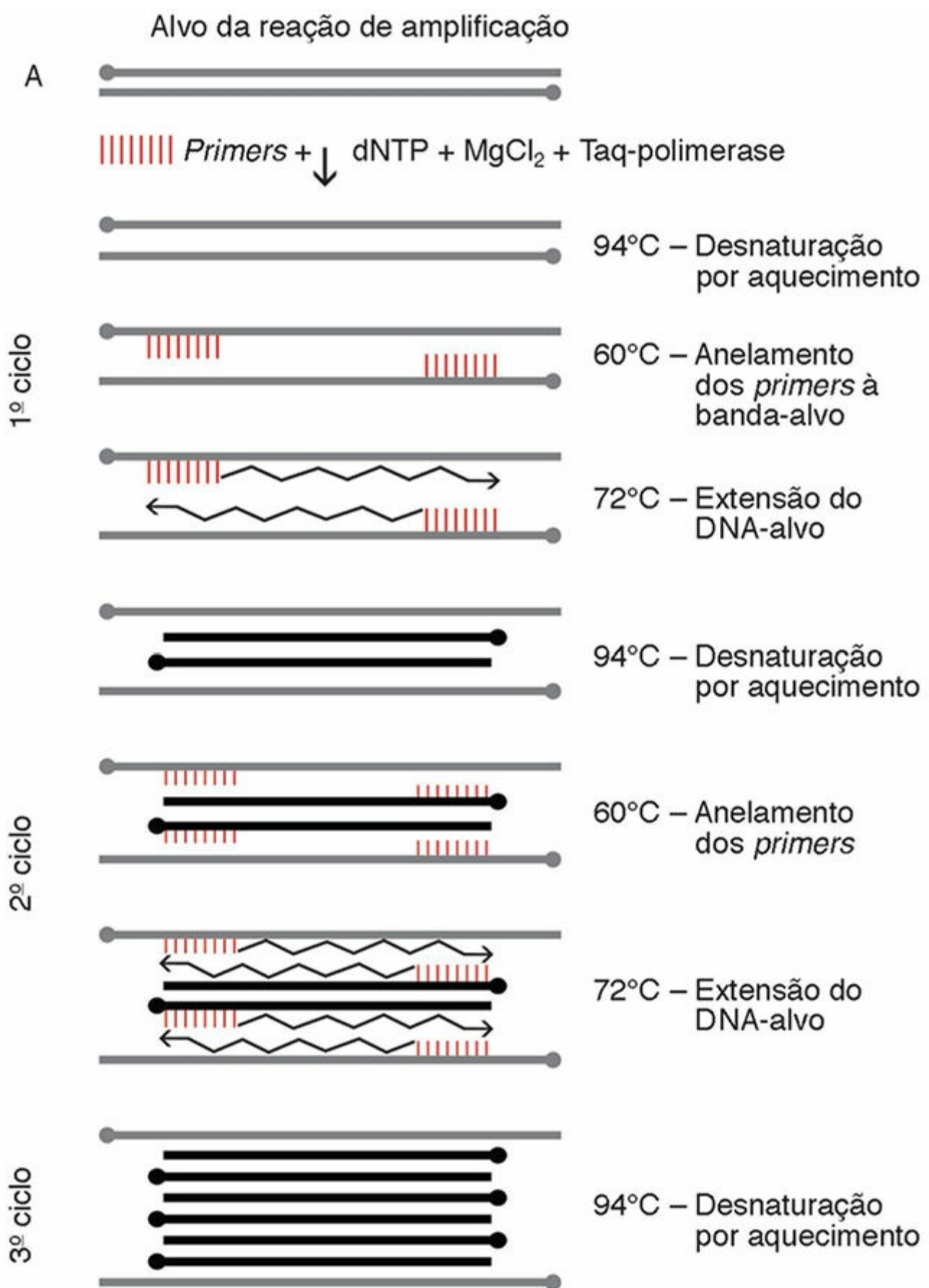


Figura 8.5 Técnica de hibridização.

## ■ Principais indicações da biologia molecular na dermatologia

### ***Doenças infecciosas***

Oferece várias vantagens em relação às técnicas convencionais: rapidez, especificidade,



sensibilidade e análise da carga do agente infeccioso (por meio de RT-PCR). É importante salientar o risco de falso-positivos por contaminantes ou por hibridização inespecífica de *primers* mal selecionados.

## **Doenças bacterianas**

Especialmente para as micobactérias; no eritema indurado de Bazin o *Mycobacterium tuberculosis* é encontrado por PCR em 50 a 70% dos casos. Na hanseníase, o exame clínico isolado pode ser insuficiente para detectar casos precoces da doença. A biologia molecular é considerada uma ferramenta promissora para o diagnóstico e a avaliação das formas paucibacilares e dos contatos.

## **Doenças virais**

Para diagnóstico da infecção latente e subclínica pelo papilomavírus humano (HPV) com possibilidade, quando hibridizados com sondas específicas, de subtipagem viral, separando em grupos de baixo e alto risco para malignidade.

O estudo da biologia molecular é indicado para a pesquisa do herpes-vírus humano 8 no sarcoma de Kaposi, para a avaliação da carga viral para controle de tratamento na hepatite C e HIV e para a identificação de HTLV-1 nos linfomas cutâneos.

## **Doenças parasitárias**

Identificação de leishmânia em biopsia cutânea, com possibilidade de diferenciar a cepa e com resultado muito mais rápido e mais sensível do que a cultura.

## **Doenças tumorais**

O estudo da biologia molecular é útil para a pesquisa de HPV (6 e 11) no tumor Buschke-Löwenstein ou HPV (16 e 18) – carcinomas invasivos da região genital – e especialmente em situações de imunossupressão na doença de Bowen ou em carcinomas das extremidades, sobretudo em regiões subungueais de pacientes transplantados renais.

Também demonstra colaborar para a pesquisa de expressão de citoqueratinas epiteliais nos gânglios que, quando positivas, indicam a existência de invasão ganglionar, mesmo com exame histopatológico negativo.

Recomenda-se, ainda, para a pesquisa de mRNA específicos das células melanocíticas mediante RT-PCR a partir do sangue periférico ou de amostras tissulares (especialmente nódulo sentinela) para diagnóstico de micrometástases de melanoma, incapazes de serem detectados por técnicas convencionais.

## **Diagnóstico de linfomas cutâneos**

Pesquisa nas lesões cutâneas ou no sangue periférico de um reordenamento clonal dominante, no linfoma de células B (gene das cadeias pesadas das imunoglobulina G) e no linfoma de células T

(gene da cadeia beta ou gama dos receptores de antígenos dos linfócitos T). Essa busca de clone dominante é possível em consequência do reordenamento dos fragmentos V, J e D desses genes durante a maturação dos linfócitos. Este gene reordenado pode ser analisado mediante PCR em uma região cujos tamanho e sequência variam em função do reordenamento utilizado pelo linfócito. O material amplificado corresponde a um clone de linfócitos, podendo ser analisado mediante migração em gel de agarose.

## **Resistência microbiana**

É um método atualmente empregado para demonstrar desenvolvimento de resistência de microrganismos à terapêutica antimicrobiana.

## **Genodermatoses**

Atualmente a PCR é um dos primeiros passos para a identificação de inúmeras genodermatoses. Outras técnicas complementares, como o sequenciamento genético e a genotipagem, são ferramentas úteis para a detecção de genes defeituosos e polimorfismos genéticos. Estudos sobre a análise molecular de amostras sanguíneas ou de biopsia cutânea visam estabelecer o prognóstico e a relação entre genótipo e fenótipo das doenças genéticas.

## **Terapia gênica**

Pesquisas atuais buscam o desenvolvimento de técnicas para tratamento por meio da biologia molecular. Com estes métodos, genes defeituosos poderiam ser substituídos por genes sadios, regulando a função celular afetada.

## ► **Microscopia confocal de reflexão a laser**

*Susanne Astner, Salvador González e Ernesto Gonzalez*

### ■ **Aplicações clínicas e de pesquisa na dermatologia**

Um dos fins das pesquisas para diagnóstico médico é o desenvolvimento de tecnologias não invasivas visando diminuir o risco e o desconforto associados a procedimentos invasivos. Na última década, várias tecnologias para diagnóstico em dermatologia têm surgido: imagem digital da pele, dermatoscopia e microscopia a *laser* de alta resolução.

A microscopia confocal de reflexão a *laser* (MC) é uma ferramenta diagnóstica que apresenta diversas vantagens: o exame é absolutamente não invasivo e não doloroso; o tecido é analisado em seu estado natural sem processamentos posteriores ou colorações (diferentemente da rotina histológica), o que diminui os problemas de interpretação e artefatos; facilidade e rapidez no momento do exame viabilizam repetidas avaliações e acompanhamento próximo, de maneira que mudanças na evolução da doença podem ser registradas. Na prática, é uma técnica em tempo real, dinâmica, como se fosse uma biopsia *in vivo*. Este capítulo discutirá o princípio óptico básico da MC, suas aplicações potenciais na clínica e nas investigações de diferentes doenças e alguns dos

desafios que essa técnica enfrentará no futuro.

## ▪ Visão geral

A MC é uma técnica frequentemente usada em biologia celular, na qual as amostras (células, partes de tecidos ou microrganismos) são iluminadas com uma fonte de luz coerente (*laser*). Essa luz é absorvida, dispersa e refletida. Depois, é projetada dentro de um detector por uma pequena abertura do tamanho da cabeça de um alfinete. Ela rejeita toda a luz dispersa na parte posterior do plano fora do foco; assim, só permite a luz de um plano focal fino dentro do tecido para ser mostrado em alta resolução (Figura 8.6).

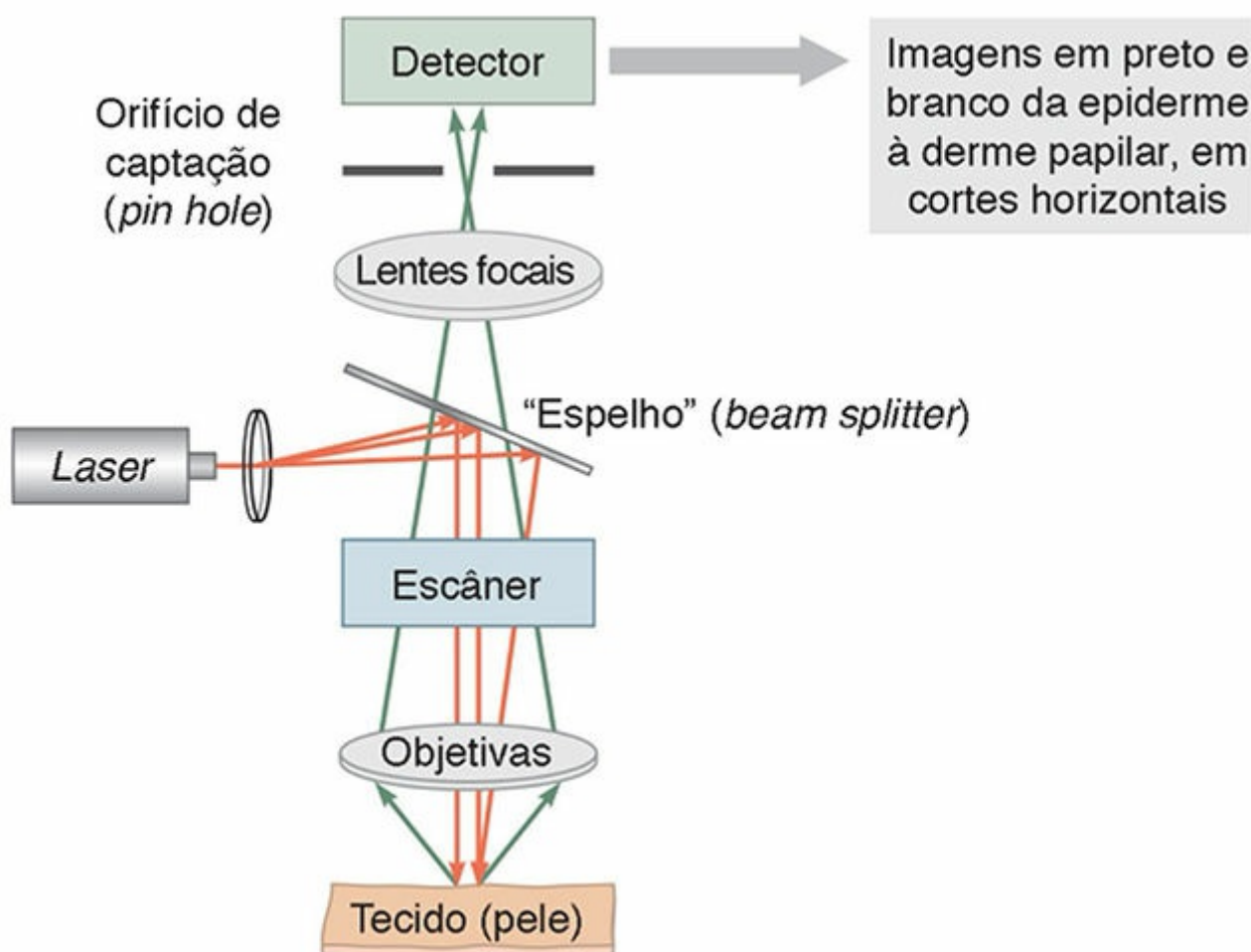


Figura 8.6 Esquema do sistema de geração de imagens na microscopia confocal por reflexão a laser: uma fonte de luz coerente (laser) é direcionada por um sistema de lentes interconectadas e por um espelho discromático (que divide essa luz em diversos feixes – beam splitter) sobre a superfície cutânea a ser examinada. A luz é, então, absorvida, dispersa e refletida com diferentes intensidades pelas diversas estruturas que compõem a pele e capturada pelo microscópio para gerar a imagem.

A espessura do corte (a resolução axial é de aproximadamente 3 a 5  $\mu\text{m}$  e a lateral, de 0,5 a 1  $\mu\text{m}$ ). A aquisição de planos confocais consecutivos possibilita uma reconstrução tridimensional das amostras. O microscópio utiliza lentes objetivas de até 30 $\times$ . O alcance da técnica que está se aperfeiçoando constantemente é a derme papilar.

O princípio óptico do diagnóstico pela MC é a diferenciação dos índices refrativos ( $n$ ) dos

cromóforos endógenos e das microestruturas celulares. O tamanho variável de partículas pode contribuir mais para o contraste da imagem e a alta resolução da MC é alcançada pela abertura em alfinete eliminando a reflexão da amostra do tecido. Em condições fisiológicas ou fisiopatológicas da pele, a refratividade de uma área determinada muda tanto que o processo dinâmico pode ser visualizado em repetidas avaliações ao longo do tempo. Quando a pele humana é examinada, a melanina tem o mais alto índice de refração, induzindo uma forte dispersão com a luz visível e infravermelha (390 a 680 nm e 700 a 1.100 nm, respectivamente). Assim, células que contêm melanina (p. ex., queratinócitos basais ou melanócitos) mostram um brilho muito alto quando examinadas pela MC. Outros contrastes de agentes endógenos incluem hemoglobina, mioglobina, precursores de melanina e outras microestruturas celulares, tais como o DNA nuclear.

Microscópios confocais têm sido otimizados para pesquisas, incluindo o uso de baixa potência (< 40 mW), segurança classe I, perto da fonte de *laser* infravermelha (800 a 1.064 nm) com alta capacidade de penetração (maior que 250 a 350  $\mu\text{m}$ ) e alta abertura, lentes objetivas de imersão em água com um índice de refratividade muito perto da pele ( $n = 1,34$ ). Vários meios de imersão, como a água e os géis de índices de refração específica, são usados para diminuir desvios esféricos em função da passagem da luz pela interface ar-pele. Acessórios como anéis adesivos têm sido introduzidos para reduzir a mobilidade da pele e a consequente formação de artefatos e prover um compartimento para imersão água-gel. Finalmente, o uso do *software* de captura de imagem possibilita a geração de alta resolução para imagens estáticas ou vídeos de tempo curto para visualizar processos dinâmicos como o fluir do sangue *in vivo*.

## ■ Características morfológicas da pele normal pela MC

As imagens adquiridas pela MC são orientadas horizontalmente à superfície da pele, e a penetração óptica é de aproximadamente 250 a 350  $\mu\text{m}$ . As imagens mais superficiais são obtidas do estrato córneo (Figura 8.7 A). Os queratinócitos são visualizados como células poligonais brilhosas e compactas com um diâmetro de aproximadamente 15 a 30  $\mu\text{m}$ ; o brilho é relacionado com a perda dos índices de refratividade do estrato córneo e com o meio de imersão. Logo embaixo, o estrato granuloso, composto de 2 a 4 camadas de células, pode ser visualizado. Os queratinócitos granulosos são de aproximadamente 15 a 25  $\mu\text{m}$  de diâmetro, e a principal característica é o núcleo ovalado circundado por um citoplasma claro e levemente granuloso (Figura 8.7 B). Os queratinócitos da camada espinhosa estão localizados 20 a 100  $\mu\text{m}$  abaixo do estrato córneo. Essas células medem de 10 a 15  $\mu\text{m}$ , formando, caracteristicamente, padrões parecidos com criptas (Figura 8.7 C). Imediatamente abaixo está a camada basal, composta principalmente por células basais com abundante melanina disposta em posição supranucleolar (“melanina em chapéu”) (Figura 8.7 D). A camada basal representa a camada mais extrema da junção dermoepidérmica (profundidade de 50 a 100  $\mu\text{m}$ ), que mostra as papilas dérmicas escuras (Figura 8.7 E) com um brilho advindo dos capilares centrais, nos quais o fluxo do sangue pode ser visto e rodeado por fina trama colágena. Estruturas anexiais podem ser também visualizadas;

folículos pilosos são vistos como estruturas ocas com células alongadas ao redor de um óstio folicular central; glândulas sudoríparas aparecem como estruturas ocas, em espiral, que atravessam a derme e a epiderme (Figura 8.7 F).

Ao se considerarem os aspectos morfométricos e topográficos, a aparência da pele normal pode ser diferente dependendo da idade, da localização anatômica, da cor constitucional da pele (fototipo), do bronzeamento adquirido induzido pelo sol ou da pigmentação exógena. Por exemplo, fototipos de pele escura e bronzeada mostram uma imagem mais brilhante em decorrência da ativação melanocítica e do maior conteúdo de melanina nas células basais. O fotoenvelhecimento pode ser visualizado como um aumento da espessura do estrato córneo, com incremento no número e na profundidade de pregas e rugas na pele. Irregularidades nas fibras colágenas são consistentemente observadas na derme superior.

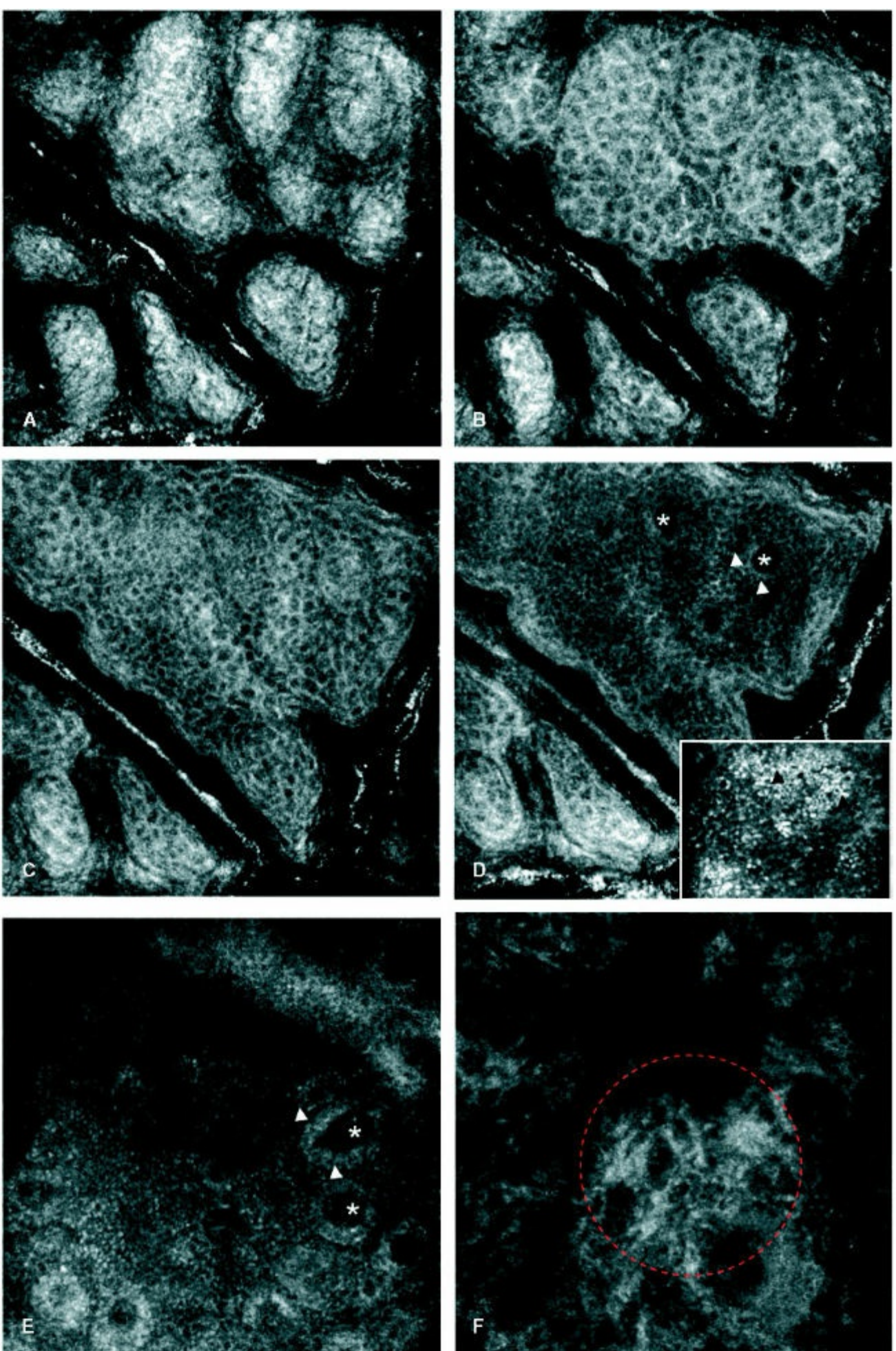


Figura 8.7 Pele normal. A. A imagem confocal (IC) da camada córnea mostra a alta refratividade. Note os dermatoglifos da pele. B. IC da camada granulosa. Os núcleos aparecem como estruturas escuras arredondadas ou ovais localizadas centralmente entre o citoplasma claro com aparência granular. Os

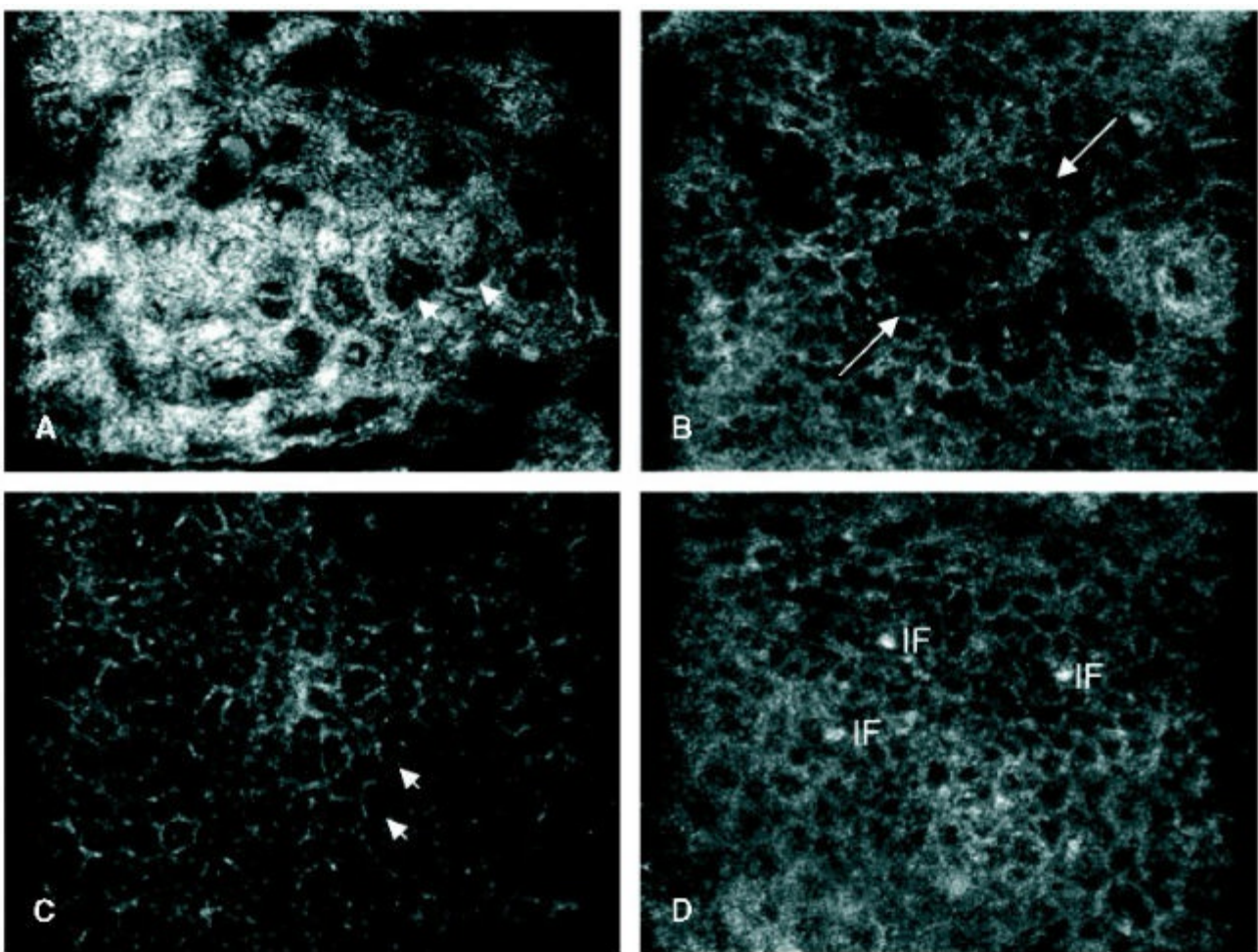
queratinócitos granulares são observados na profundidade de 10 a 15  $\mu\text{m}$ . C. Do mesmo modo, os queratinócitos da camada espinhosa encontram-se dispostos em um padrão característico de honeycombing a 20 a 100  $\mu\text{m}$  abaixo da camada córnea. D e E. IC da junção dermoepidérmica. Nos cortes pela MC, as aberturas das papilas dérmicas (asteriscos) aparecem com contorno escuro rodeado por queratinócitos basais mais ou menos claros (pontas de seta). F. IC obtida a 50 a 100  $\mu\text{m}$  abaixo da camada córnea mostrando estruturas dérmicas, incluindo fibras colágenas com aspecto levemente brilhante na derme reticular.

## ▪ **Aplicação *in vivo* da MC para o diagnóstico de doenças da pele**

Diversas doenças da pele têm sido analisadas pela MC e comparadas à pele normal e à histopatologia clássica. A vantagem óbvia da MC, além de o diagnóstico ser não invasivo, é possibilitar repetidos acompanhamentos e avaliações ao longo do tempo, monitorando a evolução das doenças ou respostas terapêuticas. A MC também pode ajudar na demarcação pré-cirúrgica de margens tumorais horizontais, facilitando o tratamento terapêutico daquelas neoplasias de pele que frequentemente requerem nova excisão.

### ***Dermatite de contato (fase aguda)***

Características típicas da dermatite de contato alérgica (DCA) incluem espongiose e microvesiculação e infiltrado de células mononucleares, enquanto a dermatite de contato por irritante (DCI) também mostra ruptura superficial do estrato córneo e necrose intraepidérmica (Figura 8.8). Como essas características podem ser rapidamente identificadas usando a MC, uma diferenciação entre a DCA aguda e a DCI pode ser feita. Além disso, a MC possibilita a detecção precoce de doenças subclínicas nas quais mudanças patológicas não podem ser identificadas apenas clinicamente. Essa observação tem uma aplicação particular quando se estuda o eczema em pacientes de pele escura nos quais o eritema e outras características da inflamação não são tão aparentes. Um estudo recente, por exemplo, mostrou que após feito o *patch-test* com substâncias irritantes, como o lauril-sulfato de sódio ou sabonete de marfim, a MC foi capaz de detectar ruptura do estrato córneo, paraceratose e infiltrado neutrofílico superficial ainda antes que os sintomas fossem relatados pelos pacientes ou pela inspeção visual.



**Figura 8.8** Achados confocais das dermatites de contato. A. Marcada ruptura da camada córnea com perda do padrão normal de brilho homogêneo e marcada demarcação dos queratinócitos com afastamento; também se observa paraceratose como estruturas ovais claras localizadas centralmente dentro dos núcleos dos queratinócitos (indicado pelas setas). B e C. Espongiose vista pela MC como aumento do brilho intercelular; infiltrado inflamatório visto como estruturas claras de 12 a 15  $\mu\text{m}$  de tamanho entremeadas entre os queratinócitos. As setas mostram as células inflamatórias. As pontas de setas mostram vesículas. D. Formação de vesícula intraepidérmica vista como espaços escuros na epiderme contendo células inflamatórias (IF) e queratinócitos necróticos. Dimensão da IC de 250  $\times$  200  $\mu\text{m}$ . (De Swindells K, Burnett N, Rius-Diaz F, González E, Mihm MC, González S. Reflectance confocal microscopy may differentiate acute allergic and irritant contact dermatitis in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Feb;50(2):220-8. Reimpressão com permissão da Mosby, Inc.)

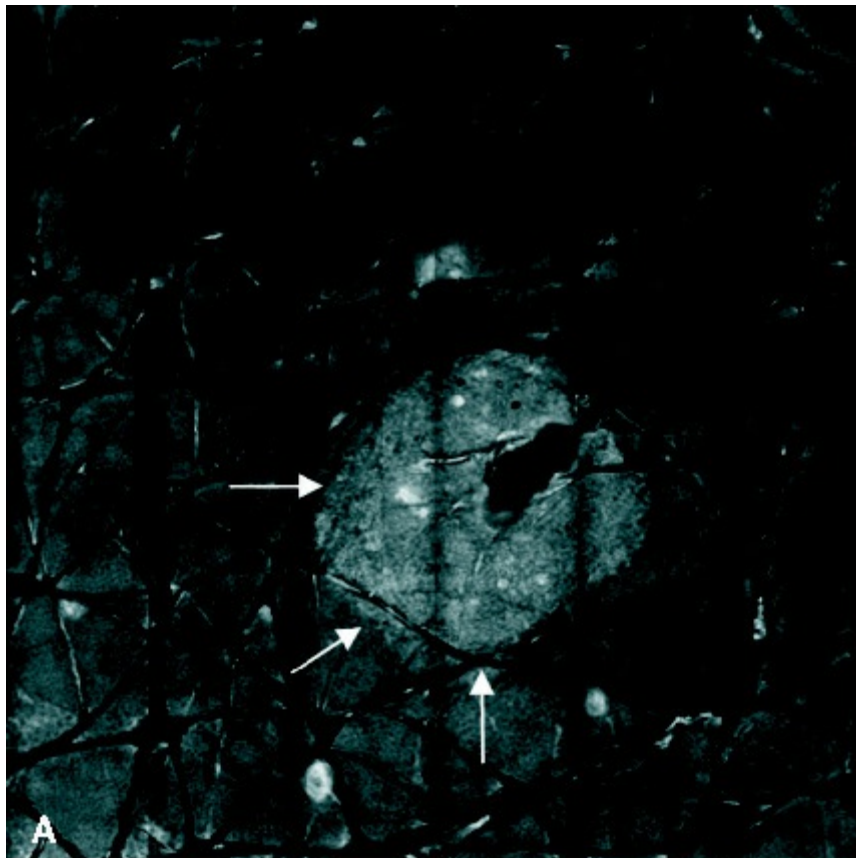
A virtude de se estudar o tecido com microscópio confocal *in vivo* é que a não destruição dos mesmos viabiliza observações sequenciais da cinética da evolução ao longo do tempo. Um estudo comparativo entre DCA e DCI com MC, por exemplo, demonstrou as diferentes características dinâmicas de cada reação e a suas sequências.

Até hoje, os *patch-tests* representam o padrão-ouro para a confirmação de DCA, entretanto, sua reprodução tem sido questionada. Estudos preliminares com MC têm demonstrado altas sensibilidade e especificidade para identificar alergia de contato quando comparado com o *patch-test*.

## ***Dermatite pustulosa espongíótica***



Diversas respostas eczematosas na pele podem ser classificadas histologicamente como dermatites espongíóticas não específicas. Igualmente, a MC possibilita a identificação de espongiões inter e intracelular em resposta a estímulos exógenos e endógenos. Pústulas, necrose intraepidérmica e impetiginização são prontamente identificadas; dessa maneira, são potencialmente evitados procedimentos diagnósticos invasivos desnecessários nos indivíduos afetados. Na ausência de uma infecção atual, células inflamatórias estão ausentes na periferia da epiderme (Figura 8.9).



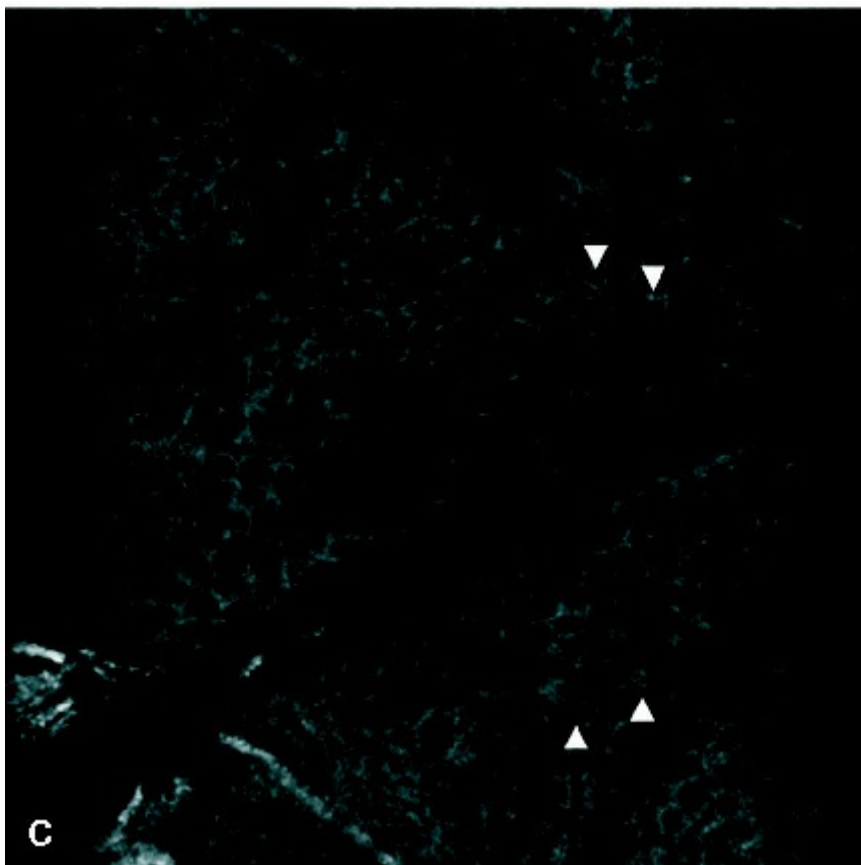
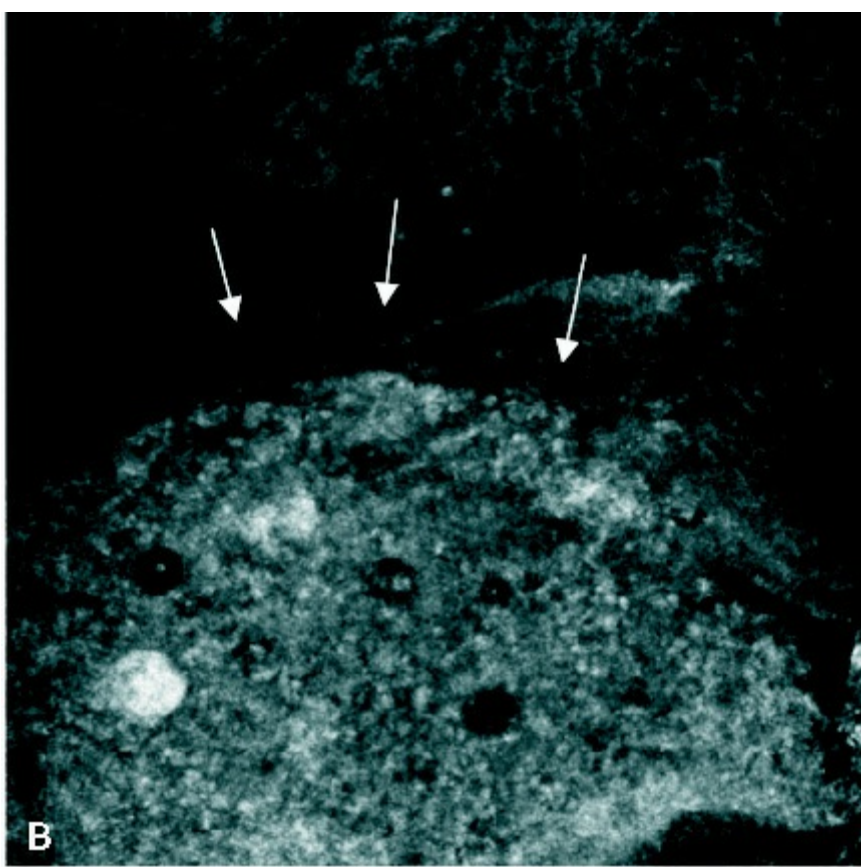


Figura 8.9 Dermatite pustular espongíotica. A. Mapa confocal X-Y ( $3 \times 3$  mm) de dermatite pustular obtida da camada espinhosa. As setas indicam pústula central e aparência clara em decorrência de células inflamatórias e da necrose de queratinócitos. B. IC ilustra a margem de uma pústula ao redor dos queratinócitos. O brilho celular mostra denso infiltrado inflamatório e queratinócitos necróticos. C. IC da camada granulosa com aumento do brilho intercelular correspondente à espongiose. As dimensões IC são de  $500 \times 500 \mu\text{m}$ .

## **Psoríase**

A análise da psoríase vulgar pela MC revela características histológicas comuns da psoríase, tais como paraceratose, microabscesso de Munro, acantose, dilatação capilar e papilomatose. Usando a MC é possível também definir os limites da lesão. Na atualidade, a MC é empregada para monitoramento da resposta ao tratamento com terapia tópica nessa doença.

## **Infecções cutâneas**

### **Infecções fúngicas**

O tratamento das infecções por fungos, incluindo onicomicose e *tinea pedis*, pode ser demorado e difícil em função do crescimento lento das hifas, conduzindo a um atraso no diagnóstico micológico definitivo. A MC possibilita, *in situ*, identificação em tempo real dos conglomerados de hifas tanto como de infiltrado inflamatório mediado por citocinas *in vivo* ou em corta-unhas ou curetas. Outra abordagem efetiva emprega o uso de tinturas fluorescentes e MC para gerar imagens de alta resolução de leveduras do gênero *Malassezia*, *in situ*.

### **Infecções bacterianas**

A MC pode também ser usada para diagnosticar foliculite. Pústulas intraepidérmicas, infiltrado inflamatório, espongiose e dilatação capilar podem ser facilmente visualizados por essa técnica.

### **Infecções virais**

Verrugas virais também têm sido estudadas pela MC. Na avaliação das verrugas observa-se um estrato córneo ceratótico e espessado com múltiplas estruturas arredondadas, altamente refrativas, de 20 a 40 µm de tamanho dentro da lesão. Essas estruturas podem corresponder a grânulos de cerato-hialina, mas também podem representar partículas virais dentro dos queratinócitos infectados.

A MC tem sido usada também para o diagnóstico da infecção herpética na pele. Esta pode ser grave, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos. A MC revela queratinócitos pleomórficos em forma de balão e células gigantes multinucleadas formando agregados não compactos de queratinócitos, células inflamatórias e restos celulares, sendo em tudo consistente com os achados prévios da histologia convencional.

## **Neoplasias cutâneas**

A MC oferece novos caminhos para o diagnóstico e tratamento de tumores de pele benignos e malignos. Essa tecnologia apresenta várias vantagens sobre o exame histológico convencional: (1) é completamente não invasiva; (2) torna possível a repetição do exame para documentar a evolução da doença ou resposta terapêutica ao longo do tempo; (3) tanto as células normais como as tumorais podem ser diferenciadas com base na aparência morfológica, na resolução óptica e na refratividade; e (4) as margens tumorais podem ser delimitadas antes do procedimento cirúrgico para maior precisão.

## Neoplasias não melanocíticas

**Ceratoses actínicas e carcinoma espinocelular.** A MC revela as características histológicas clássicas da ceratose actínica, incluindo a desorganização arquitetural da epiderme, o aumento do pleomorfismo dos queratinócitos da granulosa e/ou da espinhosa, a paraceratose e a elastose solar (Figura 8.10).

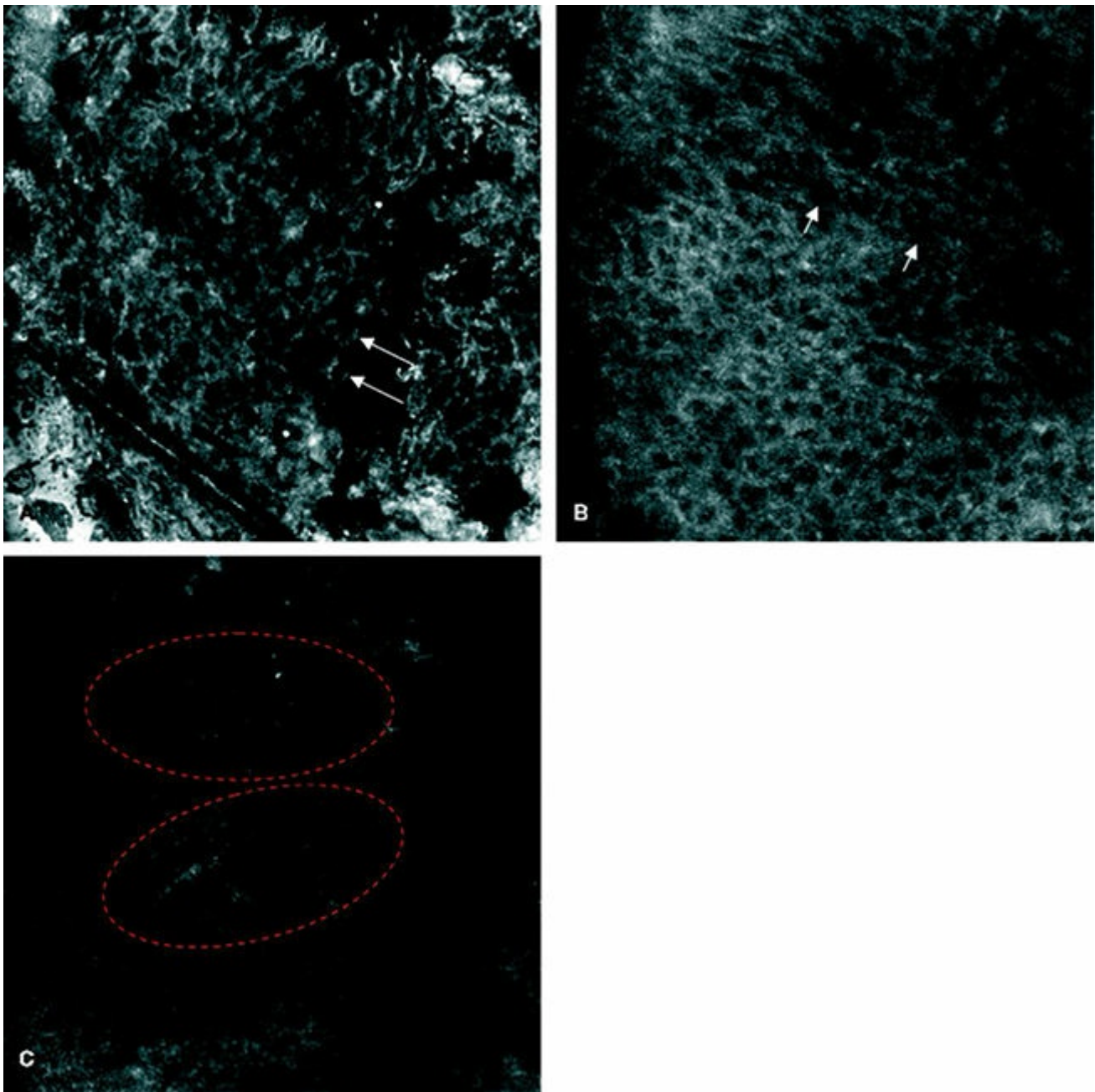
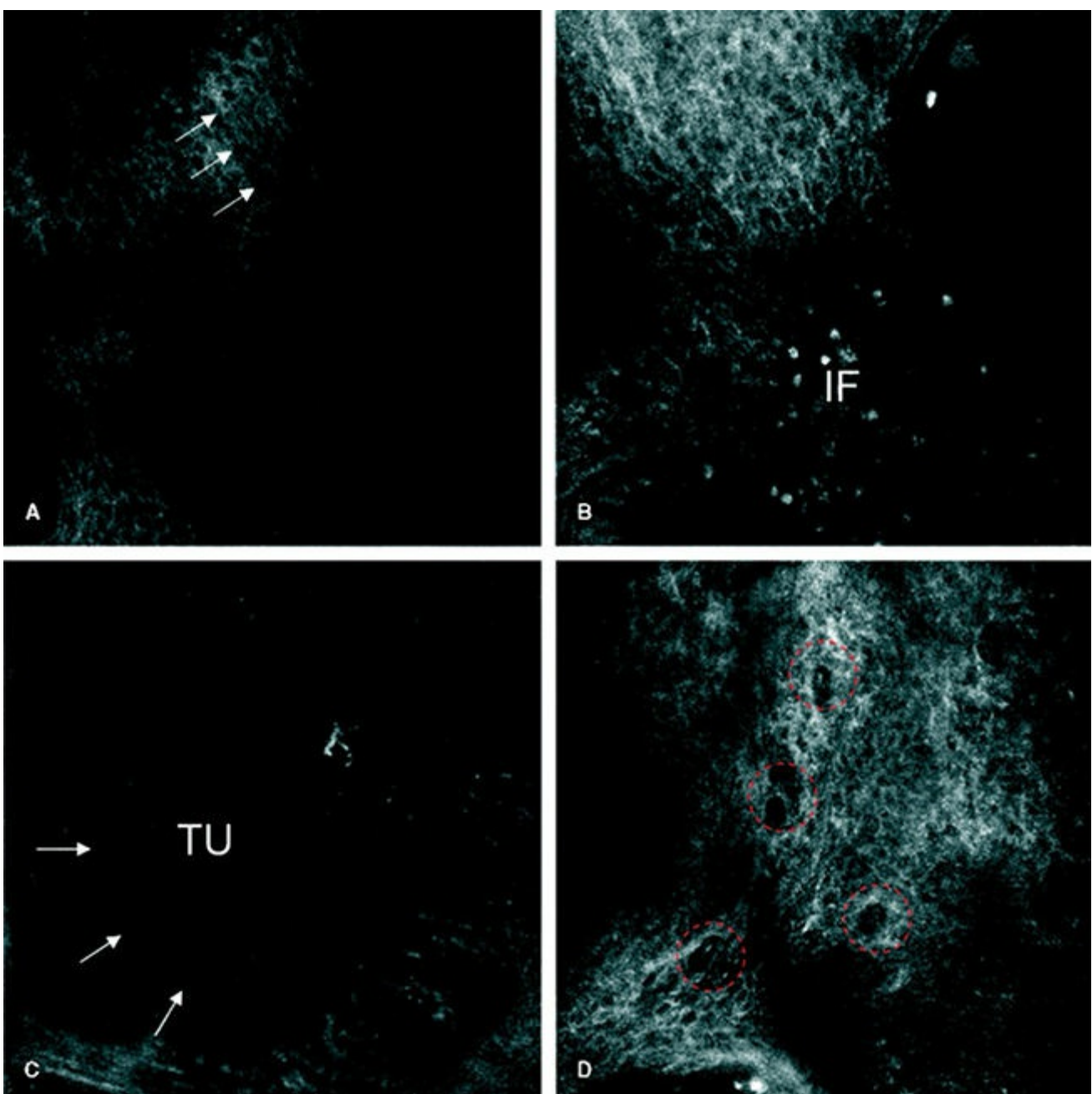


Figura 8.10 Ceratose actínica (CA). A. IC obtida da camada córnea ilustrando ruptura superficial e queratinócitos individuais como células claras, poligonais, com perda da coesão intercelular. B. IC da camada granular. A maioria das características dos achados confocais da CA são a morfologia irregular das células e os núcleos dos queratinócitos. O aumento do brilho intercelular corresponde à espongiose. C. IC da camada espinhosa. Observe o pleomorfismo dos queratinócitos da camada espinhosa. O demarcado indica estruturas claras arredondadas ou ovais que correspondem a células inflamatórias. As dimensões da IC são  $500 \times 500 \mu\text{m}$ .

Porém, hiperkeratose pronunciada e hiperproliferação resultam em aumento da espessura epidérmica, que torna limitada a penetração da luz, impedindo a visualização das camadas mais

profundas. Isso pode incluir a avaliação da junção dermoepidérmica e a detecção precoce de carcinoma espinocelular (CEC) invasivo. Se a hiperqueratose não é extensa ou se é cuidadosamente curetada ou são utilizados emolientes que contenham ureia, as características displásicas de toda a espessura sugerem CEC. Outros traços distintivos do CEC são a marcada neovascularização e as pérolas córneas. Atualmente há estudos em andamento com a MC para avaliar a resposta das ceratoses actínicas (CA) à terapia fotodinâmica e à terapia tópica com imiquimode. Além disso, a MC tem sido empregada junto com o ácido acético para melhorar o contraste durante a cirurgia micrográfica de Mohs para avaliar o CEC, evidenciando células epidérmicas fortes agrupadas e atípicas.

**Carcinoma basocelular.** A MC tem sido usada para avaliar o carcinoma basocelular (CBC), que é o tumor de pele mais comum, cuja principal característica é a presença de células tumorais alongadas e isoladas, com paliçada nuclear em orientação longitudinal, reforçando a aparência polarizada (Figura 8.11). Esse padrão polarizado, encontrado na maioria dos CBC independentemente da localização ou do subtipo, substitui a arquitetura epidérmica característica. Queratinócitos atípicos e pleomórficos, por outro lado, refletem o longo dano actínico que acompanha a ocorrência de CBC. O CBC pigmentado mostra características únicas, como estruturas nodulares consistentes com células basaloides atípicas; escurecimento peritumoral; espaços parecidos com fendas correspondentes a mucina peritumoral; e estruturas granulares dendríticas brilhantes correspondendo a atividade celular dendrítica epidérmica, melanócitos intratumorais, melanófagos ou grânulos de melanina. Neovascularização é frequentemente observada, como também um proeminente infiltrado inflamatório mononuclear interdigitado com ou sem aposição perto das células do CBC, o que pode ser visualizado em tempo real. Um estudo clínico retrospectivo, multicêntrico, demonstra a significância e a precisão da MC para o diagnóstico de CBC *in vivo*. Nesse estudo, a MC foi capaz de detectar com precisão células neoplásicas de CBC em tempo real, assim como de confirmar a eficácia da terapia tópica com imiquimode no CBC. Em correlação com avaliações prévias no CEC, a MC também tem sido utilizada na cirurgia de Mohs com resultados promissores.



**Figura 8.11** Carcinoma basocelular (CBC). A. IC da camada espinhosa. As setas mostram a aparência polarizada e monomórfica dos queratinócitos basais. B. Áreas escuras podem corresponder à silhueta tumoral. Estruturas claras arredondadas ou ovaladas correspondem a células inflamatórias no tecido peritumoral (IF). C. IC da derme superior. TU corresponde a ninhos de tumor dérmico e as setas, à fenda peritumoral. D. IC da derme superior. Os círculos vermelhos correspondem a aumento da trama vascular e dilatação capilar, mostrando orifícios escuros na papila irregular; por vezes podem ser observadas, dentro dos vasos, células correspondentes a hemácias ou linfócitos. As dimensões da IC são  $500 \times 500 \mu\text{m}$ .

## Neoplasias melanocíticas

**Nevo melanocítico benigno comum.** A grande quantidade de melanina nas lesões melanocíticas as configura como candidatas ideais para imagem pela MC. As principais características de um nevo melanocítico comum (Figura 8.12) pela MC incluem brilho refrativo e células pequenas e arredondadas com núcleo central. Nos nevos juncionais, as células podem ser visualizadas dentro da junção dermoepidérmica, ao redor das papilas dérmicas. Os nevos compostos consistem em melanócitos névicos em grupos arredondados (ninhos) na junção

dermoepidérmica, mas também dentro da derme superficial, na qual aparecem dentro das papilas dérmicas, frequentemente perto dos vasos sanguíneos. Em ambos os tipos de nevos, os ninhos de melanócitos névicos pequenos e os melanócitos névicos isolados podem ser também detectados na epiderme superior, mas respeitam a demarcação total dos queratinócitos e a arquitetura epidérmica. Em contraste, os nevos displásicos exibem perda focal da demarcação célula a célula dos queratinócitos na junção dermoepidérmica. Estruturas claras com aparência granular parecida com corpos de melanina são tipicamente observadas dentro da epiderme. No entanto, enquanto as lesões displásicas exibem grande variedade de formas e tamanhos dos melanócitos névicos, as células ainda continuam arredondadas ou ovais e mais monomórficas que as observadas no melanoma maligno.

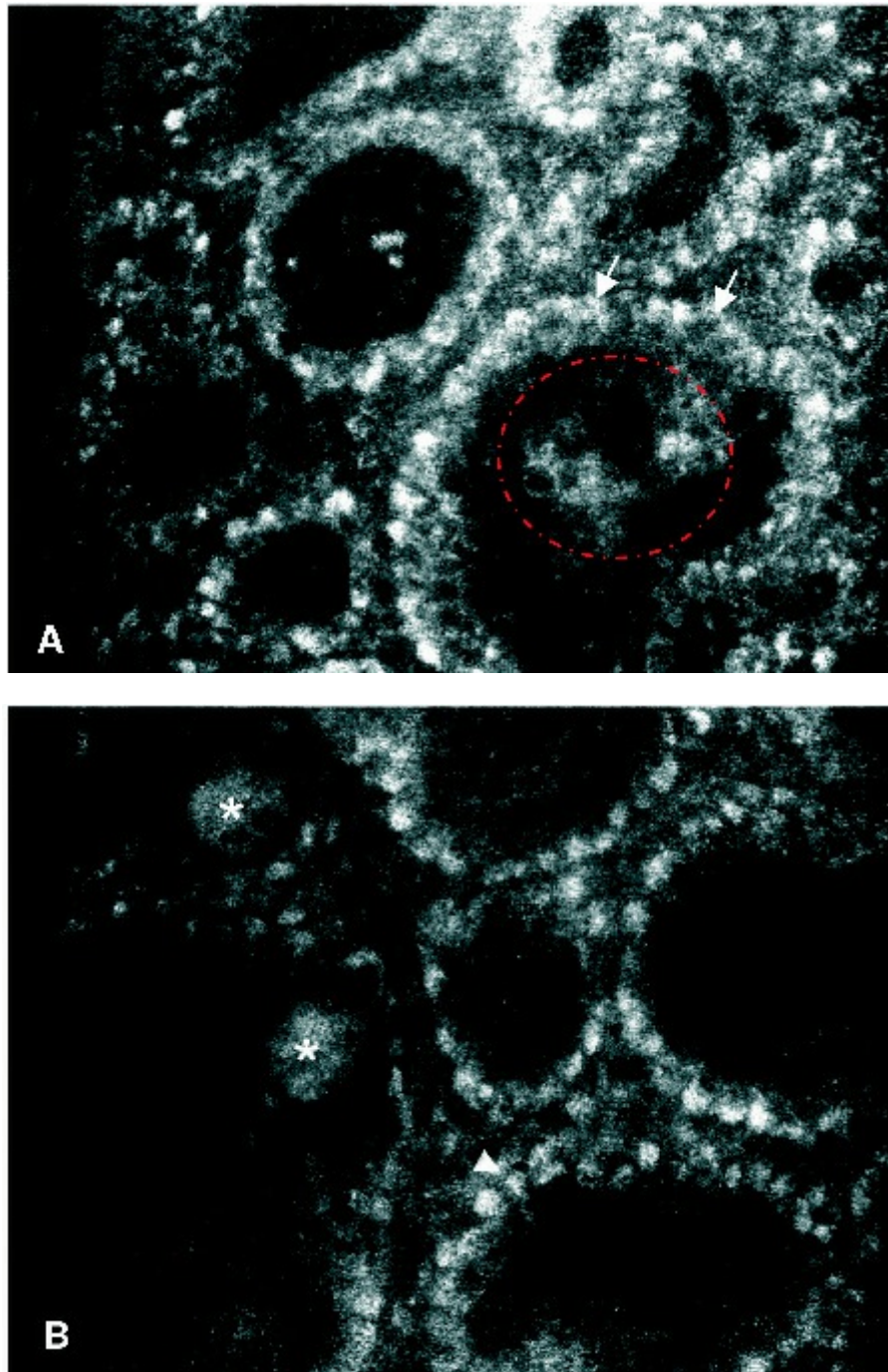
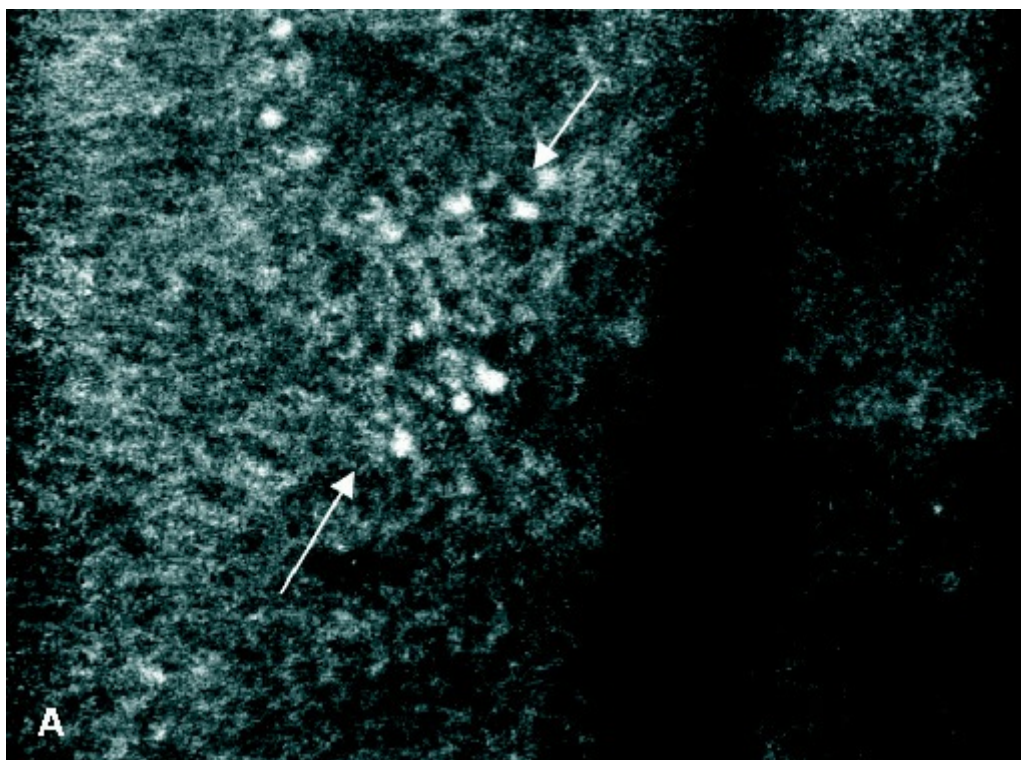


Figura 8.12 Nevo melanocítico comum. A e B. IC da junção dermoepidérmica. A. Setas indicando limite papilar bem demarcado; círculo vermelho delimita ninhos névicos regulares, densos, dentro da papila dérmica monomórfica bem demarcada. B. Os asteriscos correspondem a estruturas globulares de aparência

grande, regular, na derme papilar superior. A ponta de seta indica o limite, a forma da papila bem demarcada com brilho homogêneo. A dimensão da imagem pela MC é 250 × 200 µm.

**Melanoma.** Sua frequência é crescente e apresenta taxa de mortalidade muito alta, porque a terapia permanece difícil após o início da fase metastática. O melanoma representa 65% das mortes relatadas de cânceres de pele; assim, a detecção precoce é essencial para o prognóstico da doença e, por isso, novas modalidades diagnósticas são necessárias. Vários pesquisadores têm usado a MC para avaliar o melanoma em correlação com a dermatoscopia e a rotina histológica, comparando, inclusive, com nevos benignos e displásicos. O resultado desses estudos preliminares sugere que a distinção entre melanoma e nevos benignos é viável usando-se dados citomorfológicos obtidos pela MC. Tais estudos têm estabelecido “provas de princípios”; a especificidade e a sensibilidade de critérios individuais para o diagnóstico de melanoma pela MC têm sido avaliadas. No melanoma são encontradas células claras e pleomórficas dentro da derme e da epiderme; células atípicas em forma de estrela exibem-se como esfera grossa no processo dendrítico e núcleos grandes localizados excêntricamente; o padrão *honeycombing* sofre ruptura, e os queratinócitos regulares são substituídos por demarcações celulares indistintas e partículas granulares claras entremeadas que correspondem a acúmulos de melanina. O melanoma *in situ* também pode ser detectado pela MC, produzindo resultados similares aos da histologia convencional. Imagens desses melanomas pela MC revelam numerosos melanócitos intraepidérmicos alongados (atípicos) e isolados por toda a epiderme, incluindo a parte superior das camadas espinhosa e granular (Figura 8.13).





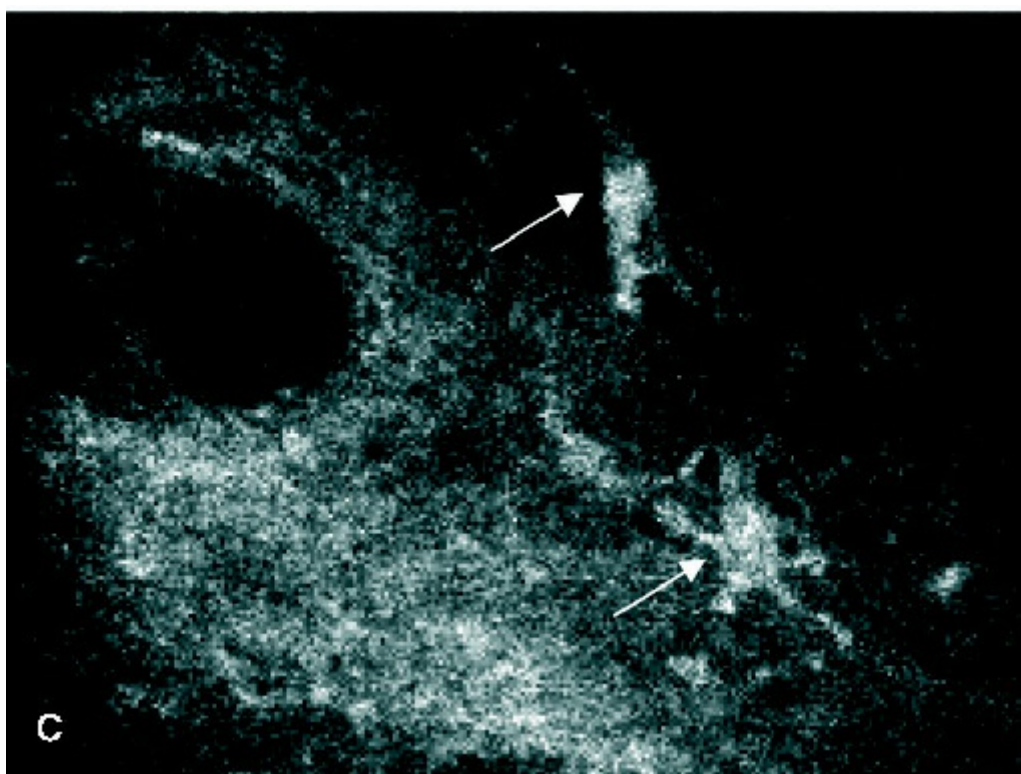
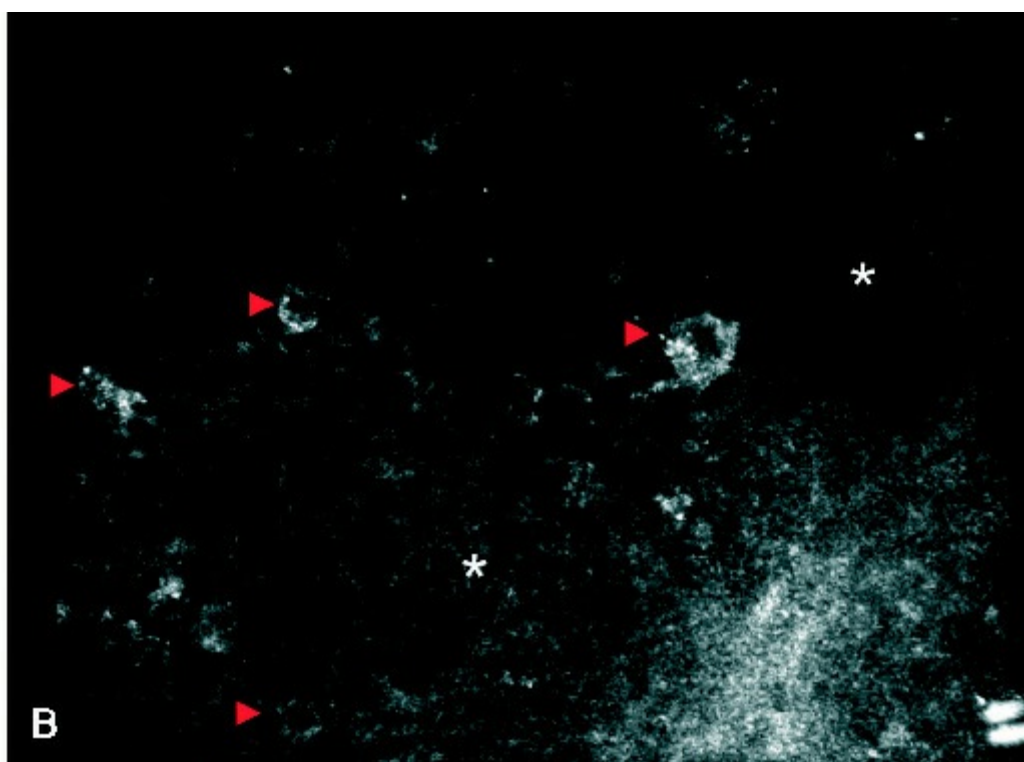


Figura 8.13 Melanoma. A. IC da camada espinhosa. Uma arquitetura epidérmica irregular pode ser visualizada como padrão honeycombing irregular. Estruturas altamente refrativas, brilhosas, arredondadas (setas) estão entremeadas entre os queratinócitos e podem corresponder à propagação pagetoide. B. IC mostrando células grandes atípicas, claras, dentro de uma epiderme pleomórfica com perda do padrão honeycombing normal. Essas células arredondadas atípicas (pontas de seta vermelhas) podem corresponder a melanócitos irregulares ascendendo na epiderme (propagação pagetoide), dentro de um fundo com marcada perda da demarcação dos queratinócitos (asteriscos). C. IC da derme superior mostra brilho e células dendríticas altamente refrativas que correspondem a melanócitos atípicos (setas). A dimensão da IC é  $500 \times 500 \mu\text{m}$ .

A MC revela algumas características de melanoma típico em melanomas amelanóticos. Relatos

recentes têm identificado proliferação melanocítica intraepidérmica aberrante, substancialmente diferente da pele normal, presumivelmente pela presença de melanina nos pré-melanossomas. Esses achados da MC correlacionam-se bem com a histologia convencional. Ainda não está bem estabelecido se quando as células malignas tiverem pequenas quantidades de pigmento podem ser identificadas com precisão ou não.

## ***Distúrbios pigmentares***

Outras aplicações da MC referem-se a distúrbios pigmentares. Recentemente foram observadas mudanças no vitiligo em um estudo controlado comparando pacientes com vitiligo a indivíduos sem a doença. Foram encontradas estruturas semelhantes a “anéis” produzidas por melanócitos e queratinócitos refrativos em toda a derme papilar de controles normais, as quais estavam ausentes (“estruturas-fantasma”) em áreas de vitiligo. Além disso, foram observados mais anéis pela metade em torno das lesões de vitiligo do que anéis completos na pele aparentemente normal. Ademais, revelou-se ausência completa de anéis nas áreas repigmentadas após tratamento bem-sucedido com *narrow band-UVB*. Os autores concluíram que pacientes com vitiligo têm alterações anormais na pele aparentemente normal, na pele adjacente, assim como na pele normal repigmentada por tratamento.

## **▪ Além do diagnóstico | Outras aplicações da MC**

A MC não é útil somente durante os passos iniciais do diagnóstico – devido à sua natureza não invasiva, também tem o potencial para definir e monitorar terapias e avaliar a eficácia de tratamentos. Estudos têm sido realizados para usar a MC como método para monitoramento contínuo da evolução de doenças e das respostas a tratamentos ao longo do tempo. Alguns exemplos são citados a seguir.

## ***Definição das bordas tumorais e das margens comprometidas***

A natureza da MC possibilita a definição das margens comprometidas, identificando detalhes citomorfológicos antes e após a cirurgia e também de terapias não cirúrgicas. Isso é particularmente útil na definição das margens desses tumores que exibem uma fase de crescimento radial, como lentigo maligno, melanoma tipo lentigo maligno, melanoma expansivo superficial e alguns CBC, enquanto pode também ajudar em outros tumores difíceis de serem avaliados somente pelo exame clínico, como o melanoma amelanótico. Ao mesmo tempo, a MC tem sido empregada com êxito na avaliação do material durante a cirurgia micrográfica de Mohs tanto *in vivo* quanto *ex vivo*; enquanto geralmente o tecido não precisa de nenhum processo ou coloração para ser avaliado, a adição de branqueador de ácido acético ajuda na visualização das células afetadas.

## ***Avaliação da resposta ao tratamento***

O uso da MC possibilita avaliações seriadas para acompanhar a resposta terapêutica sem causar a dor e o desconforto das biopsias. No cenário de doenças disseminadas (p. ex., cancerização em

numerosas ceratoses actínicas) ou daquelas lesões inacessíveis a procedimentos cirúrgicos, a MC pode ser aplicada para avaliar a eficácia terapêutica de modalidades de tratamento não invasivas. No caso de sucesso terapêutico demonstrou-se a normalização progressiva das alterações da citoarquitetura. Entre os estudos-piloto em desenvolvimento, a MC tem sido usada para avaliar o efeito do ácido 5-aminolevulínico na terapia fotodinâmica para ceratose actínica e no tratamento do CBC com imiquimode.

## ■ **Perspectivas futuras**

À semelhança do que acontece durante as fases de desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, os resultados da MC têm sido recebidos com certa reserva, com discussão e críticas construtivas pela comunidade científica. Tecnologias como o ultrassom, o ultrassom de alta frequência e o dermatoscópio são agora amplamente empregadas na prática clínica, ainda que com as reconhecidas limitações técnicas.

Em primeiro lugar, o tamanho do equipamento representa uma limitação real. Nesse momento, o microscópio tem dimensões semelhantes às de um aparelho de *laser* comum. Grandes esforços têm sido despendidos para fazê-lo menor, o que resultará em melhor aplicabilidade para os pacientes de consultórios.

Em segundo lugar, essa técnica óptica está propensa a artefatos visuais. As razões são variáveis e podem estar relacionadas com: (1) falta de relações estáveis entre a lente objetiva e o tecido, em decorrência do local anatômico da pele ou da morfologia/estrutura da lesão de pele; (2) o fato de a aproximação da lente poder ser difícil e trazer problema tanto para o operador quanto para o paciente em casos de lesões de pele ceratósica ou espessa; (3) diferentes índices de refração das camadas da pele poderem resultar em aberrações esféricas que interferem na precisão da interpretação da imagem; (4) artefatos relacionados com os meios de imersão podem abranger inclusões de ar na imersão com gel. Atualmente, a água é o meio de imersão mais comumente empregado para igualar o índice de refração da pele. Contudo, a introdução dos meios de imersão com índices refrativos específicos pode viabilizar a adequação das peculiaridades dos processos de imagem da pele do paciente e da pele suspeita de lesão.

O terceiro ponto relaciona-se com um desafio técnico/físico que ainda deve ser vencido: a profundidade de penetração óptica limitada dos *lasers* atuais. Hiperkeratose, hiperproliferação epidérmica, crostas ou grau de espessura das lesões da pele frequentemente tornam impossível a chegada da luz à profundidade do tecido. Considerando que ondas de luz de maior comprimento sozinhas não necessariamente se correlacionam com uma boa resolução, o incremento na potência do *laser*, por outro lado, pode causar dano térmico no tecido. Essa área de pesquisa será fundamental para o futuro imediato da MC, e pode incluir o desenvolvimento de fontes de *lasers* alternativas com variável amplitude de ondas capazes de adaptar os requerimentos específicos das diferentes patologias em estudo.

Por fim, um desafio educacional refere-se à interpretação visual das imagens pelos médicos. Até agora, vários estudos imparciais correlacionando a histologia confocal e a convencional têm sido conduzidos, mas o conhecimento gerado pelas imagens da MC ainda precisa ser ampliado e introduzido em um banco de dados acessível a todos; as pesquisas e os relatos de achados básicos e clínicos devem continuar. Um aprimoramento educacional deve incluir cursos básicos ou avançados em interpretação de imagens em histomorfologia confocal. Atualmente, um pequeno estudo-piloto avalia a possibilidade de se estabelecer centros de referência especializados para interpretação de imagens pela MC similar à interpretação de leitura de lâminas de patologia a distância.

Ainda que os aspectos anteriormente citados representem argumentos contrários à implementação dessa nova ferramenta diagnóstica nos consultórios dermatológicos, elas também definirão o futuro das pesquisas nessa área. Claramente, as vantagens na condução dos casos de câncer de pele não podem ser ignoradas. Análises de tumores e de margens tumorais podem ser feitas de maneira não invasiva e em tempo real, provendo informações pré e pericirúrgicas inestimáveis. As avaliações dinâmica, diagnóstica e de monitoramento e acompanhamento em conjunto com modalidades de tratamento cirúrgico e não cirúrgico podem ser convenientemente intercaladas e repetidas quando necessário. Ainda que atualmente a MC tenha limitações, ela já representa uma ferramenta complementar na avaliação e no tratamento de muitas doenças de pele, e pode, inclusive, mudar o diagnóstico e o tratamento do câncer de pele no futuro. A adição de cromóforos intrínsecos e extrínsecos para identificar as diferentes estruturas observadas com o microscópio confocal pode reforçar a sua especificidade e reduzir a monotonia de observar apenas estruturas em preto e branco. Uma aproximação sinérgica entre histopatologistas convencionais, bioquímicos e microscopistas confocais será necessária para explorar ao máximo esse novo campo da medicina.

## ► Bibliografia

### Exame citológico | Teste de Tzanck

- Almeida Neto E. Dermograma na lepra. Tese: Faculdade de Medicina da Univ. de São Paulo, 1963.
- Almeida Neto E, Paschoal LH, Cucê LC, Sampaio SAP. Contribuição ao estudo do citodiagnóstico em Dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1972;47(4):327.
- Barr RJ. Cutaneous cytology. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 1):163-80.
- Coelho CC. Importância do citodiagnóstico na prática dermatológica. Monografia de conclusão de pós-graduação em Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia-Rio de Janeiro, RJ, 1974.
- Eryılmaz A, Durdu M, Baba M, Yıldırım FE. Diagnostic reliability of the tzanck smear in dermatologic diseases. *Int J Dermatol*. 2013 apr 4. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05662.x. [Epub ahead of print.]
- Kelly B, Shimoni T. Reintroducing the Tzanck smear. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):141-52.
- Papanicolau GN, Traut HF. *Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear*. New York: Oxford University Press,

Paulo Filho TA. Citodiagnóstico prático em Dermatologia. *A Pele*. 2006;37:6.

Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Feb;25(2):125-9.

Tzanck A, Bourgeois-Cabardin G, Aron-Brunetiere R. Le cytodiagnostics immédiat en dermatologie. *Ann Derm Syph* 1948;8:205.

## Biologia molecular

Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):319-28.

Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Romero-Montoya M. Clinical, bacteriological and immunological follow-up of household contacts of leprosy patients from a post-elimination area – Antioquia, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Sep;104(6):935-6.

Clavel CE, Huu VP, Durlach AP, Birembaut PL, Bernard PM, Derancourt CG. Mucosal oncogenic human papillomaviruses and extragenital Bowen disease. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):282-7.

Collina G, Morandi L, Lanzoni A, Reggiani M. Atypical cutaneous mycobacteriosis diagnosed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):781-4.

de Oliveira CI *et al*. Clinical utility of polymerase chain reaction-based detection of *Leishmania* in the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2003 Dec 1;37(11):e149-53.

Enk CD, Lotem M, Gimon Z, Hochberg M. Molecular detection of MART-1, tyrosinase and MIA in peripheral blood, lymph nodes and metastatic sites of stage III/IV melanoma patients. *Melanoma Res*. 2004 Oct;14(5):361-5.

Hiremagalore RN, Nizamabad N, Kamasamudram V. Molecular diagnostics in genodermatoses – simplified. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 Jan-Feb;74(1):8-14.

Holm N, Flaig MJ, Yazdi AS, Sander CA. The value of molecular analyses by PCR in the diagnosis of cutaneous lymphocytic infiltrates. *J Cutan Pathol*. 2002 Sep;29(8):447-52.

Kammula US, Ghossein R, Bhattacharya S, Coit DG. Serial follow-up and the prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-staged sentinel lymph nodes from melanoma patients. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 1;22(19):3989-96.

Kemeny L, Gyulai R, Kiss M, Nagy F, Dobozy A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8: a new virus in human pathology. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jul;37(1):107-13.

Nuovo M, Nuovo G. Utility of HHV8 RNA detection for differentiating Kaposi's sarcoma from its mimics. *J Cutan Pathol*. 2001 May;28(5):248-55.

Roselino AM. Biologia molecular aplicada às dermatoses tropicais. *An Bras Dermatol*. 2008;83(3):187-203.

## Microscopia confocal de reflexão a laser

Astner S, Gonzalez E, Cheung AC, Rius-Diaz F, Doukas AG, William F, Gonzalez S. Non-invasive evaluation of the kinetics of allergic and irritant contact dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005 Feb;124(2):351-9.

Astner S, Gonzalez S, Gonzalez E. Noninvasive evaluation of allergic and irritant contact dermatitis by *in vivo* reflectance confocal microscopy. *Dermatitis*. 2006 Dec;17(4):182-91.

Busam KJ, Hester K, Charles C, Sachs DL, Antonescu CR, Gonzalez S, Halpern AC. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by *in vivo* confocal scanning laser

microscopy. *Arch Dermatol*. 2001 Jul;137(7):923-9.

- Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, Rajadhyaksha M, Menaker GM, Charles C, Jiang SB. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg*. 2004 Dec;30(12 Pt 1):1470-8.
- Curiel-Lewandrowski C, Williams CM, Swindells KJ, Tahan SR, Astner S, Frankenthaler RA, Gonzalez S. Use of *in vivo* confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol*. 2004 Sep;140(9):1127-32.
- Gerger A, Koller S, Kern T *et al*. Diagnostic applicability of *in vivo* confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol*. 2005 Mar;124(3):493-8.
- Gonzalez S, Rajadhyaksha M, Anderson RR. Non-invasive (real-time) imaging of histologic margin of a proliferative skin lesion *in vivo*. *J Invest Dermatol*. 1998 Sep;111(3):538-9.
- Gonzalez S, Sackstein R, Anderson RR, Rajadhyaksha M. Real-time evidence of *in vivo* leukocyte trafficking in human skin by reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2001 Aug;117(2):384-6.
- Gonzalez S, Tannous Z. Real-time, *in vivo* confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Dec;47(6):869-74.
- Hibbs AR. Confocal microscopy for biologists. New York: Springer, 2004.
- Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson RR, Gonzalez S. Topographic variations in normal skin, as viewed by *in vivo* reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2001 Jun;116(6):846-52.
- Langley RG, Burton E, Walsh N, Propperova I, Murray SJ. *In vivo* confocal scanning laser microscopy of benign lentiginosities: comparison to conventional histology and *in vivo* characteristics of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jul;55(1):88-97.
- Markus R, Huzaira M, Anderson RR, Gonzalez S. A better potassium hydroxide preparation? *In vivo* diagnosis of tinea with confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2001 Aug;137(8):1076-8.
- Marra DE, Torres A, Schanbacher CF, Gonzalez S. Detection of residual basal cell carcinoma by *in vivo* confocal microscopy. *Dermatol Surg*. 2005 May;31(5):538-41.
- Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J, Goldgeier M, Jaen P, Torres A, Gonzalez S. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for *in vivo* diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):923-30.
- Pawley JB. Handbook of biological confocal microscopy. New York: Springer, 2006.
- Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, Grana C, Seidenari S. Microscopic *in vivo* description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol*. 2005 Feb;141(2):147-54.
- Tannous ZS, Mihm MC, Flotte TJ, Gonzalez S. *In vivo* examination of lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: comparison of *in vivo* confocal images with histologic sections. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb;46(2):260-3.
- Torres A, Niemeyer A, Berkes B, Marra D, Schanbacher C, Gonzalez S, Owens M, Morgan B. 5% imiquimod cream and reflectance-mode confocal microscopy as adjunct modalities to Mohs micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2004 Dec;30(12 Pt 1):1462-9.
- Ulrich M, Maltusch A, Röwert, J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol*. 2007 May;156 Suppl 3:13-7.
- Yamashita T, Kuwahara T, Gonzalez S, Takahashi M. Non-invasive visualization of melanin and melanocytes by



# Parte 3 ■ Distúrbios Disestésicos da Pele

- 9 ■ Prurido, 108
- 10 ■ Prurigos, 119



# Prurido

*Paulo R. Criado e Roberta F. J. Criado*

Albert Camus (1913-1960), escritor e filósofo francês, escreveu em *A peste*: “na realidade, pensar em alguém, significa estar pensando na pessoa a cada minuto do dia, sem deixar que nada o distraia, nem uma refeição, nem por uma mosca pousando sobre sua bochecha, pelas tarefas domésticas ou pela coceira súbita em algum local do corpo. Mas sempre há moscas e coceiras. Isto demonstra porque a vida é difícil de viver!” Para doentes com prurido crônico intratável, a vida pode ser um terrível tormento.

## ► Conceito

O *prurido* é a sensação que causa o desejo de coçar a pele e é experimentado como uma sensação que surge na própria pele. Há cerca de 340 anos, o médico alemão Samuel Hafenreffer definiu o prurido como “a incômoda sensação que desencadeia o desejo ou o reflexo de coçar”. Entretanto, tal como outras sensações cutâneas, o prurido, estritamente falando, é um evento extracutâneo – um produto da atividade do sistema nervoso central (SNC). O prurido intenso sentido após uma picada de inseto, em uma lesão de eczema atópico, durante um episódio de urticária ou em associação ao diabetes melito, uremia ou escabiose representa uma projeção neuronal de uma sensação formada centralmente dentro de regiões bem definidas do tegumento (prurido localizado) ou em grandes áreas da superfície corpórea (prurido generalizado). Primariamente, não há qualquer tipo de lesão específica; escoriação, liquenificação e pústula por infecção secundária surgem como eventuais complicações do prurido.

Além disso, por muitas razões diferenciam-se prurido agudo e crônico, uma vez que a compreensão do prurido crônico é complexa, por promover uma experiência sensorial

desagradável muito semelhante à dor. Ambas as sensações são multidimensionais com componentes discriminativos, cognitivos, interpretativos e motivacionais.

O prurido é o principal sintoma que a pele proporciona, tendo caráter extremamente subjetivo, podendo até ser prazeroso.

O *prurigo*, ao contrário, caracteriza-se pelo prurido e é primariamente acompanhado de lesão papulosa.

## ▶ Etiologia

O prurido é classificado em cinco categorias relacionadas com a sua origem (Quadro 9.1):

**Quadro 9.1**

Classificações clínicas do prurido.

Classificação clínica	Mediadores e mecanismos	Diagnóstico	Tratamento
Prurido dermatológico	Histamina, interleucinas, prostaglandinas e proteases	Dermatoses inflamatórias (dermatite atópica, psoríase, reações a fármacos, ácaros e urticária) e pele seca	Anti-inflamatórios, imunomoduladores tópicos e tratamento sistêmico (anti-histamínicos, ciclosporina A, pimecrolimo, tacrolimo e corticosteroide)
Prurido sistêmico	Opiáceos, interleucinas?	Doença crônica hepática e insuficiência renal crônica	Naltrexona, gabapentina, agonistas dos receptores k-opioides
Prurido neurogênico/neuropático	Dano às fibras nervosas, neuropeptídeos (tais como a substância P) e proteases	Prurido pós-herpético, notalgia parestésica e prurido braquirradial, prurido pós-acidente vascular cerebral	Gabapentina, pregabalina e capsaicina
Prurido psicogênico/psiquiátrico	Serotonina, norepinefrina	Delírio de parasitoses, estresse e depressão	Olanzapina, pimozida e antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina
Prurido misto ou de superposição	–	–	Inibidores de ação central no prurido e substâncias anti-inflamatórias tópicas

Adaptado de Paus R, Schmelz M, Biro T et al. (2006).

- prurido dermatológico: surge de doenças cutâneas como eczemas, psoríase, prurido do inverno, escabiose e urticária
- prurido sistêmico: surge de doenças internas como doença hepática colestática primária, doença de Hodgkin, policitemia *vera* e determinadas condições multifatoriais, frequentemente alterações metabólicas
- prurido neurogênico/neuropático: surge de doenças do SNC ou periférico, como tumores cerebrais, esclerose múltipla, neuropatia, irritação ou compressão nervosa, como na notalgia parestésica e prurido braquiradial

- prurido psicogênico/psiquiátrico: parasitofobia
- prurido misto ou de superposição.

A definição do prurido com base nos mecanismos separa o prurido induzido em um sistema nervoso saudável por mecanismos periféricos do prurido (pruriceptivo) e mecanismos centrais (neurogênico) do prurido causado por patologia neuronal (neuropático). Entretanto, a fisiopatogenia da maioria das condições clínicas de prurido não está esclarecida.

A principal relevância clínica encontra-se nas condições pruriginosas crônicas, que duram mais de 3 meses. Em muitos casos, tais como pele seca (xerodermia), dermatite atópica (DA), psoríase, urticária, escabiose e outras doenças inflamatórias cutâneas, o prurido crônico compreende um complexo de sintomas associados à pele, mais amplo que no caso do prurido agudo em decorrência, por exemplo, da picada de inseto. O prurido por compressão nervosa ou irritação de nervo que ocorre na notalgia parestésica e no prurido braquirradial é frequentemente neuropático, podendo ser combinado com sensações de pinicação ou queimação. Outras formas de prurido podem ser observadas, tais como prurido associado a delírio de parasitose ou a transtorno obsessivo-compulsivo (p. ex., escoriações neuróticas).

## ► Fisiopatologia

Além da bem conhecida interação antagonista entre dor e prurido, padrões surpreendentemente similares de sensibilização periférica e central têm sido caracterizados. O prurido e a dor utilizam muitas ferramentas neurofisiológicas e centros de processamento similares e induzem reações autonômicas semelhantes na pele. A dor crônica e a sensibilização central ao prurido são fenômenos neurofisiologicamente relacionados.

### ■ Interações entre prurido e dor

Sabe-se que frequentemente sensações de prurido podem ser reduzidas pela sensação dolorosa causada pela escarificação da pele (Figura 9.1). Estimulação elétrica dolorosa e estímulos de calor e de frio podem reduzir a sensação de prurido, de forma similar à redução do prurido dentro da zona de hiperalgesia mecânica induzida pela capsaicina. O prurido, por sua vez, pode reduzir a sensação de dor; do mesmo modo, a analgesia pode reduzir esta inibição e aumentar o prurido. Este fenômeno é particularmente relevante aos agonistas dos receptores  $\mu$ -opioides administrados via medular, os quais induzem analgesia que frequentemente se combina com prurido segmentar. Uma vez que os  $\mu$ -opioides podem induzir prurido, não é surpreendente que os antagonistas dos receptores  $\mu$ -opioides tenham efeito antipruriginoso em estudos experimentais.



Figura 9.1 Escoriações provocadas pelo próprio paciente frente ao prurido intenso (denominado “prurido biopsiante”).

## ▪ Moduladores do prurido e da dor

Há vários protagonistas envolvidos no prurido, além da histamina. Estes incluem uma variedade de compostos pruridogênicos ou receptores relevantes ao prurido (em geral, proteases, leucotrienos, íons de canais de cálcio, citocinas). Em determinadas circunstâncias, alguns pruritógenos, além da histamina, são mais importantes, em algumas doenças como a DA: alterações do pH, opioides, proteases, citocinas, acetilcolina e neurotrofinas. O arsenal de substâncias envolvidas no prurido, com os agentes pruridogênicos, suas fontes e funções pode ser visto no Quadro 9.2.

Quadro 9.2		Substâncias envolvidas no prurido.	
Estímulo pruridogênico	Receptor	Fontes, receptores expressos por	Comentário
Acetilcolina (ACh)	Receptores da acetilcolina (AChR): nicotínico (nAChR) e muscarínico (mAChR)	Nervos autônomos colinérgicos, queratinócitos, linfócitos, melanócitos, fibroblastos da derme e células endoteliais	Media o prurido na dermatite atópica. mAChR <sub>3</sub> provavelmente está envolvido no prurido
Peptídeo do gene	Receptores CGRP	Fibras nervosas	Expressão no terminal central; sensibilização das

regulador da calcitonina (CGRP)		sensoriais	terminações nervosas; aumento na transmissão da dor; envolvido no prurido de doenças cutâneas
Hormônio liberador de corticotropina (CRH) e pró-melanocortina (POMC)	CRH-R <sub>1</sub> e CRH-R <sub>2</sub>	Para CRH-R <sub>1</sub> : queratinócitos e mastócitos Para CRH-R <sub>2</sub> : mastócitos	Liberação de histamina; citocinas; TNF- $\alpha$ e VEGF em mastócitos
Citocinas	Receptores de IL-1 e IL-31	Queratinócitos, leucócitos, nervos e células endoteliais	IL-31 é liberada por células T e está elevada na dermatite atópica e prurigo
Endocanabinoides	CB <sub>1</sub> e CB <sub>2</sub>	Nervos, células do sistema imune, queratinócitos, folículos pilosos	Antipruriginoso na periferia
Endotelina (ET)	Receptores ET <sub>A</sub> e ET <sub>B</sub>	Endotélio, mastócitos	Prurido em queimação, degradada pela quimase; via ativação do receptor ET <sub>A</sub>
Endovaniloides	Ativação do TRPV1	TRPV1 expresso nos nervos sensoriais, mastócitos, queratinócitos epidérmicos e dos folículos pilosos, células de Langerhans, músculo liso e sebócitos	Ativação por tempo curto do TRPV1: dor e indução do prurido, depleta neuropeptídeos dos neurônios sensoriais Efeito antipruriginoso prolongado dos agonistas TRPV1 (em geral, capsaicina): interrompe as relações entre neurônios sensoriais e mastócitos; afeta a proliferação epidérmica e do folículo piloso, sua diferenciação e apoptose, bem como a liberação de citocinas. Há aumento de expressão nos queratinócitos epidérmicos no prurigo nodular de Hyde
Histamina	Receptores da histamina (Hh <sub>1R</sub> a H <sub>4R</sub> )	Fibras sensoriais nervosas	Em humanos, a histamina induz prurido por estimular fibras sensoriais específicas, enquanto antagonistas H <sub>1</sub> e em menor intensidade H <sub>2</sub> reduzem o prurido. Em camundongos, o receptor H <sub>3</sub> induz à escarificação da pele
Calicreínas e proteases	Particularmente pelo PAR e enzimas tripticas	Queratinócitos, mastócitos, células endoteliais e plaquetas	Quimase degrada peptídeos pruridogênicos e antipruridogênicos. Triptase induz à inflamação e prurido por mecanismo neurogênico via PAR <sub>2</sub> . Proteases microbianas podem induzir inflamação via PAR <sub>2</sub>
Cininas	Receptores de bradicininas (B <sub>1R</sub> e B <sub>2R</sub> )	Células endoteliais, imunócitos	Bradicinina induz dor além do prurido. Antagonistas BR $\alpha$ reduzem o prurido
Leucotrieno B <sub>4</sub>	Receptores de leucotrieno	Fibras nervosas sensoriais e queratinócitos	Leucotrieno B <sub>4</sub> induz prurido e está envolvido na indução do prurido mediada pela substância P e pela nociceptina
Neurocinina A (NKA) e substância P (SP)	Receptores das taquicininas (NKR)	Fibras nervosas sensoriais	NKA: regula a maior expressão de fator de crescimento neural (NGF) nos queratinócitos SP: em baixas concentrações (fisiologicamente relevante): direciona os mastócitos; libera TNF- $\alpha$ , histamina, leucotrieno B <sub>4</sub> e prostaglandinas dos mastócitos (agentes envolvidos no prurido e queimação)
Fator de crescimento neural (NGF), fator	Receptores específicos: TrkA (NGF), TrkB (NT-4,	Queratinócitos, mastócitos, fibroblastos	Os níveis do NGF estão elevados na dermatite atópica; induz a liberação de triptase pelos

neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) e neurotrofina (NT)	BDNF), TrkC (NT-3)	e eosinófilos	mastócitos. É induzido pela histamina. TrkA aumenta nos queratinócitos durante a inflamação. NT-4 está aumentado na dermatite atópica, induzindo brotamento de terminações nervosas sensoriais. BDNF aumenta a quimiotaxia de eosinófilos na dermatite atópica e inibe apoptose. NT sensibiliza terminações nervosas receptoras
Opioides	Receptores opioides: $\mu$ , k, d	Nervos e queratinócitos	Antagonistas do receptor opioide $\mu$ têm efeito antiprurido (efeito central). Receptor opioide $\mu$ esta estimulado na dermatite atópica
Polipeptídeo ativador da adenilatociclase pituitária (PACAP) e polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)	Receptores VPAC	Fibras autônomas e fibras sensoriais, linfócitos, células endoteliais dérmicas e células de Merkel	PACAP: envolvido no flushing, vasodilatação, dor, neurodegeneração; induz liberação de histamina dos mastócitos VIP: induz liberação de histamina dos mastócitos, intensifica o prurido induzido pela ACh nos doentes com dermatite atópica
Prostaglandinas	Receptores prostanoides (P)	Fibras nervosas sensoriais e queratinócitos	Prostaglandina $E_2$ induz prurido em humanos. Prostaglandina $E_2$ reduz a escarificação mediada pela IgE em camundongos

Adaptado de Paus R, Schmelz M, Biro T et al. (2006).

## Histamina

A histamina é o agente pruriginoso mais bem conhecido e é o alvo principal dos tratamentos antipruriginosos. Entre os receptores da histamina, os receptores  $H_1$  são presumidamente os principais envolvidos nas reações mediadas pela histamina. Os inibidores dos receptores  $H_1$  são capazes de suprimir o prurido induzido pela histamina, a urtica e o eritema axônico reflexo na pele humana, embora um leve eritema residual permaneça. Apesar de efetivos em certas doenças como a urticária, os inibidores dos receptores  $H_1$  são menos efetivos em outras doenças, como a DA (Capítulo 84).

## Interleucinas

A interleucina 31 (IL-31) está aumentada em doentes com DA e pode estar envolvida nesse tipo de prurido.

## Receptores da protease ativada

Agentes exógenos (microrganismos e plantas), bem como várias células inflamatórias podem induzir a produção de quantidades suficientes de proteases, que, por sua vez, ativam os receptores da protease ativada (PAR). A expressão e a função dos PAR variam entre os tecidos e as células neurais.  $PAR_2$  tem função na regulação do tônus vascular, vários efeitos pró- e anti-inflamatórios, além de pronociceptivo em modelos de dor somática e visceral. Em humanos, o  $PAR_2$  encontra-se muito expresso nas dermatoses inflamatórias, e os agonistas  $PAR_2$  induzem prurido nesses doentes.

### ■ Vias neurais do prurido

O prurido decorre da estimulação das terminações nervosas livres da junção dermoepidérmica.

Se o estímulo persiste e aumenta progressivamente, leva à dor; prurido e dor são, pois, respostas diferentes apenas quantitativamente. O prurido difuso é induzido pela estimulação específica das fibras C não mielinizadas, enquanto o prurido localizado, tanto no espaço quanto no tempo, envolve as fibras A-d. Um engenhoso plexo de processos dendríticos não mielinizados está presente nas terminações distais dessas fibras, as quais terminam na epiderme inferior e, possivelmente, na junção dermoepidérmica, onde os “receptores do prurido”, ainda não morfológicamente identificados, encontram-se provavelmente localizados e podem ser ativados por mediadores pruridogênicos (pró-inflamatórios). Esses nociceptores polifuncionais (respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos) são encontrados apenas na pele, em algumas membranas mucosas e na córnea (locais onde se é possível sentir prurido). Tanto as fibras C como as A-d conduzem impulsos em velocidades variadas à medula espinhal, via raiz nervosa dorsal dos nervos espinhais. As fibras C não mielinizadas transmitem os impulsos nervosos do prurido ao gânglio nervoso da raiz dorsal ipsilateral, onde executam sinapses com neurônios secundários prurido-específicos. Esses neurônios secundários imediatamente cruzam em direção ao trato espinotalâmico anterolateral contralateral e dirigem-se ao tálamo, terminando no córtex somatossensorial do giro pós-central. Pesquisas recentes utilizando como um índice da atividade neuronal a tomografia com emissão de pósitrons (PET *scan*), a qual mede o fluxo sanguíneo cerebral regional, sugerem que o prurido induzido pela histamina ativa tanto o córtex cerebral anterior, o qual processa os aspectos sensoriais e emocionais do prurido, como também a área motora suplementar, que participa na preparação do comportamento do ato de coçar. Essa evidência fundamenta a definição de prurido como uma sensação conectada intrinsecamente com a necessidade do ato motor de coçar.

A sensação de prurido é o fator comum de uma variedade de doenças distintas. A histamina é o mediador primário do prurido em alguns tipos de doenças alérgicas, porém múltiplos agentes ou mediadores podem provocar prurido tanto em doenças alérgicas como em não alérgicas.

## ► Clínica

De início, é necessário distinguir o prurido idiopático do secundário (Figura 9.2). Não se deve esquecer também que há uma variedade enorme de dermatoses intrinsecamente pruriginosas (urticária, escabiose, dermatofitose, dermatite de Duhring-Brocq), que serão abordadas em outros capítulos.

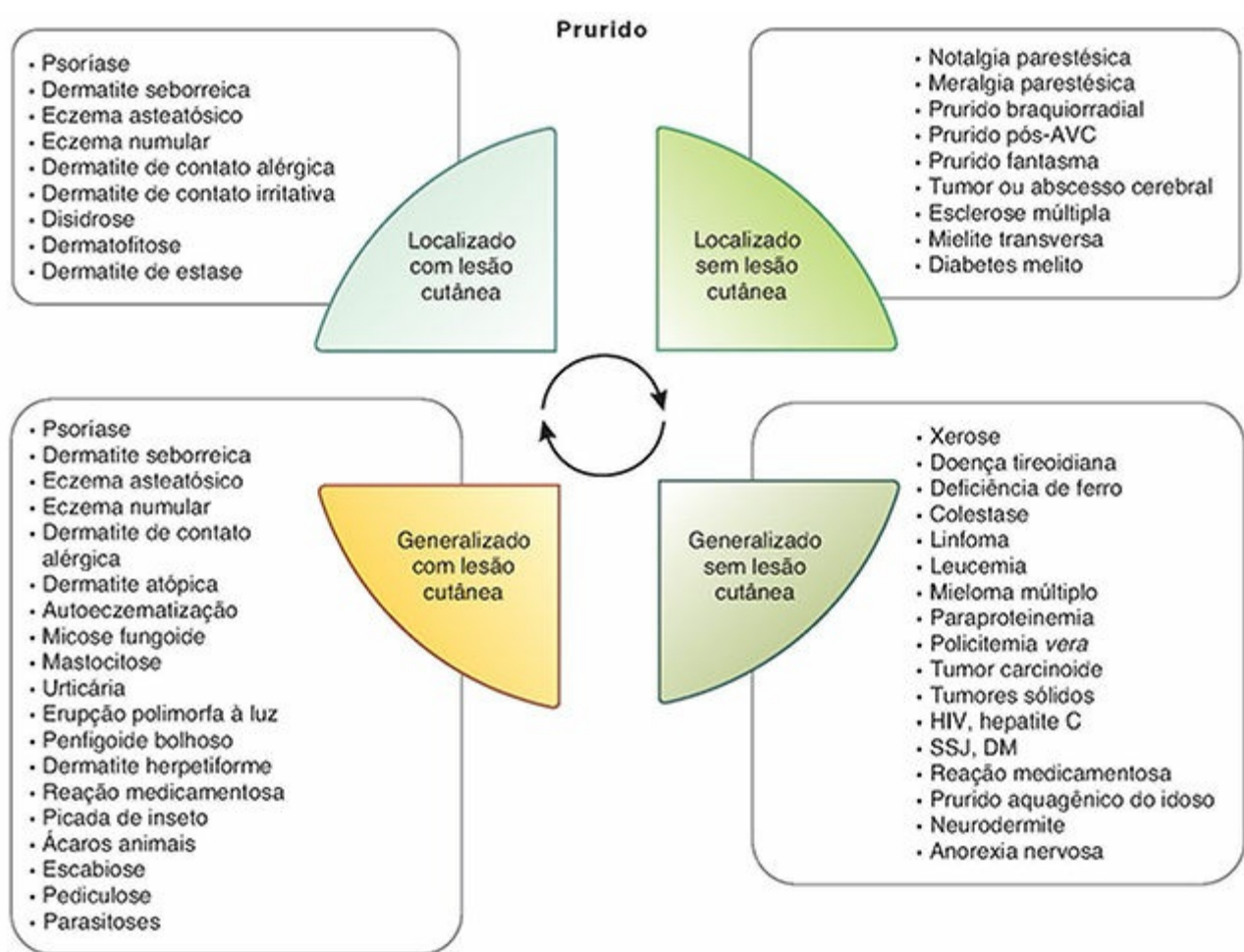


Figura 9.2 Classificação do prurido como localizado/generalizado, com e sem doença cutânea e as diversas afecções que ocorrem com prurido associado. AVC = acidente vascular cerebral; SSJ = síndrome de Stevens-Johnson; DM = diabetes melito. Fonte: International Journal of Dermatology, 2005, 44, 267-273.

## ■ Prurido secundário a doenças sistêmicas

É o que ocorre em determinadas doenças como linfoma de Hodgkin, leucoses, câncer visceral (prurido paraneoplásico), diabetes, cirrose, diabetes melito etc. Na gravidez e na icterícia obstrutiva, o aumento de ácidos biliares no sangue é responsável pelo prurido. Na cirrose biliar primária, que ocorre, geralmente, em mulheres com mais de 30 anos, o prurido, muitas vezes, é a manifestação inicial da doença e leva, por vezes, a uma melanose de grandes áreas da pele, inclusive com mosqueamento de pontos vitiligoides. Outras formas de prurido secundário são: o prurido de anemia, que se cura com a administração de ferro, e o prurido urêmico.

### **Prurido renal ou urêmico**

O prurido renal é um prurido paroxístico que ocorre em pacientes com insuficiência renal crônica. O termo *prurido urêmico* é usado como sinônimo, apesar de o prurido não se dever à elevação nos níveis da ureia sérica. A incidência do prurido na doença renal em estágio final em pacientes sob hemodiálise atualmente varia entre 15 e 20%, tendo no passado atingido cifras de 60 a 80% dos pacientes. Entre os pacientes pediátricos sob diálise, a incidência de prurido fica em torno de 9%. O prurido renal não está relacionado com sexo, raça, duração da diálise ou etiologia da insuficiência renal crônica. Os pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua



são menos acometidos por prurido do que aqueles em hemodiálise.

O prurido renal costuma ser generalizado em 25 a 50% dos pacientes, enquanto os outros relatam prurido principalmente no dorso, na face e no braço, onde está instalado o *shunt* arteriovenoso.

### Quadro 9.3

#### Possíveis fatores etiológicos do prurido renal.

Xerose: atrofia das glândulas sebáceas e das porções secretora e ductal das glândulas écrinas, determinando menores níveis de lipídios e perda da integridade do conteúdo de água no estrato córneo e prurido exagerado

Distúrbio no metabolismo dos íons divalentes (magnésio, cálcio e fosfato): o magnésio pode liberar histamina dos mastócitos; o aumento dos níveis séricos do cálcio e fosfato pode causar calcificação metastática e/ou estímulo dos receptores do prurido

Hiperparatireoidismo secundário

Proliferação mastocitária e degranulação

Citocinas pruridogênicas

Sudorese deficiente

Padrão anormal da inervação cutânea (hipótese neurogênica)

Adaptado de Szepietowski e Schwartz (1998).

A etiologia é pouco conhecida. Os níveis da histamina sérica estão elevados nos pacientes urêmicos, mas não se demonstrou relação entre esses níveis e a intensidade do prurido. Alguns autores não conseguiram demonstrar níveis elevados de histamina nos seus pacientes urêmicos, o que reforça a constatação prática da baixa efetividade dos anti-histamínicos no controle desse tipo de prurido. Várias citocinas são liberadas durante a hemodiálise e podem levar à liberação de substâncias inflamatórias e potencialmente pruridogênicas. Neuropatia periférica acomete 65% dos pacientes que estão sob diálise e torna possível especular que o prurido possa ser uma manifestação da neuropatia. No Quadro 9.3 estão sintetizados os possíveis fatores etiológicos do prurido urêmico (renal) e no Quadro 9.4, as opções para as intervenções terapêuticas.

### Quadro 9.4

#### Opções terapêuticas no prurido renal.

##### Efeito confirmado em estudos controlados

Carvão ativado 6 g/dia VO

Fototerapia com UVB

Talidomida 100 mg/dia VO

Capsaicina tópica 3 a 5 vezes/dia

##### Efeito não definido em estudos não controlados

Naltrexona 50 mg/dia VO

Ondansetrona 8 mg VO ou IV

##### Efeito confirmado por série de casos ou relatos de casos

Colestiramina 4 g/dia VO

Eritropoetina 36 U/kg 3 vezes/semana

## **Prurido hematológico**

Especialmente as doenças malignas associam-se ao prurido.

### **Deficiência de ferro**

Pode haver prurido localizado (especialmente vulvar ou perianal) ou mesmo generalizado, em situações de deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, que cessa com a suplementação deste mineral.

### **Policitemia vera**

O prurido ocorre em cerca de 30 a 50% dos pacientes. O prurido induzido pelo contato com a água pode preceder o surgimento da policitemia *vera* por vários anos. Agregação plaquetária tem sido sugerida como um fator liberador de serotonina e outros fatores pruridogênicos. O tratamento sugerido consiste no uso de ácido acetilsalicílico, corticosteroides tópicos, anti-histamínicos anti-H<sub>1</sub> e/ou anti-H<sub>2</sub>, fototerapia com ultravioleta B e inibidores seletivos da recaptação da serotonina como a paroxetina.

## **Prurido hepático ou colestático**

Quase todas as doenças hepáticas apresentam-se com prurido. As doenças mais frequentemente relacionadas são cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, coledocolitíase obstrutiva, hepatites virais, hepatite crônica pelo vírus da hepatite C, carcinoma dos ductos biliares e colestase. As doenças comumente menos associadas a prurido são cirrose alcoólica, hemocromatose, doença de Wilson, hepatite crônica ativa autoimune e hepatite B crônica.

O prurido é a manifestação inicial da cirrose biliar primária em 25 a 70% dos pacientes e ocorre em 15% dos indivíduos com sorologia positiva para o vírus da hepatite C. Há evidências na hepatite crônica pelo vírus da hepatite C com moderada a grave fibrose que possa haver uma colestase de pequena monta com prurido, possivelmente pelo desaparecimento dos ductos biliares.

Não há um nível absoluto de bilirrubina no qual, obrigatoriamente, a icterícia se torna clinicamente evidente, porém níveis de bilirrubinas superiores a 2,5 mg/dL geralmente resultam em alteração na cor da pele. Contudo, não se conseguiu correlacionar os níveis séricos ou teciduais dos sais biliares com a presença ou a intensidade do prurido.

A icterícia colestática induzida por medicamento pode desenvolver-se em curto espaço de tempo e acometer pacientes sem histórico de hepatopatia.

O prurido colestático tende a ser generalizado, migratório, não associado a qualquer lesão cutânea específica e não melhora com a coçadura da pele. Tipicamente, é pior nas mãos e nos pés,

à noite e nas áreas comprimidas pela roupa. Pode ser o sintoma inicial da colestase crônica, desenvolvendo-se anos antes de qualquer outra manifestação. Contudo, a elevação sérica dos ácidos biliares nem sempre se associa a prurido. O tratamento do prurido colestático depende da causa subjacente e inclui colecistectomia, remoção da medicação implicada, uso do interferon na hepatite C e transplante hepático na doença hepática de estágio final (Quadro 9.5).

### Quadro 9.5

Opções terapêuticas no prurido hepático ou colestático.

#### Efeito confirmado em estudos controlados

Colestiramina 4 a 16 g/dia VO

Ácido ursodesoxicólico 13 a 15 mg/kg/dia VO (exceto na cirrose biliar primária)

Naltrexona 50 mg/dia VO

Naloxona 0,2 mg/kg por minuto IV

Rifampicina 300 a 600 mg/dia VO (na cirrose biliar primária como agente de 2ª linha, em função hepatotoxicidade)

Talidomida 100 mg/dia VO

#### Efeito não definido em estudos não controlados

Ondansetrona (antagonista central dos receptores da 5-hidroxitriptamina) 4 mg ou 8 mg/dia IV ou 8 mg/dia VO

#### Efeito confirmado por série de casos ou relatos de casos

Propofol 10 a 15 mg IV (em *bolus*) ou 1 mg/kg/h (infusão)

Fenobarbital 2 a 5 mg/kg/dia IV

Fototerapia UVA ou UVB

Estanozolol 5 mg/dia VO

Estanozolol 5 mg/dia VO

Adaptado de Weisshaar, Kucenic e Fleischer (2003). VO = via oral; IV = via intravenosa; UVA e UVB = ultravioleta A e B.

## Prurido de origem endócrina

### Diabetes melito

O prurido generalizado pode ocorrer como primeira manifestação da doença endócrina, mas não é significativamente mais comum do que entre indivíduos não diabéticos. Embora cerca de 30% dos pacientes diabéticos manifestem sinais cutâneos da doença, o prurido generalizado sem achados cutâneos ocorre em apenas 3% dos pacientes com diabetes melito. Já o prurido localizado, especialmente nas regiões genital e perianal, é significativamente mais comum entre mulheres diabéticas e geralmente associado a um controle inadequado dos níveis glicêmicos. Em alguns casos, o prurido pode ser resultante de predisposição à candidíase ou infecção dermatofítica; contudo, o mecanismo da indução do prurido no diabetes melito ainda é pouco conhecido. A neuropatia diabética mais frequentemente causa sintomas de dor, pinicação ou queimação, embora também tenha sido descrita sensação de prurido.

### Doença tireoidiana

O hipertireoidismo pode apresentar-se como prurido generalizado intenso. O mecanismo envolvido é desconhecido. O prurido localizado ou generalizado pode ser manifestação do hipotireoidismo, juntamente com a pele asteatósica que o acompanha.

### **Síndrome carcinoide**

Pode ocasionar prurido generalizado com ou sem erupção do tipo *flushing* (Capítulo 63, item *Pelagra*, e Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*).

### **Prurido perimenstrual ou pré-menstrual**

O prurido pré-menstrual é resultante de uma colestase recorrente induzida pelo uso de anticoncepcionais orais ou outro tratamento hormonal. Prurido generalizado relacionado com as menstruações e sensibilidade ao estrógeno aplicado intradermicamente têm sido relatados na literatura. As mulheres no período perimenopausa também podem experimentar episódios de prurido que podem ser controlados pela reposição hormonal.

### **■ Prurido e neoplasias**

Apesar de as metástases cutâneas de malignidades internas geralmente serem não pruriginosas, virtualmente qualquer malignidade interna pode originar prurido como manifestação paraneoplásica. Prurido persistente inexplicado, ou incapacidade do prurido generalizado em responder ao tratamento convencional, deve conduzir à investigação de neoplasia interna oculta, sobretudo em adultos. O prurido pode tanto ocorrer no estágio da doença avançada, como constituir um sintoma da fase inicial da neoplasia. Vários mecanismos são sugeridos: produtos tóxicos derivados das células tumorais necróticas, produção de mediadores químicos do prurido pelo tumor, aumento da atividade proteolítica ou participação da histamina.

Prurido intenso e persistente nas fossas nasais tem sido relacionado com tumores cerebrais, especialmente os avançados e aqueles que invadem o quarto ventrículo. Tumores gastrintestinais também podem produzir prurido por doença obstrutiva das vias biliares extra-hepáticas, o que geralmente produz prurido generalizado com acentuação na região palmoplantar.

O prurido secundário à doença de Hodgkin acomete cerca de 10 a 30% dos indivíduos com esse tumor. O prurido pode ser intenso e preceder o diagnóstico da malignidade por vários meses. Embora não seja específico, alguns pacientes relatam prurido noturno. Prurido intenso e generalizado prenuncia um prognóstico reservado, e sua recorrência após tratamento do tumor pode indicar recidiva tumoral.

Entre os pacientes com linfoma não Hodgkin, apenas cerca de 10% apresentam prurido no curso da doença. Entre os pacientes com leucemia, especialmente na leucemia linfocítica crônica, cerca de 5% apresentam prurido, geralmente generalizado.

### **■ Prurido e doença neurológica**

Lesões cerebrais unilaterais, tais como aquelas que ocorrem em pequenos tumores, abscesso e

acidentes vasculares cerebrais (AVC), podem, ocasionalmente, associar-se a prurido localizado ou generalizado, sobretudo no lado contralateral do corpo. A síndrome do prurido pós-AVC é caracterizada por grave prurido localizado ou generalizado, especialmente proeminente do lado contralateral ao dano cerebral, e, tipicamente, desenvolve-se dias a semanas depois do AVC. O tratamento inclui doxepina, amitriptilina e carbamazepina. Na esclerose múltipla, os pacientes podem experimentar cursos breves, intensos e recorrentes de prurido generalizado, atribuído à ativação artificial de sinapses entre axônios de áreas parcialmente desmielinizadas do SNC. Os ataques paroxísticos de prurido nos pacientes com esclerose múltipla podem ceder com o uso da carbamazepina.

## ■ Prurido anal, vulvar e escrotal

Afastadas determinadas causas, como eczema de contato, candidíase, oxiuríase, tricomoníase etc., resta uma forma clínica de prurido essencial com localização anal, vulvar ou escrotal, na qual ocorre uma liquenificação que se intensifica com o tempo. O prurido anal, bem como o vulvar, pode traduzir um conflito psicológico; esses tipos de prurido, não raro, traduzem uma autopunição; contudo, atualmente, credita-se à origem psicogênica apenas 1,3 a 7% dos casos de prurido vulvar ou escrotal. Tanto o prurido anal como o vulvar pioram à noite, e este requer avaliação, diagnose diferencial e opções terapêuticas similares aos daquele.

O prurido anal é localizado no ânus e na área da pele perianal. Ocorre em cerca de 1 a 5% da população geral, acometendo mais homens que mulheres (4:1). O prurido anal *primário* (idiopático) é definido como o prurido dessa área que ocorre sem nenhuma relação aparente com etiologia anorretal ou intestinal. Sua incidência varia entre 25 e 95% dos casos relatados de prurido anal, podendo-se teorizar várias causas como origem. Os fatores dietéticos ou hábitos pessoais são os mais comuns, tais como excessiva ingestão de café, higiene pessoal inadequada e/ou coito anal; a considerar transtornos psicogênicos. O prurido anal *secundário* é atribuído a uma etiologia identificável. Pode dever-se a doença hemorroidária, fissuras anais ou fistulas, psoríase, líquen escleroso e outras dermatoses, além de doenças sexualmente transmissíveis, doença parasitária (helmintos), dermatite de contato ao papel higiênico ou a sabonetes, radioterapia e doença neoplásica.

No prurido anal, o exame físico pode revelar desde um tegumento de aspecto normal a alterações eritematosas discretas ou grave irritação com eritema, escoriações, liquenificação e exsudatos. O teste de contato de leitura tardia pode ser considerado uma ferramenta diagnóstica auxiliar útil nos casos que não respondem ao tratamento inicial, uma vez que a dermatite de contato alérgica pode ser a causa dos sintomas, incluindo perfumes (sabonetes e papel higiênico) e o bálsamo-do-Peru (ingerido em certos alimentos). Avaliação proctológica deve ser indicada nos casos refratários ao tratamento convencional, incluindo retossigmoidoscopia e colonoscopia, para avaliação desde hemorroidas ao câncer colorretal, evitando-se um diagnóstico tardio. Avaliação psiquiátrica é importante quando a ansiedade ou depressão constitui fator agravante. O

prurido anal primário moderado pode responder a banhos de assento, compressas frias e higiene adequada, com lavagem da área com água apenas, evitando-se a ação irritante do papel higiênico e dos sabonetes. Os cremes de corticosteroide não fluorados podem ser efetivos, porém devem ser usados por curtos períodos de tempo, a fim de evitar a atrofia. Imunomoduladores tópicos, tais como o tacrolimo, podem ser necessários quando há necessidade de uso mais prolongado. O prurido anal secundário melhora com o tratamento da doença subjacente (retirada da malignidade, hemorroidectomia, tratamento anti-helmíntico etc.).

O prurido vulvar é um sintoma comum em todas as faixas etárias, observado por dermatologistas, pediatras e ginecologistas. As causas do prurido vulvar na mulher adulta incluem candidíase, infecções por clamídia, vaginites bacterianas, neoplasia vulvar, doença de Paget extramamária, líquen escleroso e vaginite atrófica pós-menopausa. Anatomia, biologia, higiene e práticas sexuais são, contudo, diferentes entre os indivíduos do sexo feminino pré- e pós-puberal. A vulva pré-puberal é fina, delicada e suscetível a trauma, infecções e irritação em decorrência da ausência do coxim adiposo dos grandes lábios e dos pelos pubianos. Além disso, o ânus é anatomicamente próximo ao introito vaginal, tornando possível a contaminação com patógenos das fezes. A mucosa sem estímulo estrogênico é fina e atrófica, tem pH neutro e constitui um excelente meio ao crescimento bacteriano. Nas crianças pré-puberais, a higiene é frequentemente supervisionada pela mãe e diminui com o crescimento da criança. As causas de prurido vulvar nas crianças podem ser classificadas como não infecciosas (higiene inadequada, dermatite irritativa, dermatite de contato alérgica, DA, dermatite seborreica, psoríase, líquen escleroso, líquen simples crônico, líquen plano e psicogênico) ou infecciosas (bacterianas, como estreptococos, hemófilos, estafilococos, *Shigella* e *Yersinia*, tricomoníase, gonorreia, clamídia, candidíase, escabiose, pediculose, molusco contagioso, herpes simples e papilomavírus).

O prurido vulvar crônico intratável na infância pode ser muito angustiante para os pacientes, cuidadores das crianças e seus médicos. Frequentemente, múltiplas terapias são empregadas e falham. Fatores psicogênicos têm sido sugeridos como predisponentes à cronicidade do prurido vulvar, contudo é um diagnóstico de exclusão. Em uma pesquisa com 44 meninas pré-púberes, Paek *et al.* encontraram como causa mais comum do prurido vulvar a má higiene e a vulnerabilidade da vulva pré-puberal à ação de substâncias irritantes em sabonetes, amaciantes de roupa contendo perfumes ou água excessivamente clorada.

## ■ Pruridos senil e hiemal

Geralmente, o primeiro ocorre no idoso, e o segundo, no inverno, também em pessoas adultas. Ambos são acompanhados de certo grau de xerose (prurido asteatósico), que se exacerba ainda mais com o uso de sabão; esse prurido é acompanhado de discreta descamação da pele, ao lado de secura. Ocorre também nos atópicos. Nos lugares de clima seco ou frio, a xerodermia e o conseqüente prurido acentuam-se demasiadamente.

No idoso, em função da atrofia do tegumento e da diminuição do aporte vascular, ocorrem alterações na composição dos lipídios da epiderme, comprometendo a retenção da água, ocasionando descamação da epiderme, geralmente sem eritema ou outra erupção. Há de se lembrar que, nessa faixa de idade, doenças crônicas, hepáticas, renais, tireoidianas e diabetes melito são comuns e podem ser a causa do prurido generalizado. Outras causas de prurido no idoso devem ser excluídas antes de rotulá-lo como prurido senil; entre elas, além das secundárias às doenças crônicas, o prurido induzido por medicamentos, infestações nos pacientes institucionalizados ou com pobres cuidados de higiene, prurido pós-AVC. Além disso, doentes idosos com prurido intenso persistente e inexplicado (*pruritus sine materia*) devem ser submetidos à biopsia da pele para excluir linfoma cutâneo de células T ou penfigoide bolhoso (PB) como causa do prurido generalizado – nesse caso, preferentemente com estudo de imunofluorescência direta. O diagnóstico precoce torna possível a pronta instituição de uma terapia eficaz, levando a um excelente prognóstico no controle do prurido e do PB.

## ■ Prurido na infecção pelo HIV e na AIDS

O prurido é uma causa importante de desconforto e morbidade entre os pacientes portadores do HIV, e uma forma ocasional de manifestação inicial da AIDS. Diversas dermatoses pruriginosas podem surgir nesses doentes, como: dermatite seborreica, erupção papular e pruriginosa do HIV, escabiose e sua forma sarna norueguesa, reações adversas a fármacos, sarcoma de Kaposi, ictiose adquirida, entre outras. Causas sistêmicas, além do próprio HIV, são relativamente comuns, tais como insuficiência renal pela nefropatia causada pelo HIV, linfoma sistêmico ou doença hepática pelo vírus das hepatites B e/ou C. O prurido dos portadores do HIV é estudado no capítulo relacionado com a AIDS (Capítulo 64).

## ■ Prurido induzido por medicamentos

Qualquer medicamento que cause erupção cutânea pode causar prurido. As reações cutâneas adversas a medicamentos mais comuns são os exantemas morbiliformes e a urticária; contudo, o prurido generalizado sem lesões cutâneas pode ocorrer. Podem-se observar várias substâncias que causam prurido no Quadro 9.6.

<b>Quadro 9.6</b>	
Prurido induzido por substâncias e seu mecanismo patogênico.	
<b>Mecanismo patogênico</b>	<b>Substâncias</b>
Colestase	Anticoncepcionais orais, minociclina, ácido valproico, clorofórmio, captopril
Hepatotoxicidade	Azatioprina, eritromicina (especialmente o estolato), esteroides anabólicos e testosterona, anticoncepcionais orais e estrógenos, penicilamina, fenotiazínicos, tolbutamida, enalapril
Neurológico	Morfina, codeína, tramadol, fentanila, cocaína
Xerose/sebostase	Clofibrato, retinoides, betabloqueadores, tamoxifeno, bussulfan
Fototoxicidade	8-metoxipsoraleno

## ■ Prurido aquagênico

É o quadro caracterizado apenas por prurido intenso que surge em até 30 min após contato com a água, independentemente de temperatura ou salinidade. Tipicamente, inicia-se pelas extremidades inferiores, generaliza-se e poupa a região palmoplantar. O *primário* é bastante raro, e o *secundário*, em geral, está associado à doença mieloproliferativa, em especial, policitemia *vera*. No diagnóstico diferencial devem ser considerados urticária colinérgica e dermatografismo, urticária aquagênica e uso de medicamentos.

## ■ Prurido colinérgico

É descrito como um prurido intenso desencadeado por exercício físico, banho quente, aquecimento ambiental circunjacente, ansiedade ou ingestão de alimentos quentes. Pode ser controlado com hidroxizina ou danazol.

## ■ Notalgia parestésica

É uma condição caracterizada por prurido intenso sobre a região da borda medial da escápula e, ocasionalmente, acompanhado por dor local, parestesia e/ou hiperestesia. Um achado característico ao exame físico é uma mácula bem delimitada hiperocrômica na área afetada, formada pelo acúmulo de melanófagos na derme, observado no exame anatomopatológico, em decorrência da coçadura frequente no local. Deve ser diferenciada da amiloidose maculosa, também manifestada como mácula hiperocrômica acastanhada e pruriginosa. Pode ser obtido alívio sintomático com creme de capsaicina (0,025 a 0,075%) ou corticosteroides tópicos de alta potência. Trata-se, provavelmente, de sinonímia de *prurigo melanótico*.

## ■ Prurido braquirradial

O prurido braquirradial (PBR) foi inicialmente atribuído à radiação solar. Atualmente, sabe-se que é secundário a uma neuropatia capaz de fazer compressão à raiz dos nervos cervicais. Como o prurido é localizado na porção dorsolateral dos antebraços, em uma área exposta à luz solar e exacerba-se no verão, inicialmente foi atribuído à radiação actínica. A fotoproteção da área afetada pode levar à remissão completa dos sintomas. Em contraste com o prurido solar e outras fotodermatoses, a face não é acometida e não há evidência clínica ou patológica de inflamação, além de praticamente não ocorrer na infância. O PBR é decorrente de um dano da raiz de um nervo cervical secundário a osteoartrite cervical, trauma ou, mais raramente, um tumor, resultando em compressão nervosa. Os dermatomos envolvidos correspondem a C5 e C6. Por meio de ressonância magnética, Marziniak *et al.* demonstraram estenose do forame intervertebral ou protusões dos discos cervicais em 80,5%, e alterações degenerativas sem correlação significativa com a localização dermatomal do prurido em 19,5%.



A abordagem terapêutica do PBR é difícil. Os corticosteroides tópicos e os anti-histamínicos parecem ter pouca utilidade, e os estudos com creme de capsaicina demonstraram efetividade semelhante à do placebo. Em caso de compressão, o tratamento da doença neurológica pode levar à cura do prurido.

## ▶ Avaliação diagnóstica

### ▪ História

Uma anamnese detalhada oferece dados relevantes ao processo de origem do prurido. As características mais importantes da avaliação do prurido podem ser observadas no Quadro 9.7. O início, a natureza e a duração auxiliam na determinação da causa e orientam a investigação.

**Quadro 9.7** Características do prurido.

#### Comportamento do prurido

Início: abrupto, gradual, história anterior de episódios de prurido

Curso: intermitente, contínuo, cíclico, noturno

Natureza: disestesia, queimação, pinicação, ardor

Duração: dias, semanas, meses, anos

Gravidade: interfere nas atividades habituais, interfere no sono

Localização: generalizado, localizado, unilateral, bilateral

Relação com as atividades: profissional, recreação

Fatores desencadeantes: água, resfriamento da pele, ar, exercício

Proposição do próprio paciente sobre a origem do prurido

#### História relacionada com o prurido

Medicamentos no geral, ervas e drogas ilícitas

Alergias: tópica e sistêmica

Antecedentes atópicos

História médica passada: tireoide, fígado, rins e outras

Ocupação

Atividades de lazer

Uso de cosméticos e hábitos de higiene

Animais domésticos

Histórico de viagens

Histórico sexual

Histórico social: doméstico, contatos pessoais, hábitos alimentares e situações de estresse

Adaptado de Weisshaar, Kucenic e Fleischer (2003).

A seguir, são apresentados alguns pontos importantes a se considerar na avaliação do paciente

com queixa de prurido:

- início agudo do prurido sem lesões cutâneas primárias, em poucos dias, é menos presuntivo de doença sistêmica subjacente do que o prurido crônico generalizado
- o prurido localizado geralmente não é relacionado com a doença sistêmica subjacente
- a maioria dos pacientes com prurido não relacionado com uma doença dermatológica demonstra apenas escoriações ou outras alterações secundárias
- lesões secundárias no dorso médio superior sugerem que uma doença primariamente cutânea é a causa do prurido, enquanto a ausência de lesões nessa área geralmente se associa a causas sistêmicas de prurido, representando o denominado “sinal da borboleta” decorrente de incapacidade das mãos do paciente de alcançar essa área, ou mesmo a distúrbio psicogênico
- quando múltiplos elementos da família são acometidos, escabiose ou outras infestações e parasitoses devem ser consideradas
- prurido sazonal frequente no inverno, nos climas frios, sugere prurido do idoso
- a relação entre prurido e atividade física é importante, pois pode sugerir origem colinérgica. O prurido provocado pelo resfriamento da pele após saída do banho pode representar policitemia *vera* ou prurido aquagênico idiopático
- o prurido generalizado noturno em associação com calafrios, sudorese e febre pode ser a forma de apresentação da doença de Hodgkin. O prurido pode preceder o início da doença por 5 anos.

## ■ Exame físico

O exame cuidadoso e completo da pele do paciente, couro cabeludo, cabelo, unhas, membranas mucosas e região anogenital é necessário. É imperioso avaliar lesões primárias e secundárias, morfologia, distribuição, liquenificação, xerose e sinais cutâneos de doenças sistêmicas. O exame físico geral deve incluir palpação dos linfonodos, fígado e baço etc. Isso pode revelar uma doença sistêmica ou malignidade subjacente.

## ■ Avaliação laboratorial

Frente ao quadro de prurido generalizado de etiologia desconhecida, é possível indicar alguns exames subsidiários, alguns orientados pelo exame físico, como exemplificados no Quadro 9.8. A biopsia cutânea pode, por vezes, ser valiosa, complementada pela imunofluorescência direta (útil nos casos de PB), o que pode ser útil frente a quadros nos quais se observa pele de aspecto normal. O exame histopatológico de uma lesão secundária não específica pode sinalizar doença dermatológica específica.

### Quadro 9.8

Exames subsidiários na avaliação do prurido generalizado de etiologia indefinida.

#### Avaliação inicial

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

Leucograma

Ureia e creatinina

Transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina

Glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicosilada

T4 e TSH

Função da paratireoide (cálcio e fosfato)

Radiografia do tórax

Protoparasitológico seriado das fezes e sangue oculto

Ferro sérico, ferritina

### **Passos seguintes**

Eletroforese de proteínas séricas

Imunoeletroforese sérica

Fator antinuclear (FAN)

Antígenos nucleares extraíveis (ENA)

Anti-HIV

Abordagem diagnóstica alérgica: IgE total, RAST

Prick test (teste cutâneo de leitura imediata) para os principais antígenos relacionados com doença atópica, teste de contato de leitura tardia (patch test)

Sedimento urinário

Estudos adicionais radiográficos ou ultrassonográficos

Adaptado de Weisshaar, Kucenic e Fleischer (2003). TSH = hormônio estimulante da tireoide.

## **▶ Tratamento do prurido**

De modo geral, o prurido pode ser tratado com corticoide local (creme ou pomada), corticoide sistêmico (excepcionalmente), anti-histamínicos, tranquilizantes, loções e emulsões antipruriginosas (mentol 0,1 a 0,2%; timol 0,5%; *liquor carbonis detergens* (LCD) 2 a 4%; fenol 0,5%), banhos de aveia e cipro-heptadina (fármaco antisserotonínico). A psicoterapia tem suas indicações, bem como o PUVA e, até mesmo, o simples ultravioleta B. Estratégias terapêuticas pertinentes ao tratamento do prurido urêmico e hepático são abordadas nos Quadros 9.4 e 9.5.

A seguir, são detalhados alguns dos agentes medicamentosos utilizados no tratamento do prurido de maneira geral.

### **■ Anti-histamínicos**

Bloqueiam principalmente os receptores  $H_1$ . O receptor  $H_1$ , além da função principal liberadora de histamina, é também responsável pela vasodilatação imediata, e o receptor  $H_2$ , responsável pela secreção gástrica, e também pela vasodilatação prolongada (Capítulo 84).

Os anti-histamínicos anti- $H_1$  são classificados como de 1<sup>+</sup> geração.

### ***Anti- $H_1$ de 1<sup>a</sup> geração ou clássicos***

São lipossolúveis, têm baixo peso molecular, atravessam a barreira hematoencefálica, têm ação e metabolismo rápidos (4 a 6 h), são sedantes pela alta afinidade aos receptores H<sub>1</sub> do SNC, apresentam efeitos muscarínicos (xerostomia, retenção urinária, taquicardia sinusal) e aumentam o apetite. São exemplos: prometazina, dexclorfeniramina, difenidramina, hidroxizina, clemastina, cipro-heptadina e cetotifeno.

## **Anti-H<sub>1</sub> de 2ª geração**

Têm baixa lipossolubilidade, não atravessam ou pouco atravessam a barreira hematoencefálica e têm ação prolongada (12 a 24 h), apresentando pouca sedação e poucos efeitos muscarínicos. Fazem parte desse grupo: cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, bilastina, epinastina e rupatadina.

Os anti-histamínicos anti-H<sub>2</sub> – cimetidina e ranitidina – são mais utilizados no tratamento das dispepsias gástricas, porém, pelo seu efeito no controle da vasodilatação prolongada, podem ser associados aos anti-histamínicos anti-H<sub>1</sub>, para melhor controle, em alguns casos, de urticária, especialmente no dermatografismo.

No tratamento do prurido, é preciso dar atenção à doxepina, um antidepressivo tricíclico da família da amitriptilina que apresenta acentuada propriedade sedativa e atua pela inibição da recaptação da norepinefrina, além de ter efeitos anticolinérgicos e serotoninérgicos. Exerce efeito anti-histamínico e, conseqüentemente, antipruriginoso, pelo bloqueio dos receptores H<sub>1</sub>. É bem absorvida pelo trato gastrointestinal e metabolizada no fígado, originando o metabólito ativo desmetildoxepina que, após glicuronidação, é eliminado por via renal. Distribui-se amplamente por todos os tecidos, inclusive pelo SNC, por atravessar a barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é eliminado pelo leite materno. Sua meia-vida está entre 11 e 23 h. Na dermatologia, pode ser indicado nos pruridos leves, tanto na forma oral (25 a 50 mg VO, 3 vezes/dia – idosos: 10 a 50 mg/dia) quanto tópica, em creme (5% 2 a 4 vezes/dia), para auxiliar no alívio de pruridos mais localizados. Podem ocorrer efeitos adversos como sonolência, secura de mucosas, cefaleia, fadiga, vertigem, náuseas e febre. São contraindicações: glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática, gestação e lactação, não devendo ser prescrito a pacientes com menos de 12 anos. Por aumentar o intervalo QT, deve-se solicitar eletrocardiograma em indivíduos acima de 40 anos antes do início do tratamento. Não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca, bloqueio A-V, arritmias e infarto do miocárdio recente.

## **■ Antisserotonínicos**

São indicados, principalmente, nos pruridos sistêmicos de origem metabólica (hepatopatias, insuficiência renal/hemodiálise, tireoidopatias etc.), nos pruridos neoplásicos e paraneoplásicos, em que a serotonina é o principal mediador. Agem bloqueando os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, principalmente. Os principais agentes utilizados são discutidos a seguir.

## **Mirtazapina**

É um antidepressivo tetracíclico que tem ação anti-5-HT<sub>2</sub>, anti-5-HT<sub>3</sub> e anti-H<sub>1</sub>. Deve ser utilizado na dose de 7,5 a 15 mg VO, à noite, podendo chegar a 30 mg/dia. Os principais efeitos colaterais são sonolência (57%), aumento do apetite (17%) e de peso (12%), além de ter pouca atividade anticolinérgica. Não se recomenda usar em crianças nem ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento. Não se aconselha, ainda, utilizar benzodiazepínicos e inibidores da monoaminoxidase (MAO) concomitantemente. Por ter metabolismo citocrômico pleiotrópico, pode ser associado a outros medicamentos com relativa segurança.

## **Paroxetina**

É um antidepressivo derivado piperidínico, com potente ação de inibição da recaptação da serotonina. É utilizada na dose de 5 a 20 mg VO, pela manhã. É menos sedante que a mirtazapina, podendo ser associada a esta. Apresenta efeitos anticolinérgicos e não é recomendada para crianças. Bebidas alcoólicas não devem ser ingeridas durante o tratamento e não deve ser associada a inibidores da MAO.

## **Ondansetrona**

É um potente antiemético, utilizado como coadjuvante na quimioterapia antineoplásica. Apresenta ação altamente seletiva anti-5-HT<sub>3</sub>. Utiliza-se na dose de 4 mg VO, 3 a 4 vezes/dia. É uma substância bem tolerada e tem poucos efeitos colaterais, tais como obstipação, tontura e cefaleia. Seu metabolismo é realizado pelo citocromo P450 (CYP) e tem pouca interação com outras substâncias.

## **■ Antagonistas e agonistas opioides**

São utilizados em situações em que, além da participação da serotonina, também são liberados opioides endógenos, como no caso do prurido colestático. Os opioides exógenos (morfina) usados por via espinhal como paliativos da dor oncológica também desencadeiam prurido pela ação agonista nos receptores-*mu*. São alguns exemplos: naltrexona, naloxona, nalfurafine e butorfanol.

## **Naltrexona**

Análogo sintético da oximorfina, antagonista do receptor-*mu*, utilizada como antiopioide. Inicia-se com 25 mg/dia VO podendo chegar a 50 mg/dia se necessário.

## **Naloxona**

Opiáceo sintético análogo da morfina utilizado para reverter coma e depressão respiratória nas intoxicações opiáceas. Também apresenta ação antagonista do receptor-*mu*. É importante mencionar que, quando se utilizam antagonistas dos receptores-*mu*, pode-se controlar o prurido, mas a dor fica liberada, o que pode trazer desconforto maior para o paciente. É de grande utilidade nas colestases crônicas, mas pode acentuar o sofrimento nos renais crônicos.

Uso intravenoso em bomba de infusão (400 a 2.000 µg/dose), podendo ser repetida a intervalos de 4 a 8 min. Dose máxima é de 10 mg.

## **Nalfurafine**

É um agonista do receptor-*kappa*, desenvolvido especificamente para ser usado no prurido urêmico de hemodialisados. É comercializado como hidrocloreto de nalfurafine em cápsulas de 2,5 µg. Dose: 1 cápsula (2,5 µg) VO 1 vez/dia, após o jantar ou antes de dormir; não ultrapassar 5 µg/dia.

## **Butorfanol**

É um analgésico opioide receptor-*mu* antagonista e receptor-*kappa* agonista, que tem se mostrado eficiente no tratamento de pruridos refratários dos linfomas, da cirrose biliar primária e de outras doenças sistêmicas. É apresentado em forma de *spray* nasal e a dose preconizada é de 3 a 4 mg/dia, em aplicações de 1 mg.

### ■ **Anticonvulsivantes**

Indicados nos pruridos neuropáticos, ou seja, quando a lesão é no tecido neural e desestabiliza a atividade elétrica de condução em níveis periférico e central, como ocorre nas seguintes situações: neuralgia e meralgia parestésicas, *tabes dorsalis*, AVC, herpes-zóster, tumores cerebrais e radiculopatia lombossacral (prurido anal). Nestes casos, os fármacos com melhores resultados são os que agem no metabolismo do ácido gama-aminobutírico (GABA).

## **Pregabalina**

Anticonvulsivante também análogo do GABA, apresenta as mesmas indicações da gabapentina, porém, com efeito mais rápido, em 5 a 7 dias e efeitos colaterais menos intensos. Dose de 75 a 150 mg VO, 3 vezes/dia.

## **Gabapentina**

Anticonvulsivante análogo do GABA, ocasionalmente utilizado para dor e prurido de origem neuropática. Pode produzir sonolência, fadiga e tontura. Apresenta pouca interação medicamentosa e não deve ser interrompido de forma abrupta. Início de ação após 10 a 14 dias de uso. Dose de 400 a 600 mg VO, 3 vezes/dia.

### ■ **Fototerapia pela luz ultravioleta**

Indicada nos casos de pruridos intensos e/ou refratários a outros tratamentos, como pode ocorrer nas seguintes situações: atopia grave, eczemas crônicos, insuficiência renal crônica/hemodiálise, hepatopatias colestatias, linfomas, AIDS, entre outras. Geralmente, utiliza-se o UVB de banda estreita (*narrow band*) com espectro de 311 a 312 nanômetros, sem psoralênicos. Inicia-se com sessões 2 a 3 vezes/semana por até 3 meses ou melhora dos sintomas. A manutenção é feita com sessões 1 a 2 vezes por mês. Nas primeiras 2 semanas, o prurido pode piorar e a melhora só ocorre após o 1<sup>o</sup> mês de tratamento. Evita-se ultrapassar 160 aplicações, em média, pelo risco de predispor ao câncer cutâneo, principalmente carcinoma espinocelular e melanoma. A fototerapia

tem as seguintes propriedades: (1) anti-inflamatória/imunossupressora, por diminuir a produção das interleucinas pró-inflamatórias e a atividade dos linfócitos T; e (2) antiproliferativa, por diminuir a síntese de DNA e, portanto, a proliferação celular, bem como por induzir à apoptose (morte celular programada) dos queratinócitos (Capítulo 74, item *Fotodermatoses induzidas por substâncias químicas*).

## ▪ Terapia tópica

Hidratação, lubrificação e restauração da barreira cutânea são medidas primárias e coadjuvantes importantes, porque estes quadros geralmente são acompanhados por asteatose. Orientações, como evitar banhos quentes e prolongados, bem como o uso excessivo de sabonete, são fundamentais.

## **Capsaicina**

Neuropeptídeo natural derivado da pimenta vermelha (*chilli*) que depleta a substância P, o principal transmissor nociceptivo do sistema nervoso periférico para o central. Utiliza-se em creme – 0,025% e 0,075% ou loção – 0,025%, aplicando-se 3 a 4 vezes/dia. Nas primeiras aplicações, ocorre irritação da pele com sensação de queimação que desaparece com a continuidade do tratamento. Não é recomendado usar na face, deve-se ter cuidado com os olhos e lavar bem as mãos após cada aplicação. É indicada em pruridos localizados.

## **Tacrolimo**

Formulações em pomada a 0,03 e 0,1%.

## ▶ **Considerações finais**

O prurido é um sintoma dermatológico relevante e pode constituir urgência médica, tal o grau de desconforto, ou mesmo sofrimento, que pode ocasionar.

O prurido sempre deve ser avaliado quanto a sua natureza: dermatológico, sistêmico, neurogênico/neuropático, psicogênico/psiquiátrico ou misto.

O diagnóstico das etiologias deve ser pautado nas causas mais comuns e respeitar um roteiro de investigação, conforme sugerido no Quadro 9.8.

As terapêuticas empregadas visam tratar as possíveis etiologias e medidas sintomáticas que variam de acordo com cada situação exposta anteriormente.

## ▶ **Bibliografia**

Bernhard JD. Itch and pruritus: what are they, and how should itches be classified? *Dermatol Ther.* 2005 Jul-Aug;18(4):288-91.

Cohen AD, Masalha R, Medvedovsky E, Vardy, DA. Brachioradial pruritus: a symptom of neuropathy. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):825-8.

Cunha PR, Delfini Filho O. Prurido: ainda um desafio. *An Bras Dermatol.* 2012 Sep-Oct;87(5):735-41.

- Etter L, Myers SA. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):459-72.
- Heymann WR. Itch. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):705-6.
- Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jul;7(7):535-47.
- Marziniak M, Phan NQ, Raap U, Siepmann D *et al*. Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the result of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):756-62.
- Paek SC, Merritt DF, Mallory SB. Pruritus vulvae in prepubertal children. *J Am Acad Dermatol*. 2001 May;44(5):795-802.
- Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006 May;116(5):1174-86.
- Szepietowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol*. 1998 Apr;37(4):247-53.
- Walcyk PJ, Elpern DJ. Brachioradial pruritus: a tropical dermatopathy. *Br J Dermatol*. 1986 Aug;115(2):177-80.
- Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer JRAB. Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 2003 May; (213):5-32.
- Yosipovitch G, David M. The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol*. 1999 Dec;38(12):881-7.



# Prurigos

*Paulo R. Criado e Roberta F. J. Criado*

## ▶ Conceito

*Prurigo* é a denominação dada à ocorrência de lesões elementares dermatológicas, constituídas de pápulas acompanhadas de prurido. Em geral, estas lesões são resultantes de alterações ocorridas na pele após o prurido e um período de tempo de coçadura.

## ▶ Estrófulo (prurigo estrófulo, líquen urticado, urticária infantil)

É um quadro dermatológico peculiar da infância (1 a 6 anos), comum especialmente no primeiro e segundo anos de vida. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade à picada de insetos (pulgas, mosquitos, percevejos, piolhos de animais). A fonte de infestação está representada pelos animais caseiros (cães e gatos); no entanto, com certa frequência, o estrófulo pode ocorrer fora da rotina diária – depois de estadas em casas de campo, por exemplo. Em geral, essa hipersensibilidade desaparece na puberdade. Acomete mais crianças atópicas, e é visto com elevada frequência nos pacientes com AIDS. Em determinadas situações, simula um linfoma, sendo parte, portanto, do grupo dos pseudolinfomas (Capítulo 53, item *Pseudolinfomas cutâneas*).

O quadro clínico é caracterizado pelo surgimento abrupto de um número variado de urticas, de distribuição por vezes disseminada, sempre acompanhado de prurido, geralmente intenso. Muitas urticas são encimadas por diminutas vesículas e, em poucas horas, dão origem a papulovesículas, que são conhecidas como *seropápulas de Tomasoli*, as quais duram cerca de 1 semana, ao

contrário da seropápula da urticária, cujo desaparecimento ocorre em horas. Posteriormente, dessecam-se e originam pápulas recobertas por crostas. Quando o processo é mais intenso, forma-se bolha, que pode ser circundada por halo eritematoso, sendo mais comum nas extremidades (Figuras 10.1 e 10.2).



Figura 10.1 Prurigo estrófulo. Bolhas acompanhadas de grandes halos eritematosos. (Cortesia da Dra. Elisa Fontenelle.)



Figura 10.2 Prurigo estrófulo. (Cortesia da Dra. Elisa Fontenelle.)

As lesões localizam-se preferencialmente em áreas expostas. São extremamente pruriginosas, sobretudo à noite, o que leva à associação de escoriações, liquenificação e infecção secundária. Em um mesmo paciente, são verificadas pápulas em diversas fases evolutivas; não há adenopatias

(um dos elementos de diagnóstico diferencial com o *prurigo de Hebra*; Capítulo 14). A evolução é por surtos e é muito comum a infecção secundária, além de discromias residuais. O diagnóstico diferencial mais pertinente é com a escabiose, sendo esta última sugerida quando ocorre prurido familiar.

O principal elemento na abordagem desse quadro é a profilaxia da picada de inseto com o uso de repelentes, que podem ser físicos (mosquiteiros, telas, aparelhos eletrônicos) ou químicos (sistêmicos, tópicos e naturais ou ambientais).

O composto DEET (N,N-dietil-metatoluamida ou N,N-dietil-3-metilbenzamida) é empregado como repelente há mais de 5 décadas – como gel, aerossol, loção ou solução para lavagem de roupas – e em concentrações de 5 a 100% (a maior parte dos produtos comercializados apresenta menos de 40%). Embora seja considerado de baixa toxicidade, de acordo com o parecer técnico da Anvisa de 2006, o seu uso não é permitido em crianças menores de 2 anos de idade e em gestantes pelo risco de absorção sistêmica e desenvolvimento de efeitos adversos (urticária, dermatite de contato e encefalopatia). Nas crianças de 2 a 12 anos de idade, a concentração não deve ultrapassar 10%, com até 3 aplicações diárias. A icaridina ou picaridina (2-(2-hidroxi-1-piperidíno)acetato de 1-metilpropil), que teve seu uso aprovado nos EUA e no Brasil recentemente, parece ter eficácia semelhante à DEET e não apresentou efeitos colaterais significativos relacionados com sua aplicação. A permetrina (0,5 a 1%) deve ser aplicada no vestuário, em telas e em mosquiteiros e é um repelente e inseticida seguro, com alta taxa de proteção contra insetos.

Dos compostos ditos “naturais”, tais como gerânio, eucalipto, soja, citronela, andiroba, óleo de aipo e alho, apesar da baixa toxicidade e custo, nenhum demonstrou eficácia e duração semelhantes às da DEET.

A vitamina B<sub>1</sub>, por via oral, não deve ser indicada, pois, para que se promova a proteção sistêmica pelo odor que o suor exala, são necessárias doses muito elevadas do produto e com risco de intoxicação.

O tratamento básico do prurigo estrófulo consiste na dessensibilização por meio de vacina mista de insetos (oral ou hipodérmica), que deve conter *Dermatophagoides pteronyssinus*, um acarino. Loções antipruriginosas (mentol a 0,1% e fenol a 0,2%), anti-histamínicos orais e cremes ou pomadas de corticoides (massageando as lesões) exercem uma boa terapêutica sintomática.

## ► Prurigo simples do adulto

Dermatose encontrada em adolescentes e adultos de maneira similar ao estrófulo na infância. Trata-se de hipersensibilidade a causas variadas: picadas de inseto, exposição solar, gravidez, focos infecciosos e parasitários. Quando persistente, exige a investigação de doenças sistêmicas como diabetes melito, nefropatias, hepatopatias, linfomas e malignidades viscerais, infecção pelo

HTLV-1 e 2.

O quadro clínico é composto por lesões seropapulosas e eritematourticadas que surgem em surtos, simétricas, em especial na face extensora das extremidades, com prurido intenso. Quando ocorre no verão, é denominado *prurido estival*, que se associa, em geral, a lesões eczematosas. Outra variante é a que surge entre o terceiro e quarto mês de gestação e desaparece após o parto, denominado *prurido gravídico*. No diagnóstico diferencial, deve ser excluída a dermatite herpetiforme.

O tratamento deve ser fundamentado na etiologia encontrada para o prurido simples: picadas de inseto, medicamentos ou doenças internas; alívio pode ser obtido com cremes de corticosteroides e anti-histamínicos orais de primeira geração.

## ► Prurigo nodular de Hyde

Hyde foi quem descreveu a ocorrência de nódulos pruriginosos na superfície extensora das extremidades inferiores em uma mulher de meia-idade e denominou esta condição de *prurigo nodular* (PN). Desde então, são observados quadros similares em homens e crianças. Os doentes com prurigo nodular podem ser classificados em 2 grupos: aqueles com atopia e os sem atopia. No contexto dos atópicos o PN surge em idade tenra e é acompanhado por hipersensibilidade cutânea a vários alérgenos ambientais.

A etiologia é desconhecida, debatendo-se ainda se o PN constitui uma doença cutânea primária ou se, na verdade, é expressão de uma reação patológica secundária ao prurido e coçadura provocados por uma causa primária separada.

A manifestação clássica de prurigo nodular é formada por pápulas e nódulos pruriginosos, com superfície ceratósica, podendo ser desde algumas poucas lesões a centenas, com tamanho variando de milímetros até aproximadamente 2 cm. As lesões tendem a ser distribuídas simetricamente, com predileção pela superfície extensora dos membros, podendo, no entanto, envolver o tronco, sendo a face e as palmas raramente envolvidas. Arranjos lineares das lesões não são incomuns e frequentemente se observam crostas, escoriações e hiperpigmentação ou hipopigmentação pós-inflamatória (Figura 10.3). Em geral, a pele entre as lesões é normal, podendo haver xerose e liquenificação. Uma variedade de condições sistêmicas tem sido relatada associada ao PN (Quadro 10.1).

### Quadro 10.1

Desordens relatadas em associação ao prurigo nodular.

Causas focais de prurido

Picadas de insetos

Estase venosa

Foliculite e eczema numular

Doenças psicossociais

Hipertireoidismo

Condições hematológicas

Anemia ferropriva

Policitemia vera

Linfoma

Leucemia

Insuficiência renal crônica

Distúrbios gastrintestinais

Doença celíaca

Malignidade gástrica

Doença biliar obstrutiva

Deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina

Doenças infecciosas

HIV

Micobacteriose

Infecção pelo vírus da hepatite B

Infecção pelo vírus da hepatite C

Adaptado de Lee e Shumack (2008).



Figura 10.3 Prurigo nodular de Hyde. (Cortesia da Dra. Luciana Silveira.)

Histopatologicamente o PN é caracterizado por acentuada hiperqueratose, com parakeratose focal frequente e marcada acantose irregular de proporções pseudoepiteliomatosas. As alterações características neurais na derme são constituídas de hipertrofia e proliferação dos nervos dérmicos. Alguns o consideram parte de um espectro que inclui no outro extremo o líquen simples crônico, devido à ocorrência de prurido, escoriações eventuais e características histopatológicas semelhantes, o que tornaria não obrigatória a hiperplasia das fibras nervosas na patologia.

O tratamento é centrado desde medidas gerais, tais como corte das unhas e uso de luvas para conter a escoriação, boa hidratação cutânea, uma vez que a xerose acentua o prurido. As medidas terapêuticas tópicas e sistêmicas empregadas no PN são listadas no Quadro 10.2.

### Quadro 10.2

Opções terapêuticas no prurigo nodular.

Agente de primeira linha

Mentol a 1% tópico

Corticosteroides em pomada

Infiltração intralesional de corticosteroides

Anti-histamínicos de primeira geração via oral

Doxepina VO 10 a 75 mg/dia

Agentes de segunda linha

Ultravioleta B (narrow band) e PUVA (psoraleno oral + ultravioleta A)

Crioterapia pelo nitrogênio líquido

Calcipotriol em pomada (vitamina D3) em associação a betametasona pomada

Capsaicina tópica entre 0,025 e 0,05%

Agentes de terceira linha

Ciclosporina A VO 3,5 a 4,0 mg/kg/dia durante 24 a 36 semanas

Talidomida VO 100 a 200 mg/dia (agente teratogênico; não deve ser dado a mulheres em idade fértil)

Naltrexona VO 50 mg/dia

VO = via oral.

## ► Prurigo subagudo como variante do penfigoide bolhoso

O *prurigo subagudo variante do penfigoide bolhoso* (PB) clinicamente lembra o *prurigo subagudo*, uma variante de prurigo que é caracterizada por pápulas escoriadas, intensamente pruriginosas, sobre o dorso superior e porção extensora das extremidades. Em contraste, nos pacientes com a *variante tipo prurigo nodular do PB*, as lesões são maiores e nodulares. No tipo variante prurigo subagudo do PB, as lesões bolhosas geralmente estão ausentes. Contudo, em alguns pacientes com essa variante, podem surgir vesículas ou bolhas depois de vários meses de um estágio apenas papuloso.

Histopatologicamente, os pacientes com a variante do tipo prurigo subagudo do PB apresentam alterações de uma dermatite crônica; no entanto, a imunofluorescência indireta perilesional

demonstra depósito linear de C<sub>3</sub> ou IgG ou IgM ao longo da zona da membrana basal. Não é incomum que, na fase prodrômica do PB, os pacientes apresentem lesões papulosas, tipo prurigo, ou eczematosas, urticariformes ou eritematosas, que podem durar de poucas semanas a vários meses.

## ► Bibliografia

- Accioly-Filho JW, Nogueira A, Ramos-e-Silva M. Prurigo nodularis of Hyde: an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Mar;14(2):75-82.
- Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Feb;44(2):159-82.
- Campagnolo AO, Sabatovich OD, Azulay MM, Carneiro SCS, Azulay RD. Colchicina em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1989;64:329-33.
- Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho CD'A. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol*. 2010 Mar-Apr;85(2):195-210.
- Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Landmam G. Penfigóide bolhoso: manifestação incomum como prurigo escoriado/Bullous pemphigoid: an atypical presentation "excoriated prurito-like". *Rev Bras Clin Ter*. 2001;27(6):252-5.
- Lee MB, Shumack S. Prurigo nodularis: a review. *Australas J Dermatol*. 2005 Nov;46(4):211-18.
- Ribas J, Carreño AM. Avaliação do uso de repelentes contra picada de mosquitos em militares na Bacia Amazônica. *An Bras Dermatol*. 2010 Jan-Fev;85(1):33-8.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções pápulo-pruriginosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, editores. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1998.
- Schimidt CW. Oustmarting olfaction: the next generation of mosquito repellents. *Environ Health Perspect*. 2005 Jul;113(7):A468-71.
- Schmidt E, Sitaru C, Schubert B, Wesselmann U, Kromminga A, Bröcker EB, Zillikens D. Subacute prurigo variant of bullous pemphigoid: autoantibodies show the same specificity compared with classic bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):133-6.

## Parte 4 ■ Discromias

- 11 ■ Acromias e Hipocromias, 124
- 12 ■ Hiperchromias, 134



## Acromias e Hipocromias

*Felipe Aguinaga, Robertha Carvalho de Nakamura e Luna Azulay-Abulafia*

*Discromia* é um termo genérico que engloba toda e qualquer alteração da cor da pele. Na maioria das vezes, o processo relaciona-se com a quantidade de melanina. Outros pigmentos *endógenos* (bilirrubina, alcaptona, derivados hemoglobínicos) e *exógenos* (cloroquina, tetraciclina, clofazimina, ouro e outros) produzem discromias as quais podem ser *localizadas* ou *generalizadas*; *congênitas*, *hereditárias* ou *adquiridas* pelos mais diversos mecanismos.

Para fins didáticos, as discromias podem ser divididas em: *acromias* ou *hipocromias* (ausência ou diminuição de melanina), *hipercromias* (excesso de melanina), *leucomelanodermias* (associação das duas anteriores) e *discromias por outros pigmentos*.

É frequente ocorrerem, após processos inflamatórios, discromias residuais que podem ser hiper-crômicas, hipocrômicas ou, raramente, acrômicas; essas últimas raramente podem representar um fenômeno de Köebner, e desse modo seriam as primeiras manifestações de vitiligo latente. As hiper-crômicas tendem a ser mais intensas e duradouras em pacientes com fototipos mais elevados, constituindo as denominadas *hipercromias pós-inflamatórias*.

A coloração azulada de algumas lesões é causada pelo acúmulo de melanócitos na derme média/profunda, decorrente de um fenômeno óptico (*efeito Tyndall*); ocorre no nevo azul, no nevo de Ota, na mancha mongólica etc. A tonalidade violácea que ocorre no líquen plano e no eritema fixo seria possivelmente decorrente da ruptura da camada basal com queda de pigmento melânico na derme papilar associada aos melanófagos.

As *acromias* e *hipocromias* podem ser hereditárias, congênitas ou adquiridas. O nevo acrômico

é de natureza congênita, já o albinismo e as síndromes de Chédiak-Higashi, Klein-Waardenburg e Gross-McKusick-Been são exemplos de condições de transmissão genética (hereditárias); entre as adquiridas, podem ser citados o vitiligo, as acromias infecciosas (hanseníase, pinta, lues) e as residuais pós-inflamatórias. Neste capítulo, serão abordadas as acromias e hipocromias; no Capítulo 12, as hiperacromias e discromias.

## ▶ Albinismo

Grupo de doenças genéticas cuja anormalidade está na síntese de melanina com melanócitos estrutural e quantitativamente normais.

Quando há alteração da síntese de melanina envolvendo os melanócitos da pele, dos cabelos e dos olhos é denominado albinismo oculocutâneo (AOC). Quando a alteração envolve apenas o pigmento da retina dos olhos, recebe o nome de albinismo ocular (AO). Menos frequentemente, pode haver hipopigmentação cutânea sem acometimento ocular.

Ao envolver os olhos, além das alterações do pigmento, podem ocorrer alterações estruturais e fisiológicas e, eventualmente, do nervo óptico, que incluem: pigmentação da íris e retina, hipoplasia da fóvea, nistagmo, estrabismo, alterações de fibras ópticas do quiasma óptico e diminuição da acuidade visual. Os pacientes com albinismo são suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de pele por falta da proteção da melanina.

O albinismo pode ser descrito como *completo*, que é universal, no qual a doença revela-se logo após o parto com coloração da pele rosa-clara, pelos brancos, posterior fotossensibilidade e alterações oculares. O albinismo *incompleto* é uma variante, na qual a pele está pouco pigmentada, os cabelos são claros e as alterações oftalmológicas são menos frequentes, embora persista a transparência da íris (*diafanía*). O albinismo *parcial* caracteriza-se por lesões hipopigmentadas, geralmente múltiplas, localizadas ao longo da linha média do corpo, desde o nascimento; é importante o diagnóstico diferencial com o vitiligo.

A classificação mais definitiva do albinismo baseia-se no defeito do *locus* genético.

### ■ Albinismo oculocutâneo

O AOC é o distúrbio de pigmentação generalizada mais comum, com frequência estimada de 1:20.000 habitantes (Figura 11.1). Pode ser classificado em AOC1, AOC2, AOC3 e AOC4, como descrito a seguir.



Figura 11.1 Albinismo oculocutâneo – queimaduras decorrentes de exposição solar e evidente fotofobia.

## AOC1

A alteração da mutação no gene da tirosinase divide-se em:

- AOC1A: forma mais grave, com ausência da atividade da tirosinase (tirosinase negativa), resultante da mutação do gene TYR, e completa ausência de melanina na pele, cabelos brancos, pupilas vermelhas e, conseqüentemente, diminuição da acuidade visual
- AOC1B: ocorre redução da atividade da tirosinase (enzima parcialmente ativa), mas não ausência. Ao nascimento, os pacientes acometidos são indistinguíveis da variante AOC1A, mas nos primeiros anos de vida, desenvolvem uma pigmentação amarelada nos cabelos e, então, seguem acumulando pigmento na pele, nos cabelos e nos olhos, com a idade. É também chamado de “albinismo amarelo mutante”. Há uma variante sensível à temperatura, que resulta de mutações no gene da tirosinase, que produz uma enzima com atividade limitada quando a 35°C, não havendo atividade dessa enzima acima dessa temperatura. Na puberdade, há desenvolvimento de pelos escuros em regiões acrais.

## AOC2

Enzima tirosinase é positiva e a alteração está na mutação no *locus* do gene P, proteína de transporte presente na membrana do melanossomo. Os pacientes são claros, com pigmentação perto do normal, que aumenta com a idade, e acuidade visual diminuída, que melhora entre a infância e a adolescência.

## AOC3

Causada por mutação na proteína 1 associada à tirosinase – TRP1, localizada no cromossomo 9. É descrita apenas em pacientes negros e caracterizada por pelos castanho-claros, pele morena clara, íris azul ou marrom, nistagmo e acuidade visual diminuída.

## AOC4

Causada por mutação no gene MATP, que está envolvido no processamento e transporte de proteínas do melanossomo. Tem fenótipo similar a variante AOC2. É uma das formas mais comuns de albinismo no Japão, e é rara em caucasianos.

### ▪ Albinismo ocular

O AO também apresenta quatro formas clínicas. Na mais frequente, a alteração está ligada ao cromossomo X. As mulheres afetadas podem ser detectadas clinicamente em função das alterações características do pigmento ocular com aspecto de salpico de lama, pigmento punctato da retina em uma íris translúcida; a pele pode ser mais clara do que deveria; pode haver nistagmo e redução da acuidade visual. Os homens afetados apresentam pele normal e pigmento nos pelos. A íris apresenta-se azul ou marrom e todas as mudanças do sistema óptico do albinismo estão presentes. Os melanócitos são normais e há macromelanossomos na pele, tornando a biopsia necessária para o diagnóstico correto. As outras três formas estão associadas à surdez e podem ser transmitidas de forma autossômica dominante ou recessiva ou ligada ao X.

### ▪ Síndromes relacionadas com o albinismo

Algumas síndromes estão relacionadas com o albinismo: a síndrome de Hermansky-Pudlak e a síndrome de Chédiak-Higashi, ambas decorrentes de distúrbios na formação dos melanossomos; a síndrome de Griscelli, causada por um defeito no transporte dos melanossomos.

#### **Síndrome de Hermansky-Pudlak**

É caracterizada por AOC e alteração das plaquetas. Ocorre pseudo-hemofilia (angio-hemofilia), com episódios hemorrágicos incluindo epistaxe, hemoptise, sangramento gengival e pós-parto. Pode evoluir com fibrose pulmonar e conseqüente diminuição da função pulmonar. Colite granulomatosa pode estar presente, com sintomas de diarreia sanguinolenta e dor abdominal. A morte sobrevém por doença pulmonar, por hemorragia ou por colite.

#### **Síndrome de Chédiak-Higashi**

É caracterizada por AOC discreto, cabelos prateados ou com brilho metálico, nistagmo, fotofobia e infecções bacterianas repetidas. A alteração básica é a presença de grânulos citoplasmáticos grandes nas células produtoras de grânulos, inclusive neutrófilos, e que são de importância diagnóstica. Em geral, ocorre morte ainda na infância, por infecção ou por síndrome linfoproliferativa com infecção de vários órgãos, resultando em hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A morte ocorre por infecção ou linfoma. É indicado transplante de medula óssea (Capítulo 64).

## ***Síndrome de Griscelli***

Distúrbio de AOC com alteração pigmentar variável, cabelos prata-metálicos, infecções piogênicas frequentes, neutropenia e trombocitopenia. Há hipogamaglobulinemia e alteração da imunidade mediada por células. São observadas alterações neurológicas progressivas. Histologicamente, os melanócitos são hiperpigmentados por acúmulo de melanossomos. Os cabelos apresentam grandes acúmulos de pigmento, diferentemente do que ocorre na síndrome de Chédiak-Higashi, em que o acúmulo é discreto. O tratamento para alguns desses pacientes é o transplante de medula óssea.

## ***Outras síndromes com alteração da cor da pele e mecanismo patogênico não definido***

### **Albinoidismo**

Trata-se de um tipo de alteração pigmentar da pele em que não ocorre acromia tão intensa como no AOC. Os olhos, em geral, são normais, mas pode haver fotofobia. A produção de melanina é defeituosa, mas não está claro qual é o mecanismo. Ocorre em algumas poucas famílias, com provável transmissão autossômica dominante.

### **Síndrome de Cross-McKusick-Breen**

Também é conhecida como síndrome de Cross ou síndrome oculocerebral com hipopigmentação da pele. Provavelmente não está relacionada com o albinismo pelas características associadas de retardo no desenvolvimento neuropsicomotor e espasticidade. A pele é branca, os cabelos são amarelos, os olhos são pequenos, com córneas turvas e nistagmos espasmódicos. Os pacientes também apresentam fibromatose gengival.

### **▪ Diagnóstico**

É feito ao exame clínico (alterações oculares e/ou cutâneas) e com história familiar. Avaliações laboratoriais hematológicas e histopatológicas são necessárias para identificar síndromes raras.

### **▪ Tratamento**

A orientação terapêutica primordial é evitar ao máximo a exposição solar, inclusive com mudanças de hábitos de vida, por exemplo, trabalho noturno. Deve-se fazer uso de bloqueador

solar, chapéu e roupas de manga comprida para evitar câncer cutâneo (Figura 11.2). Os casos com alterações oculares devem ser encaminhados ao oftalmologista para exames anuais durante toda a vida. Deve-se fazer uso de óculos escuros para evitar catarata precoce. Em alguns casos de síndromes como as de Chédiak-Higashi e de Griscelli está indicado o transplante de medula óssea.



Figura 11.2 Albinismo – carcinoma basocelular.

## ► Piebaldismo

É uma leucodermia congênita de caráter hereditário autossômico dominante, diagnosticada clinicamente. É causada por mutações no gene c-KIT ou no gene SLUG, envolvidos no desenvolvimento do melanoblasto. Não existem melanócitos nas áreas afetadas. A lesão característica é a mancha acrômica em forma triangular envolvendo a fronte e uma mecha de cabelo próxima a ela, incluindo os cílios (Figura 11.3). Outro aspecto de interesse são as máculas hiperacrômicas dentro das lesões acrômicas e em pele normal. Pode acometer também tórax, abdome e extremidades (Figura 11.4). O dorso não é comprometido pelas lesões acrômicas. Olhos e ouvidos raramente são afetados. O tratamento pode ser feito com transplante de melanócitos, nos casos circunscritos. É necessária orientação com relação à fotoproteção.



Figura 11.3 Poliose e mácula acrômica em paciente com piebaldismo.



Figura 11.4 Piebaldismo.

## ▶ Poliose

É a presença localizada de cabelos brancos, enquanto a *canície* é generalizada.

## ▶ Síndrome de Waardenburg

*André R. Adriano*

### ■ Conceito



A síndrome de Waardenburg (SW) é uma genodermatose incomum, de apresentação clínica heterogênea, em que há defeito de estruturas derivadas da crista neural. Para evitar confusão, deve-se compreender que o piebaldismo não é característico da SW, entretanto a poliose é comum nas duas desordens. Portanto, apesar de fenotipicamente semelhantes, são consideradas entidades distintas.

## ▪ Epidemiologia

Afeta aproximadamente um em cada 42.000 nascidos vivos sem predileção por raça ou sexo.

## ▪ Etiopatogenia

Na maioria dos casos, a SW parece ser uma anomalia genética de transmissão autossômica dominante, cuja penetrância e expressividade variam consideravelmente, entretanto o tipo IV pode ser uma condição autossômica recessiva ou dominante. Estima-se que 25% dos casos representem uma mutação nova.

Há alterações na sobrevivência, proliferação, migração e/ou diferenciação de precursores de melanócitos destinados à orelha interna (na qual os melanócitos são fundamentais para a capacidade auditiva), íris e pele. A SW é responsável por aproximadamente 3% dos casos de surdez congênita.

São reconhecidas até o presente, mutações em seis genes diferentes, todos necessários ao desenvolvimento normal dos melanócitos.

## ▪ Clínica

As manifestações clínicas mais frequentes são: deslocamento lateral dos cantos internos dos olhos (distopia *canthorum*), hiperplasia da porção medial dos supercílios (*sinofris*), base nasal proeminente e alargada, alterações na pigmentação da íris (heterocromia) e da pele, surdez neurossensorial congênita uni ou bilateral, mecha branca frontal e encanecimento precoce (Figura 11.5).



Figura 11.5 Síndrome de Waardenburg. Observe mácula hipocrômica na região frontal, poliose, sinofris, heterocromia de íris, lábio superior em arco de Cupido e extremidade do nariz arredondada.

São manifestações pouco frequentes: hipoplasia da asa do nariz, extremidade do nariz arredondada, lábios cheios com nítido “arco de Cupido” no lábio superior, fenda labial e palatina, malformação cardíaca (comunicação interventricular), malformações dos membros, aganglionose de Hirschsprung.

A SW é classificada em quatro tipos:

- tipo I: distopia cantórica (deslocamento lateral do canto interno do olho) combinado com distopia dos pontos lacrimais e blefarofimose, base nasal proeminente e alargada, hipoplasia dos ossos nasais e maxila encurtada, sinofris e alterações cutâneas pigmentares; o defeito localiza-se no gene PAX 3 no cromossomo 2q35
- tipo II: surdez (77%) e heterocromia de íris (47%), mas não distopia cantórica. Mutações no gene MITF, cromossomo 3
- tipo III (Klein-Waardenburg): semelhante ao tipo I, porém com comprometimento neurológico e malformações musculoesqueléticas, principalmente das extremidades. Também implicado ao gene PAX3
- tipo IV (Shah-Waardenburg ou Waardeenburg-Hirschsprung): encontra-se a associação da SW tipo 2 com o megacólon agangliônico congênito e a hipopigmentação é mais extensa. Distúrbio

no gene SOX102.

## ▪ Diagnóstico

Geralmente é estabelecido por três ou mais das características clássicas. A SW adquire interesse especial por sua frequência e características de herança, podendo manifestar-se com quadro fenotípico variável. A biologia molecular tem facilitado a localização do erro genético responsável por sua origem, ajudando no aconselhamento e no acompanhamento prognóstico dos portadores da doença.

## ▪ Diagnóstico diferencial

Deve ser feito principalmente com o piebaldismo associado à surdez (*síndrome de Woolf*). Além de piebaldismo, albinismo, vitiligo, síndrome de Teitz (hipopigmentação generalizada associada à surdez congênita) e AO associado à surdez neurossensorial.

## ▪ Tratamento

Nenhum é efetivamente possível. Pode ocorrer repigmentação espontânea e contração das máculas hipo/acrômicas. Com relação à parte estética, grande queixa dos pacientes, aconselha-se acompanhamento oftalmológico para avaliar uso de lentes de contato coloridas e também orientações quanto a tingir cabelos e ao uso de maquiagens corretivas.

## ▶ Síndrome de Tietz

Trata-se de distúrbio autossômico dominante caracterizado por hipomelanose generalizada associada a surdo-mudez. Tais pacientes não apresentam fotofobia ou nistagmo; as sobrancelhas estão ausentes. Em alguns pacientes com síndrome de Tietz foi identificada mutação no gene da síndrome de Waardenburg, aproximando ambas as síndromes.

## ▶ Nevo acrômico

Caracteriza-se por manchas acrômicas, congênitas, de tamanho variável e de bordas irregulares; a resposta à histamina ou ao atrito provoca eritema. O diagnóstico diferencial deve ser feito com *nevo anêmico*, que se dá por constrição vascular e não por alteração pigmentar de origem melânica; neste caso, a prova de histamina e a fricção não produzem eritema.

## ▶ Hipomelanose de Ito

Antigamente denominada equivocadamente de incontinência pigmentar acrômica, por sua semelhança com os aspectos tardios desta. Na hipomelanose de Ito não há queda de pigmento (incontinência pigmentar). Há redução no número de melanossomos e melanócitos com dendritos curtos. Caracteriza-se por manchas acrômicas, irregulares ou em disposição bizarra, seguindo as

linhas de Blaschko e acometendo pelo menos um segmento do corpo. A hipomelanose de Ito é observada ao nascimento ou surge na primeira infância, sem qualquer precessão inflamatória. Histologicamente, caracteriza-se por diminuição da melanina na camada basal, bem como, em alguns casos, por diminuição dos melanócitos. Anormalidades congênitas extracutâneas são encontradas em cerca de 70% dos casos. As mais frequentes são retardo mental, epilepsia, alterações oculares, dentais, dos cabelos e do sistema musculoesquelético. É uma forma de mosaicismo genético, e diversas alterações cromossômicas podem estar envolvidas.

## ▶ Vítigo

### ▪ Conceito

É uma dermatose caracterizada por manchas acromicas, em geral bilaterais e simétricas, de etiologia desconhecida.

### ▪ Epidemiologia

Ocorre em qualquer idade, porém é mais frequente na 2<sup>a</sup> década de vida; em torno de 25% dos pacientes têm menos de 10 anos e a doença surge em aproximadamente 95% dos casos antes dos 40 anos. Sua frequência é de 1% na população; não tem preferência por sexo e raça. É relativamente comum o comprometimento familiar (20%). Embora capaz de causar prejuízo apenas estético, muitas vezes desencadeia distúrbios psicossociais de grande importância.

### ▪ Etiopatogenia

As manchas decorrem da diminuição ou inexistência de melanócitos. Quatro teorias procuram explicar a destruição dos melanócitos: (a) *neurogênica*, segundo a qual fatores neuroquímicos, como o neuropeptídeo Y, a norepinefrina e a acetilcolina, inibem a melanogênese e têm efeito tóxico sobre os melanócitos – a disposição metamérica de alguns casos fala a favor dessa hipótese; (b) *autoimune*, segundo a qual haveria destruição dos melanócitos por mecanismo imunológico – a frequente associação de vitiligo com doenças autoimunes e a presença no soro de autoanticorpos contra vários órgãos servem de base a essa teoria; (c) *autodestruição* dos melanócitos por substâncias envolvidas na formação da melanina (quinonas, fenóis e outras), em indivíduos geneticamente suscetíveis; (d) *estresse oxidativo*, em função da atividade reduzida de catalase na epiderme e do acúmulo de espécies reativas de oxigênio.

Apesar de a maioria dos casos serem esporádicos, há história familiar em 20% dos casos. Acredita-se que o vitiligo seja herdado de forma não Mendeliana, multifatorial e poligênica, com penetrância incompleta, e diversos genes já foram associados. Parece haver alguns HLA de suscetibilidade, especialmente nos casos familiares, como o HLAs-A2, -DR4, -DR7 e -DQB1\*0303.

### ▪ Clínica

Inicialmente, as lesões são hipocrômicas; em algumas lesões recentes, pode ocorrer uma borda discretamente eritematosa; em seguida, instala-se a mancha acrômica com borda, em geral, hiperacrômica (*vitiligo tricrômico*). O crescimento da mancha é centrífugo, como se houvesse uma fuga do pigmento para a periferia e, por isso as lesões costumam ser ovaladas. Há localizações preferenciais: face, punhos, dorso dos dígitos, genitália, dobras naturais da pele, regiões periorificiais e eminências ósseas (cotovelos, maléolos); simetria é a regra (Figuras 11.6 a 11.10). O fenômeno de Koebner ocorre em 30 a 60% dos casos (Figura 5.45).



Figura 11.6 Vitiligo acral. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 11.7 Vitiligo. Observe poliose e acometimento mucoso. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-



Figura 11.8 Vitiligo no couro cabeludo.



Figura 11.9 Vitiligo na região genital. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 11.10 Vitiligo nos membros superiores – observe a simetria das lesões. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

É dividido em duas formas principais: *segmentar* ou *não segmentar*. As formas *não segmentares* são: *vulgar* (múltiplas lesões, simétricas, generalizada, mucosas podem estar envolvidas), *universal* (despigmentação quase completa frequentemente associada à síndrome de poliendocrinopatia) e *acrofacial/acral* (periorifical e ponta dos dedos). Na forma *segmentar*, as lesões tendem a acometer apenas um segmento do corpo e respeitam a linha média. A progressão inicial costuma ser mais rápida e é comum o envolvimento precoce dos pelos, mas as lesões tendem a ser mais estáveis uma vez estabelecidas. Há ainda o vitiligo focal (apenas uma lesão em um único local da pele ou uma única mucosa afetada), que pode se manter estável ou evoluir para as formas segmentar ou não segmentar. A variante em confete, ou *ponctué*, é uma apresentação bastante rara. A luz de Wood detecta manchas em formação, sendo muito útil, sobretudo, em caucasianos (Figura 11.11). Pode haver comprometimento focal dos cabelos (poliose) e ocorrer anormalidades oculares, em geral sem queixas de alteração da visão, por anormalidades no pigmento da retina, assim como na orelha interna e na meningite asséptica (destruição dos melanócitos da leptomeninge).

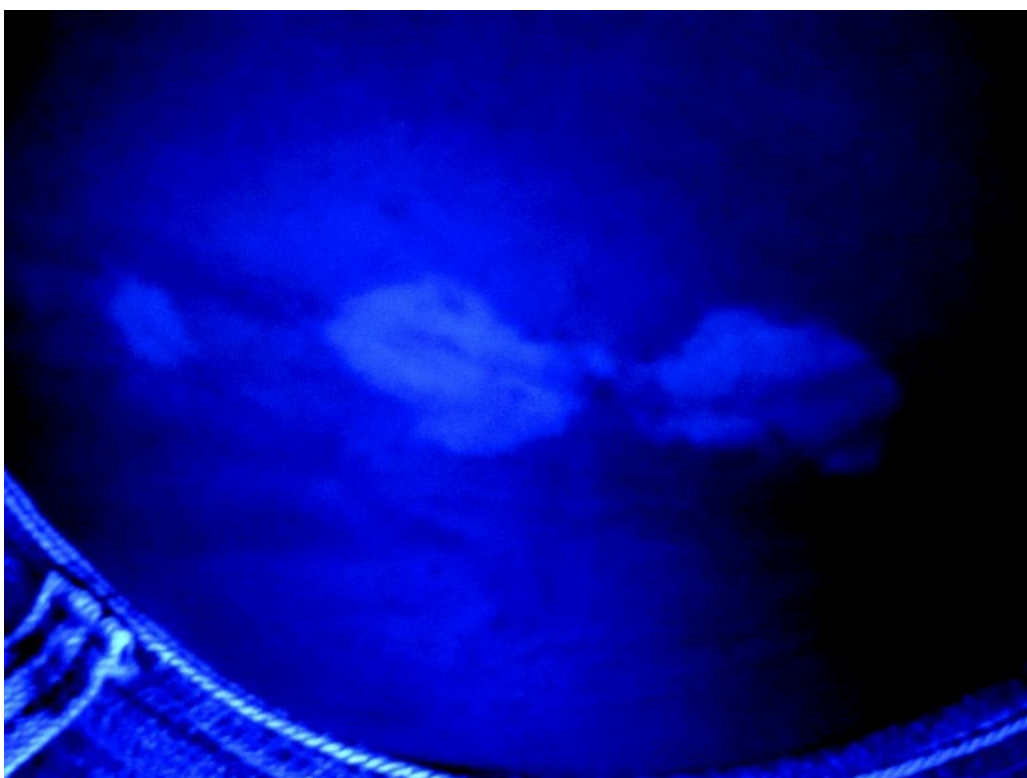


Figura 11.11 Vitiligo. A luz de Wood possibilita melhor avaliação da extensão das lesões. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

É relatada a associação com outras doenças autoimunes, incluindo diabetes, anemia perniciosa e doença tireoidiana, sendo esta a mais comum, especialmente o hipotireoidismo, podendo ocorrer em até 18% dos pacientes, especialmente naqueles com vitiligo generalizado e componente familiar.

A destruição dos melanócitos meningeos pode provocar meningite asséptica (*síndrome de Harada*). Na *síndrome de Vogt-Koyanagi* ocorrem vitiligo, uveíte, disacusia, alopecia areata e meningite asséptica. Na *síndrome de Alezandrini* são encontrados vitiligo facial, poliose, surdez



e degeneração do epitélio pigmentar da retina.

## ▪ **Histopatologia**

Inicialmente ocorre diminuição progressiva, seguida, na maioria das vezes, por ausência de melanócitos; por vezes se verifica infiltração de histiócitos e linfócitos na derme papilar. A vacuolização da epiderme e o espessamento da membrana basal podem levar a dificuldades diagnósticas quando se tenta estabelecer o diagnóstico diferencial com lúpus vitiligoide. As células de Langerhans geralmente estão alteradas quer seja quantitativamente quer seja funcionalmente.

## ▪ **Tratamento**

O objetivo do tratamento inclui a estabilização da doença e a repigmentação. O vitiligo pode ser classificado de acordo com a extensão da superfície corporal acometida: menos do que 10%, de 10 a 25%, de 25 a 50% e mais do que 50%. A doença deve ser considerada estável ou em progressão, o que também define a estratégia para o tratamento. Outro fator na definição da terapêutica é a idade; sabidamente, o vitiligo repigmenta melhor nas crianças.

Os *corticosteroides* podem ser usados topicamente, variando a sua potência, com melhor resultado na face e no pescoço. Corticoide de alta potência pode ser usado por 1 a 2 meses, com o cuidado para surpreender os efeitos colaterais, como atrofia da pele, estrias, telangiectasia, hirsutismo e erupção acneiforme. Quando o vitiligo está progredindo rapidamente, usa-se a corticoterapia sistêmica por via oral ou intramuscular; no caso de crianças, pode ser usada prednisona 5 a 10 mg/dia durante 2 a 3 semanas e, em adultos, 40 a 60 mg, com retirada gradual; para adultos, pode ser usada uma série de três injeções de triancinolona acetonida, 40 mg a cada 4 ou 6 semanas.

Os *inibidores da calcineurina* apresentam atividade imunomoduladora, sem os efeitos colaterais dos corticoides tópicos. São eles, o tacrolimo em unguento a 0,03% ou 0,1% e o pimecrolimo em creme a 1%, usados 2 vezes/dia. Quando se usa tacrolimo para as crianças, prefere-se a concentração de 0,03%; cujos resultados são ótimos nas áreas com pânículo adiposo desenvolvido.

Os *análogos da vitamina D3*, como o calcipotriol, têm ação imunomoduladora e estimulam a melanogênese. Quando usados em monoterapia são menos eficazes que os corticoides tópicos, mas quando usados em combinação (p. ex., com betametasona), as taxas de repigmentação aumentam e o tempo para início de resposta diminui.

Dependendo da adesão e da compreensão do paciente, pode ser feito o tratamento com solução ou creme de oxoraleno até 0,1%, para uso tópico e exposição solar subsequente, meia hora após a aplicação da fórmula, principalmente no horário de predomínio de raios ultravioleta A (UVA).

A *fototerapia* com UVA ou UVB promove a migração e proliferação de melanócitos e a

melanogênese, além de inibir a autoimunidade. A fototerapia com UVB *narrow band* (311 nm), 3 vezes/semana, ganhou importância na última década, e é considerada mais efetiva que a PUVA-terapia, além de ser mais fácil, por não requerer proteção ocular após a sessão de tratamento, nem ter o inconveniente de eventuais efeitos colaterais do uso do oxsoraleno sistêmico (náuseas, cefaleia). Quando o paciente não responder ao UVB de 311 nm, ele pode ser, então, encaminhado à PUVA-terapia (Figura 11.12 e Capítulo 75).

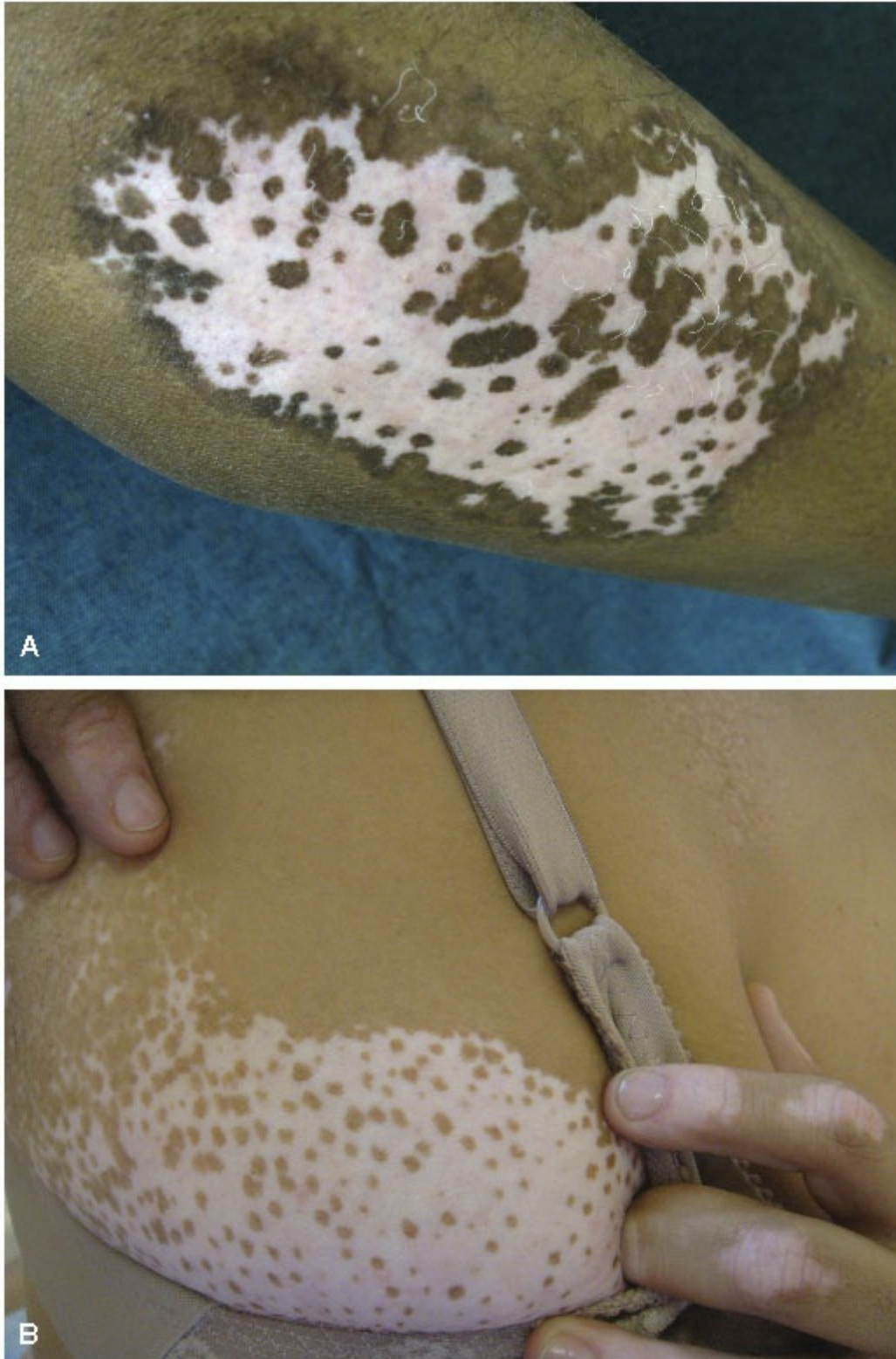


Figura 11.12 Vitiligo. Pacientes em tratamento com fototerapia. A. Ilhotas de repigmentação. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.) B. Observe a ausência de resposta nas lesões dos quirodáctilos. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

O uso do *laser* de 308 nm (*excimer laser*) tem a vantagem de ser dirigido a uma lesão individualizada; assim, reduz a exposição ao UV. Pode ser usado em monoterapia ou em combinação com outras modalidades terapêuticas. Recentemente também foi descrito o uso do *laser* de hélio-neon.

O uso de *antioxidantes orais* (como a vitamina C, vitamina E e o *Polypodium leucotomos*) ou *tópicos* (catalase, superóxido desmutase) parece conferir benefício, quando associado a outras modalidades terapêuticas.

A modalidade cirúrgica é interessante nos casos de vitiligo segmentar ou estável e cujas lesões são pouco numerosas e de pequenas ou médias dimensões. Dentre as técnicas cirúrgicas, estão disponíveis minienxertos autólogos utilizando *punch* ou bolhas por sucção ou induzidas por crioterapia (Figura 11.13). O transplante de células epidérmicas obtidas em cultura tem sido empregado e tem as mesmas indicações dos demais métodos cirúrgicos.



Figura 11.13 Vitiligo. A. Paciente submetida a transplante de melanócitos pela técnica de bolha por sucção. B. Com 40 dias. C. Pós-operatório imediato após segunda cirurgia. D. Com 80 dias. (Ambulatório de vitiligo do IDPRA – Dr. Paulo Luzio.)

A *despigmentação com o monobenzileter de hidroquinona* (MBEH) deve ser instituída quando mais de 80% de área corporal estejam acometidos pelo vitiligo. A concentração inicial do MBEH deve ser de 10%, sendo aplicado 2 vezes/dia, aumentando-se a concentração gradualmente a cada mês. A resposta ao tratamento pode demorar de 1 a 3 meses. Os efeitos colaterais mais frequentes dessa terapêutica são prurido, dermatite e xerose.

O uso de *autobronzeadores com di-hidroxiacetona* de 5 a 10%, 1 a 2 vezes/semana, e o emprego de maquiagem corretiva podem ser elementos coadjuvantes na terapêutica do vitiligo. É fundamental o uso da proteção solar para evitar queimaduras com conseqüente risco de ocorrer fenômeno de Köebner, assim como o aparecimento de neoplasias. O apoio psicológico é essencial, devendo-se ter sempre atenção à qualidade de vida do paciente. Dependendo da situação psicossocial, é bem indicada a psicoterapia.

## ▪ **Evolução**

O vitiligo é completamente imprevisível e caprichoso, sujeito a fases de erupção, remissão e recrudescência, embora a regra seja a progressão lenta. A duração é indefinida. Pode existir aumento na incidência de neoplasias cutâneas malignas, particularmente nos pacientes tratados com fototerapia prolongada. As lesões sobre áreas de panículo adiposo desenvolvido repigmentam muito melhor do que aquelas sobre proeminências ósseas. A repigmentação tem início com os folículos pilosos, ocorrendo na seqüência a formação de ilhotas de pele pigmentada dentro da área acrômica, ou a partir da periferia da lesão.

## ▶ **Leucodermia por substâncias químicas**

Certos compostos fenólicos, como o éter monobenzílico de hidroquinona (presente na manufatura da borracha), podem produzir acromia idêntica ao vitiligo, diferindo deste porque apresentam as manchas à morfotopografia do utensílio contactante (sandália de borracha, *condom*, elástico de calças e sutiã etc.). Quando esse derivado é empregado no tratamento do melasma, é muito característica a definitiva despigmentação em confete (Figura 11.14). Certos inseticidas e germicidas que contêm fenóis e catecóis também podem produzir acromia vitiligoide em áreas onde não houve contato, por mecanismo inalatório, tornando difícil o diagnóstico diferencial com vitiligo.

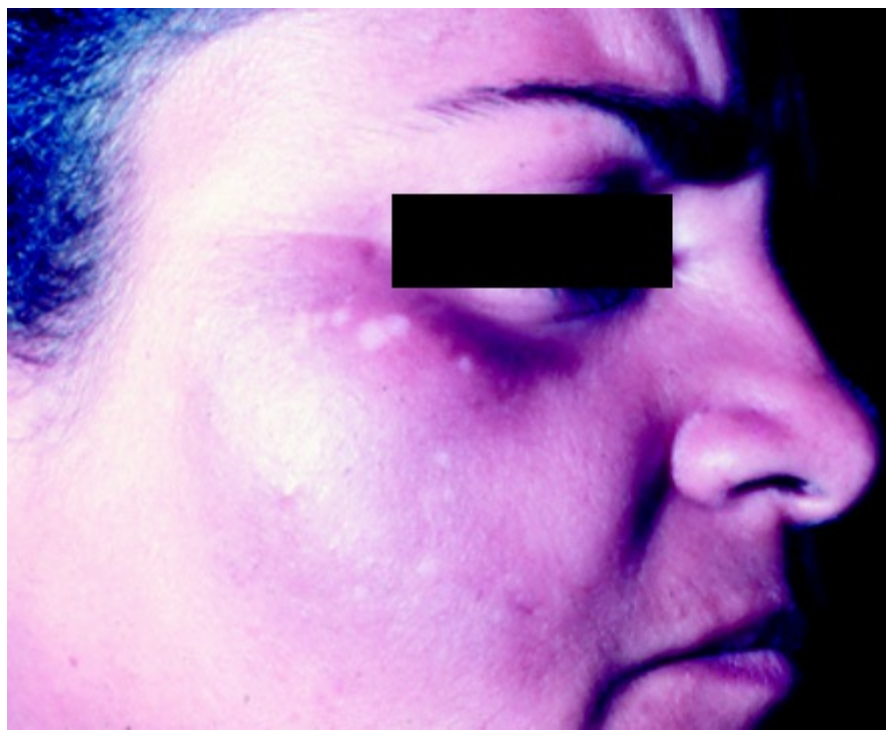


Figura 11.14 Acromia definitiva em confete pelo monobenzileter de hidroquinona.

## ► **Leucodermia guttata ou hipomelanose guttata idiopática**

Caracteriza-se por máculas hipo/acrômicas, eventualmente centenas, arredondadas, de bordas bem definidas, pequenas (3 a 7 mm), localizadas principalmente nas pernas e em áreas expostas de membros superiores, sobretudo de mulheres com fototipos baixos e acima de 30 anos (Figura 11.15). A patogênese dessa enfermidade tão comum é incerta, além do fotodano, acredita-se também que microtraumas possam desempenhar algum papel na gênese das lesões. Histopatologicamente, existe uma diminuição de melanina e melanócitos. Atrofia da epiderme e hiperqueratose ortoceratósica também são descritas.



Figura 11.15 Leucodermia guttata. A. Membros inferiores. B. Membros superiores.

Em alguns casos, há boa resposta à crioterapia ou a alguma forma de abrasão das lesões. O uso de creme com di-hidroxiacetona (DHA, 3 a 15%, 1 vez/semana) gera uma tonalidade alaranjada na pele e, assim, obtêm-se uma camuflagem parcial das lesões. A eritrulose (1 a 5%), que é um cetoadúcar natural, reage com grupamentos amino primários e secundários, pela reação de Maillard. Quando associada à DHA, a eritrulose proporciona um efeito “bronzeador” mais homogêneo.

## ▶ **Leucodermia dos vagabundos**

É observada em pessoas cujo hábito de higiene é precário, e caracteriza-se por manchas hipocrômicas difusas localizadas nas regiões inguinais, nádegas, cintura e axila; seria resultante de múltiplas infestações ectoparasitárias com hipocromia pós-inflamatória.

## ▶ **Hipomelanose macular progressiva**

Também conhecida como *hipomelanose do mestiço*, é uma dermatose comum, ocorrendo, em geral, em adolescentes ou adultos jovens miscigenados. Caracteriza-se por múltiplas lesões hipocrômicas, de tamanhos variados, arredondadas, confluentes, não descamativas, simétricas e assintomáticas. Essas lesões localizam-se principalmente no tronco e tendem a confluir na linha média (Figura 11.16). O exame com a lâmpada de Wood realça as máculas hipocrômicas e revela fluorescência avermelhada nos óstios foliculares. Embora de etiopatogenia incerta, o *P. acnes* tem sido incriminado. Pode haver resposta ao tratamento com UVB *narrow band* ou PUVA, ainda que, muitas vezes, temporária; o peróxido de benzoíla a 5% com clindamicina a 1% tópicos, bem como o uso sistêmico da limeciclina 300 mg/dia ou da minociclina 100 mg/dia durante 3 meses associado ao uso tópico de peróxido de benzoíla a 5% e exposição ao sol durante 30 min, 3 vezes na semana, tem se mostrado eficaz.



Figura 11.16 Hipomelanose macular progressiva.

## ▶ **Hipocromia pós-inflamatória**

Hipocromia residual pode surgir como consequência de qualquer processo de natureza

inflamatória. Frequentemente há hiperchromia simultânea, em particular nos pacientes com fototipos elevados.

## ► Bibliografia

### Albinismo

- Creel DJ, Summers CG, King RA. Visual anomalies associated with albinism. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1990 Sep;11(3):193-200.
- Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol.* 2009 Sep;18(9):741-9
- Spritz RA. Molecular genetics of the Hermansky-Pudlak and Chediak-Higashi syndromes. *Platelets.* 1998;9(1):21-9.
- Tomita AY. Tyrosinase gene mutations causing oculocutaneous albinisms. *J Invest Dermatol.* 1993 Feb;100(2 Suppl):186S-190S.

### Síndrome de Waardenburg

- Cambiaghi S, Cavalli R, Legnani C *et al.* What syndrome is this? Waardenburg syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1998 May-Jun;15(3):235-7.
- da Silva EO. Waardenburg I syndrome: a clinical and genetic study of two large Brazilian kindreds, and literature review. *Am J Med Genet.* 1991 Jul 1;40(1):65-74.
- Denli YG, Yücel A, Günasti S *et al.* A family with Waardenburg syndrome. *J Dermatol.* 2004 May;31(5):434-6.
- Goenaga AM, Ferreira LC, Ferreira RC *et al.* Síndrome de Waardenburg: relato de dois casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 1996 Set-Out;71(5):419-23.
- Konno P, Silm H. Waardenburg syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jul;15(4):330-3.
- Martins CHF, Yoshimoto FR, Freitas PZ. Síndrome de Waardenburg: achados audiológicos em 2 irmãos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003 Jan-Fev;69(1):117-9.
- Omar ED, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MCM. Você conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol.* 2007;82(2):186-9.

### Hipomelanose de Ito

- Devillers C, Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Szepetiuk G, Lemaire R, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Hypomelanosis of Ito: pigmentary mosaicism with immature melanosome in keratinocytes. *Int J Dermatol.* 2011 Oct;50(10):1234-9.
- Taibjee SM, Bennett DC, Moss C. Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *Br J Dermatol.* 2004 Aug;151(2):269-82.

### Vitiligo

- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Sep;65(3):473-91
- Bellet JS, Prose NS. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An Bras Dermatol.* 2005;80(6):633-8.
- Brazelli V, Prestinari F, Castello M, Bellani E, Roveda E, Barbagallo T *et al.* Useful treatment of vitiligo in 10



children with UVB-B narrowband (311NM). *Pediatr Dermatol*. 2005 May-Jun;22(3):257-61.

Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T *et al*. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 May;25(3):E1-13.

Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):493-514

Lacovelli P, Sinagra JLK, Vidolin AP *et al*. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology*. 2005;210(1):26-30.

Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Sep;17(5):531-7.

Lepe V, Moncada B, Castandeo-Cazares JP, Torres-Alvares MB, Ortiz CA, Torres-Ruvalcaba AB. Double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol*. 2003 May;139(5):581-5.

Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UVB microphototherapy: A new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Mar;17(2):171-7.

Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol*. 2003 Feb;42(2):132-6.

Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Arch Dermatol*. 2003 May;139(5):651-4.

Sodré CT, Azulay DR, Azulay RD. Vitiligo. *Rev Bras Méd*. 1986;43:271-5.

## **Leucodermia por substâncias químicas**

Boyle J, Kennedy CTC. Leucoderma induced by monomethyl ether of hydroquinone. *Clin Exp Dermatol*. 1985 Mar;10(2):154-8.

## **Leucodermia guttata ou hipomelanose guttata idiopática**

Cummings KI, Cotel WI. Idiopathic guttate hypomelanosis. *Arch Dermatol*. 1966 Feb;93(2):184-6.

DeSimone II E.M. Chapter 4: Sunscreen and Suntan products. In: *Handbook of nonprescription drugs*. 10<sup>+</sup> ed. Washington: America Pharmaceutical Association, 1993.

Draelos ZD. Self-tanning lotions: are they a healthy way to achieve a tan? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):317-8.

Kaya TI, Yazici AC, Tursen U, Ikizuglu G. Idiopathic guttate hypomelanosis: idiopathic or ultraviolet induced? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005 Oct;21(5):270-1.

Shin MK, Jeong KH, Oh IH, Choe BK, Lee MH. Clinical features of idiopathic guttate hypomelanosis in 646 subjects and association with other aspects of photoaging. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7):798-805.

## **Hipomelanose macular progressiva**

Almeida ART, Bedani TP, Debs EAF, Ferreira JAD. Estudo piloto para avaliar a eficácia da minociclina no tratamento da hipomelanose macular progressiva. *Surg & Cosm Dermatol*. 2009;1(1):25-8.

Cavalcanti SMM, Querino MCD, Magalhaes V, Franca ER, Magalhaes M, Alencar E. The use of lymecycline and benzoyl peroxide for the treatment of progressive macular hypomelanosis: a prospective study. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Aug;86(4):813-4.

Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(1):13-9.

## Hipercromias

*André R. Adriano, Maria Victória Quaresma e David R. Azulay*

As dermatoses que se caracterizam por lesões hipercrômicas podem ser de natureza hereditária (congenita ou não) ou adquirida. A hipercromia pode obedecer a diferentes causas, vinculadas aos melanócitos e/ou aos queratinócitos e a diversos pigmentos: melanina, pigmentos biliares, depósitos de hemossiderina, caroteno, pigmento externo (tatuagem) etc. O uso de medicamentos também pode causar hipercromias.

### ▶ **Hipercromias caracterizadas por melanócitos na derme**

A melanocitose dérmica é caracterizada por melanócitos ectópicos na derme, determinando lesões de cor azulada ou castanho-azulada em função do efeito óptico (*Tyndall*). As formas mais comuns incluem mancha mongólica, nevo azul, nevo de Ota, nevo de Ito, nevo de Hori e melanocitose dérmica adquirida, porém alguns tipos de melanocitose dérmica não se encaixam em nenhuma dessas categorias morfológicas.

#### ▪ **Mancha mongólica**

Manchas congênitas azuladas, em geral únicas ou em pequeno número, medindo alguns centímetros, localizadas nas regiões sacra e lombar; em geral envolvem espontaneamente, ou seja, não requerem tratamento. São bem mais frequentes em orientais do que em negros e nestes mais do que em brancos (Figura 12.1).



Figura 12.1 Mancha mongólica.

## ▪ Nevo de Ota

Também chamado de *nevus fusco-caeruleus-ophthalmo-maxillaris*. O quadro é caracterizado por mancha hiperocrômica intensa, algo azulada, que atinge a pele da face inervada pelo trigêmeo (ramos oftálmico e maxilar) e a esclerótica. A hiperpigmentação pode afetar a pele do rosto, o palato duro, as vias respiratórias superiores (faringe) e a membrana timpânica. As estruturas do olho podem estar afetadas (Figuras 12.2 a 12.4). É possível surgir melanoma ocular e glaucoma. Geralmente é unilateral. A maioria dos casos está presente já ao nascimento ou antes do primeiro ano e o restante na adolescência; é raríssimo após 20 anos. O *nevo de Hori*, também denominado *nevo de Ota-máculas-símiles bilateral adquirido*, caracteriza-se por bilateralidade das manchas, predominantemente na região zigomática, e ausência de acometimento mucoso; ocorre predominantemente em asiáticas nas 4<sup>+</sup> décadas de vida. O uso dos *lasers Q-switched* de Nd:YAG, rubi ou alexandrite, e do Nd:YAG fracionado, é eficaz (Capítulo 75).



Figura 12.2 Nevo de Ota. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 12.3 Nevo de Ota. Acometimento da esclera. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 12.4 Nevo de Ota. Acometimento do palato duro.

### ▪ Nevo de Ito

Também denominado *nevus fusco-caeruleus acromiodeltoideus*. Hiperpigmentação semelhante ao nevo de Ota, porém acomete caracteristicamente a área correspondente aos nervos laterobraquial e supraclavicular posterior, afetando as regiões deltóidea, acromioclavicular e escapular. O tratamento é igual ao do nevo de Ota (Figura 12.5).



Figura 12.5 Nevo de Ito.

## ▶ **Hipercromias caracterizadas pelo aumento de melanina ou de melanócitos na epiderme**

### ▪ **Efélides (sardas)**

São caracterizadas por pequenas máculas acastanhadas em áreas expostas ao sol. Tornam-se mais pigmentadas após exposição solar, em contraste com os lentigos, cuja cor não muda com a fotoexposição. Nas efélides não há aumento no número de melanócitos; à microscopia eletrônica existem melanossomos esféricos e aumentados de tamanho. Os queratinócitos estão pigmentados. O tratamento se faz, sobretudo, com fotoproteção, uso de *lasers Q-switched Nd-yag* (532 a 1.064 nm) e Alexandrita (755 nm), além da luz intensa pulsada.

### ▪ **Mácula melanótica mucosa (labial, peniana, vulvar)**

Sua localização mais frequente é no lábio inferior, mas pode estar presente na mucosa oral e na genitália. Na maioria das vezes a lesão é solitária. Os melanócitos estão hiperativos e pode haver melanófagos na derme papilar.

## ▪ Manchas café-au-lait

São manchas acastanhadas, de limites e formas variáveis, porém definidas (Figura 12.6), que podem ser isoladas ou múltiplas, sendo estas geralmente associadas a síndromes. As lesões são perceptíveis ao nascimento ou comumente tornam-se mais evidentes durante o início da infância. As manchas *café-au-lait* resultam do aumento da melanogênese e do conteúdo de melanina nos queratinócitos. Podem existir como entidade autônoma, porém são vistas na neurofibromatose, na síndrome de Albright, na síndrome LEOPARD, na esclerose tuberosa, entre muitas outras (Capítulo 71, item *Neurofibromatoses*).



Figura 12.6 Manchas café-au-lait em paciente com neurofibromatose tipo I. (Cortesia do Dr. Carlos Daniel Quiroz.)

## ▪ Nevo de Becker (melanose de Becker)

Caracteriza-se por mancha hiperocrômica unilateral localizada, de bordas irregulares, em geral na região escapular, quase sempre acompanhada de hipertricose (Figura 12.7). Tem predileção pelos homens (5:1) e quase sempre surge entre os 15 e 25 anos. Pode sofrer regressão espontânea incompleta e não é descrita evolução para melanoma.



Figura 12.7 Nevo de Becker.

Trata-se de um hamartoma predominantemente ectodérmico, mas também mesodérmico. Na fisiopatogenia, haveria aumento de receptores androgênicos na lesão. Os achados histopatológicos são discretos, sem elevação do número de melanócitos, e, à microscopia eletrônica, há aumento do tamanho dos melanossomos.

A *síndrome do nevo de Becker* inclui hipoplasia ipsilateral do peito, aréola, mamilo e membro superior, escoliose, *pectus carinatum*, espinha bífida, hiperplasia suprarrenal (Figura 12.8). A *síndrome SNUB* (**s**upernumerary **n**ipples, **u**ropathies, **B**ecker's **m**elanosis) caracteriza-se por mamilos supranumerários, uropatias e melanose de Becker.





Figura 12.8 Síndrome do nevo de Becker. (Cortesia da Dra. Fabiane Cosendey.)

Pode haver associação de hamartoma de músculo liso, o que é percebido à palpação, espessamento dérmico e, por vezes, também pápulas perifoliculares. Há relatos de lesões de acne sobre a melanose. Acredita-se que seja decorrente de mosaicismo.

A lesão costuma aumentar por até 2 anos e então estabiliza-se, apresentando clareamento com persistência da hipertricose. Em caso de tratamento, deve-se fazer epilação segundo as técnicas atuais e, para a melanose, há, em geral, recorrência.

Atualmente, o nevo de Becker é considerado uma variante do nevo epidérmico e a síndrome do nevo de Becker, uma variante da síndrome do nevo epidérmico. Neste caso, a incidência é de cinco mulheres para cada dois homens (Capítulo 50, item *Nevo epidérmico e verrucoso*).

### ▪ **Nevo *spilus* ou nevo lentiginoso salpicado**

Caracteriza-se por mácula de alguns centímetros de diâmetro, de cor marrom-clara, com numerosos pontos mais escuros, salpicados na superfície (Figura 12.9). Tem distribuição segmentar ou zosteriforme, afetando principalmente as extremidades e o tronco. A histopatologia da mácula acastanhada é de um lentigo simples. As áreas salpicadas são a representação de células névicas. Por esse motivo, nos casos de alteração no aspecto do nevo *spilus*, este deve ser biopsiado, já que pode excepcionalmente haver desenvolvimento de melanoma.



Figura 12.9 Nevo spilus. (Cortesia da Dra. Adriana Walteros.)

## ▪ Lentigo

Caracteriza-se por manchas hiperocrômicas pequenas (1 a 2 mm de diâmetro), de limites bem nítidos e número variado. São conseqüentes ao aumento de melanócitos e de melanina na epiderme; não se alteram após exposição solar (as efélides, sim). Há diversas formas clínicas de apresentação:

- *lentigo simples*: surge entre 2 e 5 anos de idade, com localização em áreas expostas ou não à irradiação actínica
- *lentigo solar* (impropriamente chamado de senil): surge no adulto (4<sup>+</sup> década em diante), em áreas expostas à luz solar (dorso das mãos, antebraços e face); às vezes, é impossível realizar clinicamente o diagnóstico diferencial com ceratose seborreica e nevo juncional. Pode ser precursor da ceratose seborreica.

Histopatologicamente, além dos melanócitos em número normal ou discretamente aumentado, hiperfuncionantes, existem alterações patológicas de elastose na derme. A terapia prolongada com PUVA pode provocar o surgimento de lesões pigmentadas conhecidas como lentigo PUVA-induzido.

*Lentiginose* é a ocorrência de múltiplos lentigos disseminados (Figura 12.10). Existem várias

síndromes das quais as lentiginoses fazem parte, com ou sem alterações em outros órgãos (Quadro 12.1). Há formas localizadas.

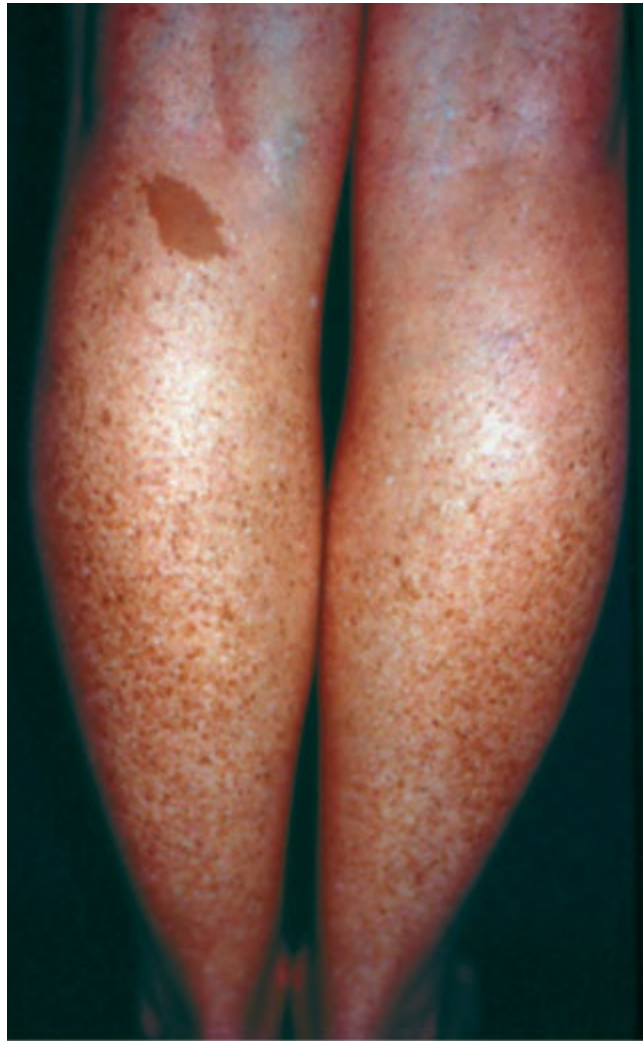


Figura 12.10 Lentiginose e mancha café-au-lait.

<b>Quadro 12.1</b>		Hiperchromias (hereditárias, congênitas, adquiridas e associadas a outras doenças).	
<b>Denominação</b>	<b>Idade do aparecimento</b>	<b>Distribuição</b>	<b>Outras características</b>
Síndrome Leopard	Congênita ou 1 <sup>a</sup> infância	Lentigos múltiplos no tronco e no pescoço, porém podem acometer todo o corpo	L = lentiginose E = eletrocardiograma alterado O = ocular (hipertelorismo) P = pulmonar (estenose) A = anormalidade da genitália R = retardo do crescimento D = deafness (surdez)
Lentiginose centrofacial	1 <sup>o</sup> ano	Centrofacial	Retardo mental, epilepsia, hipertricose sacra, espinha bífida, palato arqueado e outros
Síndrome Peutz-Jeghers	0 a 10 anos	Mucosas oral e perioral, nariz, pés e mãos	Pólipos gastrintestinais
Acropigmentação de Kitamura	1 <sup>a</sup> infância	Pigmentação mosqueada no dorso das mãos	Japoneses
Doença de Bloch-	Primeiras semanas;	Pigmentação em respingos ou	Microftalmia, microcefalia, tetraplegia

Sulzberger (incontinência pigmentar)	também sex-linked	reticulada; tronco e membros	espástica, epilepsia e retardo mental
Síndrome de Franceschetti- Naegeli-Jadassohn	2 a 3 anos	Pigmentação reticular no tronco e membros	Ceratodermia; redução de glândulas écrinas, manchas amareladas nos dentes
Síndrome de Fanconi	4 a 10 anos; mais frequente no sexo masculino	Generalizada, com maior frequência no tronco, nas flexuras e no pescoço	Anemia hipoplásica com neutropenia e trombocitopenia

## ***Lentiginose generalizada***

Caracterizada por incontáveis máculas pigmentadas, pequenas e arredondadas por toda a superfície cutânea. Pode estar presente ou não ao nascimento.

## ***Lentiginose parcial unilateral***

Os lentigos limitam-se a uma área do corpo, podendo acometer um ou mais dermatômos, porém respeitam o dimídio; predomina na parte superior do corpo (Figura 12.11).



Figura 12.11 Lentiginose parcial unilateral, acometendo o dermatômo cervical.

## ***Lentiginose centrofacial***

Máculas hiperpigmentadas localizadas principalmente sobre a região geniana e nariz. Está associada a anormalidades do esqueleto, espinha bífida e alterações neurológicas com retardo mental e epilepsia.

## ***Síndrome LEOPARD ou síndrome de lentigos múltiplos***

É uma doença de transmissão autossômica dominante rara. LEOPARD é um acrônimo que

remete, em inglês, a: L = lentiginose, E = alterações eletrocardiográficas, O = ocular (hipertelorismo), P = pulmonar (estenose), A = anormalidade da genitália, R = retardo do crescimento e D = *deafness* (surdez).

## **Síndrome LAMB, síndrome NAME e complexo de Carney**

LAMB é o acrônimo de L = lentiginose, A = mixomas atriais, M = mixomas mucocutâneos e B = *blue nevus* (nevo azul). NAME é o acrônimo de N = nevos, A = mixomas atriais, M = *myxoid neurofibromas* (neurofibromas mixoides) e E = efélides. O *complexo* ou *síndrome de Carney* é de transmissão autossômica dominante e inclui também diferentes adenomas endócrinos.

## **Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba**

A síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR) caracteriza-se por lentigos na genitália, sobretudo masculina, com início na infância, macrocefalia, malformações vasculares e esqueléticas e múltiplos lipomas. Em alguns pacientes são encontrados polipose intestinal, angioceratomas, pápulas verrucosas, triquilemomas, dismorfologia facial, anormalidades oftálmicas e do sistema nervoso central (SNC). É decorrente de mutação no gene *PTEN* do cromossomo 10q23.31 à semelhança do que ocorre na doença de Cowden. Há, portanto, muitas vezes, uma superposição clínica e genética dessas duas síndromes, que são atualmente aceitas como expressões fenotípicas diferentes da mesma síndrome alélica denominada *síndrome PTEN* (Capítulo 68, item *Doença de Cowden*).

## **▪ Síndrome de Peutz-Jeghers**

Em 1921, Peutz descreveu a associação de lesões cutâneas com polipose intestinal. É de herança autossômica dominante, causada por mutações em um gene supressor tumoral, o *STK11/LKB1* localizado no cromossomo 19p13.3, que codifica a proteína serina treonina-quinase, reguladora da apoptose celular. Essas mutações estão presentes em até 70% dos casos familiares e em até 50% dos casos esporádicos.

Clinicamente caracteriza-se por pigmentação nas regiões acrais, perioral e oral (Figura 12.12). São máculas que podem estar presentes ao nascimento ou surgir na primeira infância, irregulares, de 1 a 12 mm, cuja coloração pode ser preta, marrom ou azul. Localizam-se preferencialmente nas bordas dos lábios, mucosa oral, pele da região perinasal e periorbital, na superfície dorsal dos dedos das mãos e dos pés, especialmente sobre as articulações e nas palmas e plantas. A pigmentação cutânea pode esmaecer ou mesmo desaparecer na puberdade, mas a pigmentação das mucosas permanece.



Figura 12.12 Síndrome de Peutz-Jeghers.

Os pólipos, que predominam no intestino delgado (93%), podem ser encontrados também no intestino grosso, no estômago e no duodeno, e ocasionalmente na bexiga, no nariz e nos brônquios. São fundamentalmente hamartomas e, como tais, têm baixo potencial de transformação maligna – no entanto, 6% dos pacientes a apresentarão, principalmente no duodeno. Quando aumentam de volume, levam a quadros transitórios de invaginação, que podem ser interpretados como verdadeiros casos de abdome agudo cirúrgico e, de fato, eventualmente, evoluem para obstrução total. Existe certa associação, principalmente, com tumores de ovário. Há aumento na incidência de outros tipos de câncer, como mama, colo do útero, testículo e pâncreas.

O tratamento dos lentigos pode ser feito com sucesso com *lasers* ou luz intensa pulsada. Já os pólipos podem exigir tratamento cirúrgico. Os pacientes devem seguir acompanhamento regular clínico e endoscópico em função da tendência ao desenvolvimento de tumores.

### ▪ Síndrome de Laugier-Hunziker

É uma rara hiperpigmentação adquirida da mucosa oral e dos lábios e frequentemente associada à melanoníquia; outras localizações menos características são conjuntiva, pênis e outros epitélios. As máculas são lenticulares. No diagnóstico diferencial devem ser considerados a doença de Peutz-Jeghers, o uso de medicamentos e a insuficiência suprarrenal.

### ▪ Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa polioestótica)

Pode estar presente já ao nascimento ou surgir logo após. É uma síndrome caracterizada por displasia fibrosa polioestótica, geralmente unilateral, puberdade precoce em meninas e máculas melanocíticas (*café-au-lait*); estas, em geral, se localizam apenas sobre o dimídio afetado, têm contornos irregulares e desenhados, são grandes e poucas. As alterações endócrinas mais

frequentes são a puberdade precoce e o hipertireoidismo. Os ossos longos são afetados, sendo substituídos por tecido fibroso; há formação de espaços císticos visíveis à radiografia. O número de melanócitos é normal, mas podem apresentar grânulos de melanina gigantes.

## ▪ Incontinência pigmentar (doença de Bloch-Sulzberger)

É uma genodermatose multissistêmica rara, ligada ao cromossomo X, própria do sexo feminino, com manifestações neuroectodérmicas. Existem poucos casos de homens com a doença, já que são tão afetados que morrem *in utero*; os raros casos masculinos descritos são resultado de mutação espontânea, ou ocorrem em indivíduos com síndrome de Klinefelter (cariótipo XXY, geralmente). A doença ocorre por mutação no gene NEMO (Xq28), com deleção dos éxons 4 a 10 em mais de 80% dos casos, levando a não ativação do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), o qual protege as células contra apoptose e hiperproliferação por meio da regulação de citocinas e moléculas de adesão. Assim, por causa de algum fator desencadeante, os queratinócitos mutados são eliminados por apoptose, provocando as lesões cutâneas.

O acometimento ocorre em quatro estágios/fases: (1) vesicobolhoso (Figura 12.13), (2) papuloverrucoso, (3) hiperpigmentação linear (Figura 12.14), (4) hipocrômico/atrófico. Muitas vezes, concomitantemente, podem ser encontradas alterações dentárias, oculares e do SNC (convulsões, paralisia espástica, microcefalia e retardo mental).



Figura 12.13 Incontinência pigmentar – fase inicial caracterizada por eritema e bolhas. (Cortesia da Dra. Gabriela Lowy.)



Figura 12.14 Incontinência pigmentar – fase mais tardia com máculas hipercrômicas, algumas seguindo as linhas de Blaschko. (Cortesia da Dra. Gabriela Lowy.)

As lesões vesicobolhosas estão presentes ao nascimento ou surgem durante as primeiras semanas de vida, dispendo-se em arranjos lineares ao longo das linhas de Blaschko. Seguem-se por lesões papuloverrucosas lineares, principalmente nas extremidades. A 3<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> fase. As primeiras fases podem ocorrer na vida intrauterina, assim como também pode haver ausência ou sobreposição de alguma fase, e a recorrência delas. Há alopecia cicatricial no vértice em 35 a 70% dos pacientes e oncodistrofia em 40 a 60%.

Outras alterações encontradas: oculares (25 a 35%) – alterações da retina, microftalmia, catarata, estrabismo, glaucoma, esclera azul e atrofia óptica; dentárias (65 a 95%) – anodontia, microdontia, hipodontia, dentes cônicos e arredondados, micrognatia e prognatia; neurológicas (20 a 30%) – epilepsia, retardo mental, paralisias, microcefalia e ataxia; ósseas (14%) – deformidades do crânio e do palato, espinha bífida, escoliose e costelas extras.

O diagnóstico é confirmado pelas lesões cutâneas típicas sequenciais associadas a outras alterações neuroectodérmicas. Ele é praticamente definido em adultas com abortamentos frequentes associados a algumas das manifestações anteriormente descritas em que o exame dermatológico revela as alterações típicas da 4<sup>a</sup> estágio é característica, sendo encontrada na epiderme vesícula espongiótica com numerosos eosinófilos.

O tratamento é sintomático, evitando-se infecção secundária das lesões vesicobolhosas e o uso de corticosteroides não altera o curso da doença. As lesões costumam regridir espontaneamente com o tempo. Aconselhamento genético e acompanhamentos neurológico, oftalmológico e dentário estão indicados.

## ▪ Síndrome de Franceschetti-Naegeli-Jadassohn

Doença autossômica dominante rara caracterizada por displasia ectodérmica que afeta pele,



glândulas sudoríparas, unhas e dentes. Estudos recentes indicam que a alteração gênica estaria no cromossomo 17q21.

O sintoma principal é a intolerância ao calor decorrente de hipoidrose. As manifestações cutâneas incluem perda dos dermatóglifos e pigmentação acastanhada reticulada, principalmente no pescoço e nas axilas, que surge entre o 2<sup>o</sup> anos de vida, em criança previamente normal, com tendência à regressão após a puberdade. Neonatos podem apresentar bolhas. Pode-se observar também hiperpigmentação pontuada perioral e periorbitária, ceratodermia palmoplantar, unhas frágeis e pontos amarelos no esmalte dentário. Não há alopecia. O desenvolvimento mental é normal. Existem casos relatados de associação da síndrome de Franceschetti-Naegeli-Jadassohn com incontinência pigmentar. O diagnóstico diferencial é feito com outros distúrbios pigmentares reticulados, principalmente a dermatopatia pigmentar reticulada.

## ■ Síndrome de Cronkhite-Canada

Em 1955, Cronkhite e Canada descreveram uma hipermelanose circunscrita associada a pólipos do tubo digestório. É rara e surge predominantemente em japoneses, em uma relação de 3:2 (homens:mulheres), adultos/idosos que desenvolvem as manifestações de modo abrupto. Tem etiologia desconhecida, mas há suspeição em um processo autoimune. Caracteriza-se clinicamente por alopecia atingindo couro cabeludo, supercílios e, por vezes, pelos axilares, torácicos e pubianos, acompanhada de intensa pigmentação das mãos, dos braços e da face, com predomínio nas dobras cutâneas. Alterações ungueais, caracterizadas por distrofias e onicólise, também são encontradas, além de pólipos no estômago e intestino, principalmente jejuno e cólon. Os pólipos são adenomatosos, numerosos e podem determinar síndrome disabsortiva, com diarreia, perda proteica e, conseqüentemente, significativa perda ponderal. Trata-se de uma doença rara e de mau prognóstico. A maioria dos pacientes morre por quadro de desnutrição grave complicado com infecções, sendo a base do tratamento o suporte nutricional.

## ■ Anemia de Fanconi

Doença autossômica recessiva rara, cujas manifestações clínicas são decorrentes de instabilidade cromossômica, caracterizada por anormalidades congênitas e defeitos hematopoiéticos que se iniciam entre 4 e 10 anos de idade. A síndrome completa ocorre mais frequentemente no sexo masculino. Em 85% dos casos observa-se pigmentação acastanhada generalizada, mais intensa nas flexuras, no pescoço e no tronco inferior. Sobre a área de hiperpigmentação têm-se máculas arredondadas e despigmentadas. Raramente são encontradas manchas *café-au-lait*. A discromia cutânea pode ser a única manifestação presente.

A anemia com neutropenia e trombocitopenia é progressiva. A pancitopenia leva à morte entre 2 e 5 anos de idade. Há aumento na incidência de leucemia mieloide aguda e de neoplasias sólidas. Outras manifestações incluem: baixa estatura, polegares rudimentares com aplasia do rádio, microcefalia, retardo mental, hipogonadismo, catarata, estrabismo, hipoacusia, aplasia renal e rins

em ferradura.

O diagnóstico é feito com base nos achados clínicos e laboratoriais. As células apresentam aumento das quebras cromossômicas espontâneas e induzidas por agentes como mitomicina C, bussulfano, mostarda nitrogenada, cisplatina e diepoxibutano. O número elevado de quebras cromossômicas constitui um achado imprescindível para o diagnóstico laboratorial. O diagnóstico pré-natal é possível graças à análise das células do viló coriônico. Deve ser diferenciada da disceratose congênita. Nos últimos anos, o tratamento com corticosteroides tem aumentado o tempo de sobrevida e o transplante de medula deve ser considerado como opção terapêutica.

## ▪ **Acropigmentação reticulada de Kitamura**

Clinicamente, a acropigmentação reticulada de Kitamura (*ARK*) ou *doença de Kitamura* trata-se de uma hiperpigmentação constituída por máculas de aspecto poligonal, discretamente atróficas, dispostas em forma reticular, muitas vezes ao longo das linhas da pele, principalmente nas regiões extensoras distais das extremidades. Nas regiões palmares, observam-se depressões com interrupções das linhas da pele. A doença tem início na infância ou na puberdade, e sua transmissão é considerada autossômica dominante. Na patologia, há atrofia da epiderme e demais achados semelhantes aos da doença de Dowling-Degos (Capítulo 72). É questionável se a *acropigmentação reticulada de Dohi* pode ser considerada doença autônoma só por não exibir as depressões com interrupções das linhas e não apresentar atrofia nas lesões; pode estar associada a outras doenças (ver a seguir o item *Discromatoses*).

## ▪ **Discromatoses**

São distúrbios pigmentares raros, que se caracterizam por máculas hiper ou hipocrômicas de arranjo reticulado. Há dois subtipos principais descritos: *generalizado* (discromatose universal hereditária – DUH – transmissão autossômica dominante ou recessiva) e *acral* (discromatose simétrica hereditária – DSH –, acropigmentação reticulada de Dohi – transmissão autossômica dominante).

Na DUH (mutação no gene 6q24.2-q25.2), as lesões predominam no tronco e surgem no 1<sup>o</sup> ano de vida. Apesar de esta última não ser incomum no Japão, é rara no restante do mundo.

No diagnóstico diferencial, a acropigmentação reticulada de Kitamura não apresenta máculas hipopigmentadas e há depressões puntiformes com quebra dos dermatóglifos nas palmas. Na doença de Dowling-Degos, as lesões predominam nas flexuras acompanhadas de lesões comedões-símiles e não há máculas hipocrômicas.

## ▶ **Hipercromias adquiridas**

### ▪ **Melasma (cloasma)**

Quadro caracterizado por manchas castanhas, mais ou menos intensas, de limites irregulares,

localizado em áreas de exposição solar. Na maioria das vezes, limita-se à face, porém pode surgir no colo (“V” do decote) e nos membros superiores. Na face, pode ocorrer na região frontal, temporal, malar, supralabial, dorso nasal e mandibular, sendo o acometimento centrofacial o mais comum (Figura 12.15). Apresenta aumento nos depósitos de melanina na epiderme.



Figura 12.15 Melasma. (Cortesia do Dr. André Ricardo Adriano.)

É considerada uma fotodermatose porque o sol é fator desencadeante e agravante. A história familiar é positiva na maioria dos casos. Pode surgir na gravidez (*cloasma gravídico*) ou com o uso de hormônios exógenos (pílulas anticoncepcionais e terapia por reposição). Parece haver predisposição genética. Predomina em mulheres de fototipo III-IV, ocorrendo com frequência bem menor no sexo masculino, e em áreas com alta incidência de raios ultravioleta. Não se recomenda investigação de alterações endócrinas, exceto nos casos com queixas específicas.

A lâmpada de Wood é de valor relativo na avaliação da profundidade do pigmento melânico, havendo concordância com o exame histopatológico em apenas 50% dos casos. A dermatoscopia é um método que evidencia de maneira mais objetiva os componentes pigmentares, possibilitando uma classificação mais precisa. Além disso, viabiliza a observação do importante componente vascular em grande número dos pacientes. Alguns estudos recentes referem alterações vasculares pronunciadas restritas às áreas de melasma, o que tem relevância em termos da abordagem terapêutica.

O tratamento baseia-se na fotoproteção e nos agentes despigmentantes. A restrição à exposição

solar é indispensável. Os fotoprotetores devem ser químicos e físicos (p. ex., incorporar dióxido de titânio na fórmula), e de largo espectro. O agente despigmentante mais eficaz é a hidroquinona, usada na concentração de 2 a 4% em creme ou solução, podendo estar associada ao ácido retinoico de 0,01 a 0,05% e à hidrocortisona a 1% ou equivalente. A combinação desses três agentes parece ser a opção mais efetiva para o tratamento inicial do melasma. A hidroquinona, quando usada por longo período, mesmo em baixas concentrações, pode levar à acromia em confete e/ou a ocronose exógena (Figura 12.16). Deve-se desconfiar dessa intercorrência quando há piora do quadro em vigência do tratamento (Capítulo 63, item *Ocronose exógena*). Outros agentes despigmentantes incluem ácido azelaico a 20%, ácido kójico a 2%, arbutim a 3% e o extrato de licorice. O uso complementar de *peelings* químicos, como o de ácido glicólico e ácido retinoico, pode contribuir para o tratamento. A utilização de *laser* fracionado, luz intensa pulsada e outros tipos de *laser* tem resultados inconsistentes na literatura, e deve-se ter cautela com essa opção, recorrendo a ela apenas quando se esgotarem as demais possibilidades. Recentemente foi descrito o uso do ácido tranexâmico, tópico ou intralesional.



Figura 12.16 Melasma – acromia em confete e ocronose exógena por uso prolongado de hidroquinona. (Cortesia da Dra. Rosa Rabello.)

## ▪ Fitofotodermatite

Quadro caracterizado por manchas acastanhadas de formas bizarras (dependente do fotossensibilizante) que se instalam após lesão eritematosa ou eritematobolhosa, produzidas pelo contato de furocumarinas (existentes em algumas plantas e frutos) com a pele, seguido de exposição solar (Figuras 12.17 e 12.18). Localizam-se preferencialmente nas mãos (ato de espremer limão, laranja) e colo (toque com perfume que contenha bergamota). Bronzeadores

caseiros, sobretudo feitos com folha de figueira, são causas frequentes de queimaduras de 3<sup>+</sup> grau, portanto, eventualmente fatais. Nesse caso, é digno de nota que apenas as folhas e não o fruto contêm psoraleno e bergapteno e, portanto, são fotossensibilizantes. Uso de fotoprotetor nas manchas hipercrômicas é recomendado, assim como, em uma fase inicial, o uso de corticoide tópico. A evolução natural do quadro é com o esmaecimento gradual da hiperpigmentação, desaparecendo por completo em poucas semanas, mesmo sem tratamento.



Figura 12.17 Fitofotodermatite – causada por aplicação de suco de caju. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

### ▪ Erytema dyscromicum perstans

Também conhecido como *dermatose cenicienta* (cinza), tem prevalência aumentada em El Salvador e na Venezuela, afetando predominantemente adultos jovens. Caracteriza-se por manchas acinzentadas, às vezes com discreto eritema, com tendência a coalescer, e de localização preferencial no tronco, nos membros e na face. A causa é desconhecida, e diversas associações já foram relatadas (endocrinopatias, parasitoses, exposição a pesticidas etc.). A evolução é crônica e a remissão espontânea em adultos é rara. Em crianças, pode haver melhora clínica em um período de 2 a 3 anos. Muitos tratamentos já foram propostos, no entanto os resultados são inconsistentes. Há relatos descrevendo o uso de dapsona, clofazimina, antimaláricos, entre outros. Para alguns autores, seria, na verdade, o próprio eritema pigmentar fixo, já que a histopatologia é idêntica.



Figura 12.18 Fitofotodermatite – queimadura de 2º grau. Observe, além da bolha, o aspecto bizarro que muitas vezes é traduzido, quando líquido, por lesões salpicadas.

### ■ **Hipercromias pós-inflamatórias**

Hipercromia residual consequente a processos inflamatórios, tanto na epiderme quanto na derme. Independentemente da natureza, ao se resolver, deixa manchas hiper-crômicas que tendem a esmaecer lentamente. As hipercromias pós-inflamatórias são mais intensas e duradouras em pessoas de fototipos mais elevados. Quando a hipercromia é principalmente epidérmica, pode ser tratada com hidroquinona; tretinoína e corticosteroide associados potencializam o resultado terapêutico. Quando o pigmento é dérmico, eventualmente o *laser* pode ser útil (Figura 12.19).

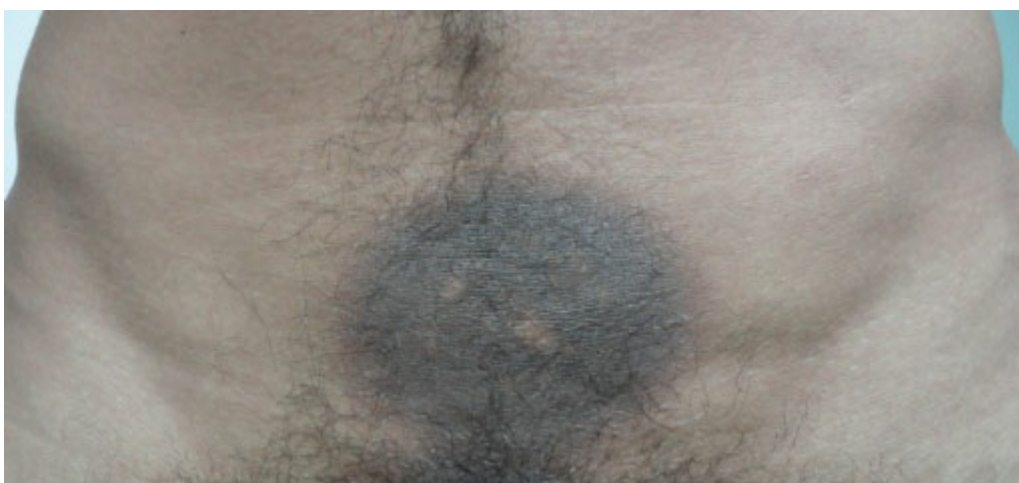


Figura 12.19 Hipercromia residual. Fase tardia de eritema pigmentar fixo. (Cortesia do Dr. Ciro Gomes.)

### ■ **Hiperpigmentação por medicamentos e substâncias químicas**

Clofazimina, clorpromazina, antimaláricos, tetraciclina, citostáticos, arsênico, prata, ouro,

hidantoína, contraceptivos e outros podem produzir alterações pigmentares. A clofazimina frequentemente gera pigmentação cinza-azulada difusa da pele, que tende a regredir após meses de sua suspensão. Uma forma peculiar de hiperpigmentação é a que ocorre com o 5-fluorouracila e que se caracteriza por hiperpigmentação exatamente sobre as veias usadas nas infusões intravenosas; seria decorrente do aumento de melanina e tende a desaparecer; pode também causar hiperpigmentação secundária a eritema (Quadro 18.2 e, mais adiante, item *Metalodermias*).

A amiodarona (usada em arritmias ventriculares e supraventriculares) é um corante que peculiarmente produz tonalidade azul-acinzentada na pele em 10% dos usuários após longo uso que é lentamente reversível com a suspensão da medicação. No entanto, cerca de 40% dos usuários apresentarão fototoxicidade que pode favorecer o aparecimento de múltiplos carcinomas basocelulares (Figura 5.5).

## ■ **Dermatite flagelada**

É uma forma muito peculiar de hiperpigmentação, podendo representar um tipo de pigmentação pós-inflamatória. Inicialmente, caracteriza-se clinicamente por pápulas eritematosas com disposição linear, lembrando o aspecto de “chicotadas”. Em geral envolve o tronco e, muitas vezes, é acompanhada de prurido. Tem como causas associadas o uso de bleomicina e peplomicina, doenças inflamatórias sistêmicas (dermatomiosite e doença de Still do adulto), além do cogumelo *shiitake* (*Lentinus edodes*).

A *bleomicina* é um polipeptídeo derivado do *Streptomyces verticillus* e é utilizada como quimioterápico antineoplásico em diferentes tipos de tumores. A substância é inativada por uma enzima hidrolase, que não existe no pulmão e na pele, e por isso não é inativada nesses locais, o que explica a toxicidade cutânea e pulmonar observada com seu uso. A ocorrência de dermatite flagelada pelo uso da bleomicina é de 8 a 66% e o quadro pode surgir após poucas horas da administração da substâncias ou até 6 meses depois. Várias teorias patogênicas já foram propostas, como o estímulo aos melanócitos por secreção hormonal adrenocorticotrópica e oncotaxia inflamatória. No entanto, a hipótese mais discutida seria a indução das lesões pelo prurido, segundo a qual uma resposta dermográfica à pressão do ato de coçar resultaria em acúmulo local da substância pelo extravasamento de bleomicina pelos vasos dilatados, produzindo lesões lineares. A hiperpigmentação é epidérmica, mas pode haver incontinência pigmentar (Figuras 12.20 e 18.24).



Figura 12.20 Dermatite flagelada pelo uso de bleomicina. (Cortesia da Dra. Christiane F. Pereira dos Santos.)





Quando desencadeada pelo *shiitake*, ocorre após a ingesta desse cogumelo cru ou malcozido ou nas pessoas que lidam diretamente na sua manipulação. A erupção cutânea surge geralmente após 1 ou 2 dias da ingesta, associada a prurido. Diferentemente do quadro desencadeado pela bleomicina, não há acometimento das mucosas e não cursa com hiperpigmentação residual. As lesões tendem a melhorar em 2 semanas. O tratamento é sintomático, com anti-histamínicos e corticoide tópico. O mecanismo fisiopatológico ainda não foi elucidado, mas o mais aceito seria a toxicidade direta na pele causada pelo polissacarídeo lentinano presente no *shiitake*. O lentinano é termolábil, portanto como prevenção, deve-se orientar o consumo desse cogumelo bem cozido (Figura 12.21).

## ▪ **Poiquilodermia de Riehl-Civatte**

É um quadro de aspecto reticulado, com eritema, pigmentação e atrofia, ocorrendo nas partes laterais da face e do pescoço (áreas expostas), sobretudo em mulheres. Decorre, provavelmente, de furocumarínicos contidos em perfumes, causando fotossensibilidade crônica e, portanto, um processo fotodegenerativo. Apresenta boa resposta terapêutica à luz intensa pulsada (6 a 8 sessões) (Figura 74.13).

## ▶ **Outras entidades nosológicas com hiperpigmentação**

### ▪ **Disendocrinias**

Doença de Addison, hipertireoidismo, diabetes, acromegalia, deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e outras.

### ▪ **Doenças sistêmicas**

Dermatomiosite e outras colagenoses, insuficiência renal, cirrose hepática, desvitaminodermias, infecções crônicas e outras doenças sistêmicas podem levar à hiperpigmentação difusa.

A *hemocromatose* é caracterizada por hiperpigmentação da pele, cirrose hepática e diabetes. A pigmentação é causada, sobretudo, por melanina, embora a doença seja decorrente do acúmulo de ferro nos órgãos e nos tecidos, acarretando perda de função.

## ▶ **Discromias por outros pigmentos que não a melanina**

### ▪ **Angiodermite pigmentar e purpúrica de Favre (dermatite ocre)**

Caracteriza-se por manchas purpúricas, puntiformes, que confluem formando grande placa, com localização preferencial na face interna do terço inferior de uma das pernas ou, mais raramente, das duas; ocorre em pessoas adultas e é resultante, sobretudo, do extravasamento de hemácias que

são destruídas pelos macrófagos. A hemossiderina é o resultado da degradação da hemoglobina e pelo fato de a quantidade de ferro ser maior do que a capacidade dos macrófagos em fagocitar e, então, remover; surge, portanto, a pigmentação escura. Entretanto, em função da escassa evidência científica e da falta de protocolos sobre a melhor técnica, o ácido tioglicólico tem sido utilizado no tratamento das hiperpigmentações hemossideróticas com aplicação tópica nas concentrações de 5 a 12% em gel, creme ou loção. A aplicação cutânea resulta em leve desconforto, discreto eritema e ainda leve e transitória descamação. O produto aplicado exala odor característico e intenso, embora sensibilização seja rara; deve permanecer de minutos a horas em contato com a região acometida (dependendo da concentração empregada, por exemplo, gel a 5%, deixar por 2 a 4 h; gel a 10%, deixar por 2 min, dobrando a cada sessão quinzenal até 15 min). A área deve ser lavada em seguida com água e sabonete. É importante o uso de meias elásticas assim como elevação do pé da cama. Deve-se considerar uma avaliação conjunta com angiologista (Capítulos 34 e 36).

## ▪ **Ocronose**

Estudada no contexto das doenças metabólicas, Capítulo 63.

## ▪ **Carotenemia**

A pele torna-se amarelada em função do depósito de caroteno; localizações preferenciais são: regiões palmoplantares, frontal e retroauricular. É decorrente da ingestão exagerada de caroteno (cenoura, mamão, tomate e outros) ou da incapacidade de sua transformação em vitamina A, como ocorre nos diabéticos e hipotireóideos. Diferencia-se da icterícia por não impregnar as mucosas e não apresentar prurido associado. Com a diminuição da ingestão dos alimentos ricos em caroteno, o quadro tende a regredir. Pode ser necessária a investigação de diabetes e hipotireoidismo (Figura 5.4).

## ▪ **Metalodermias**

A ingestão ou inoculação de ouro (*criiase*) e prata (*argiria*), neste caso também percutânea, pode produzir melanodermias. Um recente e efetivo tratamento para argiria é feito com o *laser* Nd:YAG.

## ▪ **Tatuagem**

*Felipe Aguinaga e Luna Azulay-Abulafia*

A tatuagem é uma das formas de adorno mais conhecidas no mundo. A prática de tatuagem existe desde a Antiguidade e atualmente pode ser considerada um fenômeno global, com exceção de poucos países. Muitas vezes acabam se tornando um problema, seja de natureza médica, psicossocial ou profissional. São feitas, em geral, como adorno ou à procura de identificação com determinados grupos (Figura 12.22).



Figura 12.22 Tatuagem.

O tatuador profissional usa agulhas descartáveis em aparelho elétrico e introduz as partículas na derme sempre na mesma altura, ao contrário do amador. É um processo doloroso e que normalmente deixa a pele sensível por alguns dias. Os pigmentos mais utilizados são sais inorgânicos de metais ou tintas orgânicas: azul-preto (carbono), vermelho (sulfato de mercúrio/cinabar e, em países mais desenvolvidos, tintas vegetais, quinacridona e selenito de cádmio), azul-claro (cobalto), amarelo (sulfato de cádmio), verde (óxido de cromo), violeta (manganês) e marrom/ocre (óxido de ferro). As tatuagens feitas com henna, uma planta, têm alto poder sensibilizante por conterem parafenilendiamina (Figura 12.23).



Figura 12.23 Tatuagem de cílios – derrame de pigmento. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

## **Complicações**

### **Infecções**

Têm mais chance de ocorrer quando as agulhas não são descartáveis. Hepatites, sífilis, tuberculose, AIDS e verrugas já foram descritas. Erisipela e outras piodermites são relatadas mesmo com o uso de agulhas descartáveis.

### **Reações alérgicas**

Enquanto o carbono é inerte e, portanto, não causa sensibilização, mercúrio (principalmente) e cromo ocasionalmente o fazem. A apresentação clínica se dá pelo aparecimento súbito de irritação, edema e eritema, mesmo anos após a inoculação. Em geral, a reação eczematosa se dá apenas no local, mas, raramente, pode evoluir para eritrodermia esfoliativa. Amálgama (contém mercúrio) nos dentes pode levar a erosões da mucosa oral. Nos pacientes com eczema de contato ao cimento, o dicromato de potássio contido nele certamente inter-reagirá com o cromo do pigmento. Ocasionalmente acontecem reações liquenoides (mercúrio, principalmente), raramente ocorrem reações granulomatosas (Figura 12.24) e excepcionalmente do tipo pseudolinfoma a determinados pigmentos. O cádmio é bom fotocondutor, e, portanto, pacientes com tatuagens que contenham amarelo podem, ao se expor ao sol, apresentar calor local seguido de edema e eritema.



Figura 12.24 Tatuagem – reação granulomatosa nodular ao pigmento vermelho. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)

### Queloides

Eventualmente ocorre, sobretudo, durante o processo de remoção (Figura 12.25). É descrito também fenômeno de Köebner. Quando a tatuagem é feita nos membros inferiores, é recomendável repouso relativo, pois caso contrário pode cursar com edema inflamatório ou não.



Figura 12.25 Quelóide secundário à remoção com laser de tatuagem (letras japonesas).

## Tratamento

Pode fazer-se necessário por quaisquer das manifestações de alergia ou por motivos estético-sociais. No primeiro caso, é necessária a exérese cirúrgica para remoção de todas as partículas; no segundo caso, se pequena, pode ser feita também exérese cirúrgica. Outra modalidade eficaz e moderna é a utilização de *laser*, cuja escolha está na dependência do tipo de pigmento, ou seja, do cromóforo. *Q-switched* Nd:YAG (1.064 nm) é eficaz para preto e azul; *Q-switched* Nd:YAG 532 para vermelho e verde; o de alexandrita (755 nm) para preto, azul e verde. Em geral, são necessárias de 8 a 10 sessões intervaladas de 6 a 8 semanas; em cerca de 30% dos casos não se consegue a remoção total da tatuagem. Nenhum *laser* é eficaz para pigmentos claros como o amarelo ou o branco e alguns pigmentos claros que contêm óxidos férricos e de titânio podem escurecer com o tratamento (passagem de férrico para ferroso). É importante lembrar que reações anafiláticas podem ocorrer após a liberação do pigmento em pacientes já sensibilizados. O *laser* de CO<sub>2</sub> ou de argônio e a dermabrasão também podem ser utilizados. A salabrasão também foi um método empregado, antes da época dos *lasers*.

Para o tratamento das reações granulomatosas, está descrito o uso do alopurinol, na dose de 300 a 600 mg/dia durante 6 meses. Por seu efeito antioxidante indireto e pela inibição da formação de

células gigantes multinucleadas, o alopurinol foi utilizado no tratamento de doenças granulomatosas como a sarcoidose e nas reações do tipo corpo estranho a preenchedores cutâneos permanentes. Mais recentemente têm sido obtidos bons resultados no tratamento às reações granulomatosas nas tatuagens.

## ► Bibliografia

### Hipercromias caracterizadas por melanócitos na derme

- Hidano A, Kajima H, Ikeda S, Mizutani H, Miyasato H, Niimura M. Natural history of nevus of Ota. *Arch Dermatol*. 1967 Feb;95(2):187-95.
- Morooka K. On the Mongolian spot in the Japanese. *Acta Anat Jpn*. 1931; 3:1371.
- Park JH, Lee MH. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules associated with Ota's nevus: case report. *J Korean Med Sci*. 2004 Aug;19(4):616-8.
- Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, Goldberg LH, Friedman, PM, Bruce S. Laser eradication of pigmented Lesions: a review. *Dermatol Surg*. 2011 May;37(5):572-95.

### Hipercromias caracterizadas pelo aumento de melanina ou de melanócitos na epiderme

- Adriano AR, Quiroz CD, Acosta ML, Talarico SR, Azulay DR. Shiitake dermatitis: first case reported in Brasil. *An Bras Dermatol*. 2013 Mai-Jun;88(3):419-21.
- Arlien-Soborg U, Iversen T. Albright's syndrome: a brief survey and report of a case in a seven-year-old girl. *Acta Paediatr Scand*. 1956 Sep;45(5):558-68.
- Ayoub N, Barete S, Bouaziz JD, Le Pelletier F, Frances C. Additional conjunctival and penile pigmentation in Laugier-Hunzinker syndrome: a report of two cases. *Int J Dermatol*. 2004 Aug;43(8):571-4.
- Azulay-Abulafia L. *Doença de Dowling-Degos*. Tese de Mestrado, área de concentração Dermatologia 1991; Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Becker SW, Reuter MJ. A familial pigmentary anomaly. *Arch Derm Syphilol*. 1939;40(6):987-98.
- Cosendey FE, Martinez NS, Bernhard GA, Dias MFRG, Azulay DR. Síndrome do nevo de Becker. *An Bras Dermatol*. 2010 May-Jun;85(3):379-84.
- Crowe FW, Schull WJ. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. *Arch Intern Med*. 1953 Jun;91(6):758-66.
- Cruz HV, Sanchez LT, Mckinster CD. Epidermal nevus syndromes: clinical findings in 35 patients. *Pediatric Dermatology*. 2004 Jul-Aug;21(4): 432-9.
- Danari R, Konig A, Salhi A, Bittar M. Becker's nevus syndrome revisited. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):965-9.
- Darouti ME, Marzouk SA. Reticulate acropigmentation of Dohi: a report of two new associations. *Inter J Dermatol*. 2004 Aug;43(8):595-6.
- Delacrétaz J, Rutschmann JP. Albright's syndrome and associated disorders. *Dermatologica*. 1960 Jul-Sep;121:107-20.
- Eng C. Constipation, polyps or cancer? Let PTEN predict your future. *Am J Med Genet*. 2003 Nov 1;122A(4):315-22.

- Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) 2001 Nov 29 [Updated 2012 Apr 19]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR *et al.*, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488>.
- Erkek E, Hizel S *et al.* Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53(4):639-43.
- Froes GC, Pereira LB, Rocha VB. Caso para diagnóstico. Discromatose simétrica hereditária (acropigmentação reticulada de Dohi). *An Bras Dermatol.* 2009;84(4):425-7.
- Garcia-Hernández MJ, Camacho F. Nevo de Becker. Diagnóstico diferencial y asociaciones. *Piel.* 1998 Dec;13(10):513-7.
- Geller M, Carakushansky G, França F, Nunes F, Bonalumi A. Síndrome de Peutz-Jeghers. *J Bras Med.* 2003 Abr;84(4):73-6.
- Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple lentigines syndrome. *Am J Dis Child.* 1969 Jun;117(6):652-62.
- Hachisuka J, Ichikawa M, Moroi Y, Urabe K. A case of Carney complex. *Int J Dermatol.* 2006 Dec;45(12):1406-7.
- Hadj-Rabia S *et al.* Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-kB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar;64(3):508-15.
- Happle R, Koopman RJ. Becker nevus syndrome. *J Am Med Genetics.* 1997;68: 357-61.
- Jessen RT, Epps DEV, Goodwin JS, Bowerman J. Incontinentia pigmenti. Evidence for both neutrophil and lymphocyte dysfunction. *Arch Dermatol.* 1978 Aug;114(8):1182-6.
- Kao KT, Patel JK, Pampati V. Cronkhite-Canada syndrome: a case report and review of literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:619378.
- Kelley BP, Doherty SD, Calame A, Hsu S. Acquired dermal melanocytosis of the hand at the site of treated psoriasis. *Dermatol Online J.* 2009 Dec 15;15(12):2.
- Lee S, Kim DH, Lee G, Whang KU, Lee JS, Park YL. An unusual case of congenital dermal melanocytosis. *Ann Dermatol.* 2010 Nov;22(4):460-2.
- Liu Y, Liu F, Wang X *et al.* Two novel frameshift mutations of the *DRASD* gene in chinese pedigrees with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Inter J Dermatol.* 2012 Aug;51(8):920-2.
- Mansur C, Mansur L, Gonçalves R, Mansur J, Gamonal AC, Valverde R. Síndrome de Peutz-Jeghers: tratamento da lentiginose oral com laser Alexandrita. *An Bras Dermatol.* 2003 Jul-Ago;78(4):501-5.
- Otoni FA, Froes GC, Pimenta MR, Vale ECS. Você conhece esta síndrome? Anemia de Fanconi. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):487-9.
- Pereira MA, Mesquita LA, Budel AR, Cabral CS, Feltrim AS. Incontinência pigmentar ligada ao X ou síndrome de Bloch-Sulzberger: relato de um caso. *An Bras Dermatol.* 2010 Mai-Jun;85(3):372-5.
- Puppin Jr D, Fragoso RP, Azulay DR. Dermatoses e doenças do trato digestivo. *Arq Bras Med.* 1991 Jul-Ago;65(4):411-4.
- Rhodes AR, Silverman RA, Harris TJ. Mucocutaneous lentigines, cardiomucocutaneous myxomas and multiple blue nevi: the LAMB syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Jan;10(1):72-82.
- Rodriguez DEA, Lima CSP, Lourenço GJ *et al.* Molecular analysis of the most prevalent mutations of the *FANCA* and *FANCC* genes in Brazilian patients with Fanconi anaemia. *Genet Mol Biol.* 2005;28(2):205-9.
- Shah KR, Boland R, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. J



*Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):189.e1-21; quiz 210.

Sprecher E, Itin P, Whittock NV *et al.* Refined mapping of Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome to a 6 cM interval on chromosome 17q11.2-q21 and investigation of candidate genes. *J Invest Dermatol.* 2002 Sep;119(3):692-8.

Swati G. Patel & Dennis J. Ahnen familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 Oct;14(5):428-38.

Sweetser S, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome: an acquired condition of gastrointestinal polyposis and dermatologic abnormalities. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2012 Mar;8(3):201-3.

Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):211.e1-33; quiz 244-6.

Whittock NV, Coleman CM, McLean WH *et al.* The gene for Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome maps to 17q21. *J Invest Dermatol.* 2000 Oct;115(4):694-8.

## Hipercromias adquiridas

Adams DR, Eid MP, Badreshia S, Ammirati CT. Self-assessment examination of the American Academy of Dermatology: a violaceous plaque. *J Am Acad Dermatol.* 2006 May;54(5):185-7.

Adriano AR, Quiroz CD, Acosta ML, Talarico SR, Azulay DR. Dermatite flagelada por shiitake, primeiro relato de caso no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2013 Mai/Jun;86(3):em publicação.

Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid and other therapies. *Cutis.* 1996 Jan;57(1 Suppl):36-45.

Cherobin ACFP, Oliveira FO, Baeta IGR, Vale ECS. Case for diagnosis. Ashy dermatosis. *An Bras Dermatol.* 2012 Jan-Feb;87(1):151-2.

Gilchrest BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR, Parrish JA. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol.* 1977 Mar;96(3):245-8.

Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995 Dec;131(12):1453-7.

Guillet G, Guillet MH, de Meaux H, Gauthier Y, Sureve-Baseille JE, Geniaux M, Orreteguy C. Cutaneous pigmented stripes and bleomycin treatment. *Arch Dermatol.* 1986 Apr;122(4):381-2.

Hall MA, Annas A, Nyman K, Talme T, Emtestam L. Basalioma after amiodarone therapy-not only in Britain. *Br J Dermatol.* 2004 Oct;151(4):932-3.

Hanada K, Hashimoto I. Flagellate mushroom (Shiitake) dermatitis and photosensitivity. *Dermatology.* 1998;197(3):255-7.

Kim EH, Kim KC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci.* 2007 May;46(2):111-6.

Mak RK, Wakelin SH. Shiitake dermatitis: the first case report from an European country. *Br J Dermatol.* 2006 Apr;154(4):800-1.

Maoz KBA, Dvash S, Brenner S. Amiodarone-induced skin pigmentation and multiple basal-cell carcinomas. *Inter J Dermatol.* 2009 Dec;48(12):1398-400.

Nakamura T. Shiitake (*Lentinus edodes*) dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1992 Aug;27(2):65-70.

Perlin E, Ahlgerm JD. Pigmentary effects from the protracted infusion of 5-fluorouracil. *Inter J Dermatol.* 1991 Jan;30(1):43-4.

Ponzio HA, Cruz MF. Acurácia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. *An Bras*

*Dermatol.* 1993 Nov-Dez;68(6):325-8.

Serpa SS, Santos OLR, Oliveira WN, Filgueira AL. Queimaduras extensas provocadas pela folha da figueira. *An Bras Dermatol.* 1996 Set-Out;71(5):443-6.

Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):689-97; quiz 698.

Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):699-714; quiz 71.

Silveira JCG, Cunha BM, Estrella RR. Dermatite flagelada induzida pela bleomicina. *An Bras Dermatol.* 2006 Jan-Fev;81(1):83-5.

Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Mar;40(3):367-98.

Tamler C, Duque-Estrada B, Burnier F, Rabello R, Barcaui C. Papel da dermatoscopia na classificação do melasma: estudo comparativo com a luz de Wood. *An Bras Dermatol.* 2007;82(suppl 1):S1-228.

Yamamoto T, Nishioka K. Flagellate erythema. *Int J Dermatol.* 2006 May;45(5): 627-31.

### **Discromias por outros pigmentos que não a melanina**

Costa A, Basile AVD, Medeiros VLS, Moisés TA, Ota FS, Palandi JAC. *Peeling* de gel de ácido tioglicólico 10%: opção segura e eficiente na pigmentação infraorbicular constitucional. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010;2(1):29-33.

Kilmer SL. Laser treatment of tattoos. *Dermatol Clin.* 1997 Jul;15(3):409-17.

Kluger N, Hubiche T, Del Giudice P. Tattoo-induced edema of the lower limbs mimicking cellulitis: report of two cases. *Int J Dermatol.* 2013 Mar;52(3):384-6.

Kuperman-Beade M, Levine VJ, Ashinoff R. Laser removal of tattoos. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(1):21-5.

Martín JM, Revert A, Monteagudo C, Villalón G, Godoy R, Jordá E. Granulomatous reactions to permanent cosmetic tattoos successfully treated with topical steroids and allopurinol. *J Cosmet Dermatol* 2007 Dec;6(4):229-31.

Tulli R, Izzo M. El papel del ácido tioglicólico em las pigmentaciones férricas. *Rev Panam Flobol Linfol.* 2001;41(2):57-63.

# Parte 5 ■ Dermatoses Papuloescamosas

- 13 ■ Dermatoses Eritematoescamosas, 148
- 14 ■ Dermatoses Basicamente Papulosas, 166

# Dermatoses Eritematoescamosas

*Sueli Carneiro, Luna Azulay-Abulafia e David R. Azulay*

## ▶ Psoríase

### ▪ Conceito

Doença imunoinflamatória, cutâneo articular, crônica e recorrente que se caracteriza por hiperplasia epidérmica, ciclo evolutivo acelerado dos queratinócitos e ativação imune inapropriada.

### ▪ Epidemiologia

Sua distribuição é universal, com prevalência variando de 1 a 3%, dependendo da população em estudo; no entanto, é rara em negros. Apresenta 2 picos de incidência: entre 20 e 30 anos de idade e após os 50 anos; pode ocorrer em qualquer faixa etária. É mais frequente na terceira década (75%) e, quando ocorre antes dos 30 anos, tem pior prognóstico, estando mais frequentemente associada ao HLA-Cw6 e a uma história familiar positiva para a doença (alguns autores a designam como tipo I, enquanto o tipo II ocorre após os 30 anos). Ambos os sexos são acometidos igualmente.

### ▪ Etiopatogenia

De causa desconhecida, sabe-se, contudo, que apresenta base hereditária, provavelmente multifatorial, o que significa dizer que é de herança poligênica e requer fatores ambientais para sua expressão. Em gêmeos univitelinos, a psoríase foi diagnosticada em 70% deles contra 23% nos dizigóticos; a observação de psoríase intrafamiliar é comum. Pelo menos 12 *loci* de suscetibilidade foram mapeados e designados PSORS1–PSORS12. O maior determinante está na

região PSORS1 do MHC (complexo principal de histocompatibilidade) no cromossomo 6p21. Existe correlação com os haplótipos HLA-DR7, B13, B16 e B17 nos tipos cutâneos e HLA-A26, B27, B38, B39, DR4 e DR7 na artrite periférica e/ou axial. A maior associação tanto cutânea quanto articular é ao HLA-Cw6. Em um estudo populacional no Rio de Janeiro, um dos autores encontrou os grupos alélicos HLA-B\*57 e HLA-Cw\*06 significativamente mais prevalentes, e o primeiro especialmente nos pacientes com eritrodermia, interações, tratamento sistêmico e artrite.

Apesar dos inúmeros pontos controversos na patogênese, a participação do infiltrado inflamatório de células T e de células dendríticas já está bem delineada. Há predomínio da resposta Th1 e recentemente foi constatada a participação das células Th17 na patogênese da doença. A derme e a membrana sinovial contêm grande número de linfócitos T CD4 ativados que secretam interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator transformador de crescimento alfa (TGF- $\alpha$ ) e interleucina-8 (IL-8). Acredita-se que o TNF- $\alpha$  seja uma das principais citocinas implicadas na patogênese da doença. O TGF- $\alpha$  promove a angiogênese e estimula a proliferação de queratinócitos e sinoviócitos, ambos aumentados na psoríase. Outros eventos imunológicos são depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento na epiderme comprometida e a existência de anticorpos contra a camada córnea. Alguns estudos constataram alteração do nível de AMP cíclico e, como consequência, desequilíbrio na relação GMPc/AMPC, que são reguladores do crescimento e da diferenciação celulares. Há também participação de proteases, importantes reguladoras da proliferação celular, com capacidade de produzir mediadores inflamatórios, via cascata do complemento, que podem estar aumentadas na psoríase.

Em resumo, na placa psoriásica, há células T (CD4) ativadas secretando linfocinas, células apresentadoras de antígenos ativadas como células de Langerhans, macrófagos e outras células dendríticas, polimorfonucleares aumentados e queratinócitos hiperproliferados. O mecanismo autoperpetuante da psoríase seria resultado de uma ou das várias alterações citadas ou faltaria uma proteína supressora?

O ciclo evolutivo das células epidérmicas é mais rápido na psoríase do que na pele normal, o que causaria, devido à imaturidade delas, grande produção de escamas (paraceratose). Até o presente momento, se discute não somente o tempo que a célula psoriásica levaria para migrar, a partir da camada basal até a parte superior da camada de Malpighi, como a velocidade de mitose das células germinativas. Estudos recentes mostram que a velocidade de trânsito na psoríase é de 5 dias e, na pele normal, 13 dias; além disso, a velocidade de mitose é de 100 h na psoríase e de 200 h na pele normal. Há trabalhos que mostram que as poliaminas (putrescina, espermidina e esperminas) têm função relevante na proliferação celular, estando aumentadas nas lesões, no sangue e na urina desses doentes; é interessante ressaltar que determinadas substâncias terapêuticas (antralina, retinoides, esteroides tópicos e UVB) provocam redução das poliaminas.

Outros estudos demonstraram elevados níveis de ácido araquidônico, metabolizado pela enzima

ciclo-oxigenase e principalmente pela enzima lipo-oxigenase, cujos produtos são os leucotrienos e o ácido eicosatetraenoico, potentes fatores quimiotáticos para leucócitos. De maneira indireta, comprova-se essa teoria pelo agravamento das lesões de psoríase quando os pacientes fazem uso de indometacina: haveria bloqueio na síntese de prostaglandinas por inibição preferencial da enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e consequente aumento da atividade da lipo-oxigenase.

Fatores ambientais são preponderantes para instalação ou agravamento da doença. Destacamos o clima frio (quanto maior a latitude, maior a incidência de psoríase, provavelmente pela menor radiação solar), o trauma e microtraumatismos cutâneos, articulares ou periarticulares, tanto físicos, químicos, elétricos ou cirúrgicos; infecções causadas por vírus ou bactérias, como HIV, dengue, estreptococcias e outros; alterações metabólicas e endócrinas como diabetes, tireoidopatias e hipocalcemia; o estresse emocional representado pelas perdas ou modificações nas relações interpessoais; o fumo e o álcool, os fatores psicogênicos, alguns fármacos como lítio, cloroquina, betabloqueadores seletivos ou não, aminoquinoleínas, inibidores da enzima conversora de angiotensina e análogos dos receptores tipo II da angiotensina, antilipidêmicos (fibratos), anti-inflamatórios COX1 preferenciais ou seletivos, com menor potencial os inibidores da COX-2; interferon  $\alpha$  e  $\gamma$  e, por conseguinte, imiquimode, que induz a produção de IFN- $\alpha$ . Há raros casos descritos por estatinas, terbinafina e, mais recentemente, como complicação da terapia biológica com inibidores do TNF- $\alpha$  (mais de 150 casos). Além desse paradoxo, nesses casos, é interessante saber que mesmo após afastar o agente biológico desencadeante, a psoríase pode continuar ativa e ser controlada, posteriormente, com outro anti-TNF- $\alpha$ .

Em publicação com 140 pacientes com psoríase, verificou-se maior incidência de candidíase oral e que essa associação tinha correlação significativa com a gravidade da doença.

## ■ Clínica

As lesões típicas são eritematoescamosas, em placas, de limites bem precisos e, por vezes, circundadas por halo periférico claro (*halo de Woronoff*); as escamas são, em geral, argênticas (Figuras 13.1 a 13.5).



Figura 13.1 Psoríase. Lesões eritematoescamosas em placas com bordas bem definidas, quadro típico.



Figura 13.2 Psoríase. Lesões eritematoescamosas em placas; localização característica.



Figura 13.3 Psoríase. Lesão eritematoescamosas em placa no joelho (A) e no dorso da mão (B). (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)





Figura 13.4 Psoríase. Placa eritematodescamativa na perna. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 13.5 Psoríase. Lesões bem definidas – escamas argênticas.

O tamanho das lesões varia de alguns milímetros (psoríase gutata) a grandes placas de vários centímetros; a morfologia pode ser variada: numular, girata, anular e outras (Figuras 13.6 a 13.11). A simetria é a regra, embora possam existir casos de lesão única e isolada (Figura 13.12). Os locais mais frequentes são: face extensora dos membros – sobretudo cotovelos e joelhos –, tronco, região sacra e couro cabeludo; há, entretanto, casos com localização nas áreas de flexão (psoríase invertida).



Figura 13.6 Psoríase. Lesões anulares e policíclicas.



Figura 13.7 Psoríase. Aspecto rupioide/ostráceo.



Figura 13.8 Psoríase. Detalhe da figura anterior.



Figura 13.9 Psoríase. Placas eritematodescamativas arredondadas. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 13.10 Psoríase. Lesões seguindo as linhas de Blaschko; aspecto raríssimo.



Figura 13.11 Psoríase. Aspecto caprichoso das lesões. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 13.12 Psoríase. Três placas eritematosas com escamas argênticas, arredondadas. Sem outras lesões no tegumento. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

Lesões de mucosas são raras, mas podem ocorrer queilite, glossite, língua fissurada e língua geográfica, blefarite, conjuntivite e ceratite.

A *curetagem metódica de Brocq* é a manobra semiológica que caracteriza a placa psoriásica, apesar de não ser patognomônica: no primeiro momento, destacam-se as escamas brancas nacaradas, estratificadas (sinal da vela), surgindo a seguir uma membrana branca transparente, que uma vez curetada dá lugar a um sangramento puntiforme (topo das papilas dérmicas) ou orvalho sanguíneo, chamado *sinal de Auspitz* (Capítulo 5).

As unhas estão comprometidas em 35 a 50% dos pacientes com psoríase e em até 83% daqueles com doença articular; as lesões podem ocorrer por dano na matriz ou por comprometimento do leito ungueal. Psoríase afetando a matriz ungueal provoca depressões cupuliformes ou puntiformes (*pittings ungueais*) (Figura 13.13 A) ou unha em dedal, leuconiquia (manchas brancas na lâmina ungueal) ou “esfarelamento” da unha. Quando o acometimento é do leito, há onicólise (Figuras 13.13 B e 13.14), onicorrexe, ceratose subungueal, hemorragia em estilha e a mancha de óleo/salmão (Figura 13.13 B); o comprometimento pode ser de uma, algumas ou todas as unhas (Figura 13.15) e, raramente, é a única manifestação da doença (Capítulo 59).

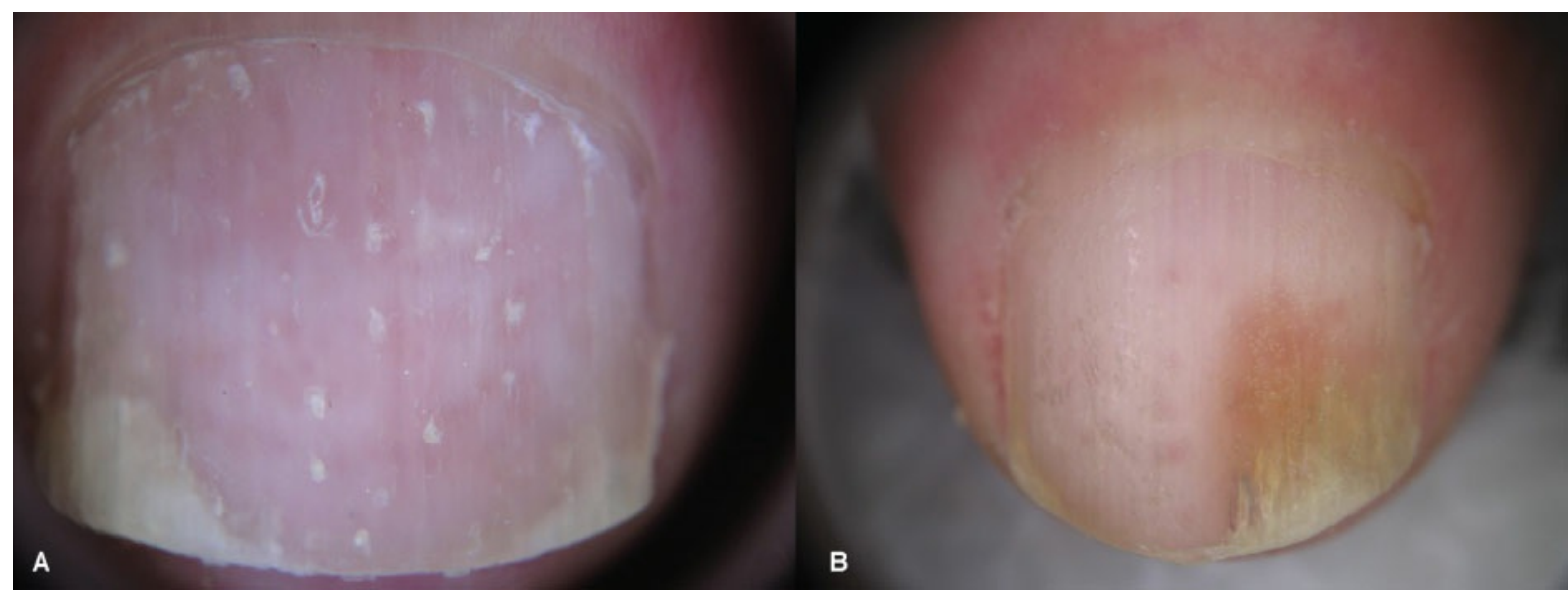


Figura 13.13 Psoríase. A. Pitting ungueal. B. Pitting ungueal, onicólise distal e mancha em salmão. (Cortesia da Dra. Robertha Nakamura.)



Figura 13.14 Psoríase – onicólise de todas as unhas com ceratose subungueal. (Cortesia da Dra. Robertha Nakamura.)



Figura 13.15 Psoríase com grave acometimento das unhas.

O prurido ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes; o trabalho de pesquisa de um dos autores mostrou que o prurido está relacionado com a quantidade de mastócitos presentes no infiltrado inflamatório. Muitos pacientes com lesões inflamadas referem sensação de queimação e até de “dor” na pele.

O fenômeno de Köebner, que se caracteriza por reprodução da lesão em locais de traumatismo (Figura 13.16), está presente na psoríase em porcentagem variável de acordo com diferentes autores, de 11 até 75% dos pacientes (Capítulo 5).





Figura 13.16 A. Psoríase. Fenômeno de Köebner. (Coleção do Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação em Dermatologia, UFRJ.) B. Psoríase. Fenômeno de Köebner causado por UVB narrow band, quando do teste para a busca da dose eritematosa mínima. Observe a proporcionalidade entre a intensidade das lesões e a quantidade de irradiação recebida.

Podemos distinguir várias manifestações clínicas de psoríase, como apresentado a seguir.

- ▶ **Vulgar ou em placas.** É a apresentação típica, com as características já descritas.
- ▶ **Gutata ou eruptiva.** Tem início abrupto, com lesões pequenas e arredondadas, predominantemente no tronco. Ocorre frequentemente 2 a 3 semanas após estreptococcia do trato respiratório superior, em adultos jovens e crianças (Capítulo 2, ver conceito de *superantígenos*). O uso de antibióticos não parece mudar a evolução do quadro; aproximadamente 33% dos pacientes evoluem para psoríase em placa em 10 anos (Figura 13.17).



Figura 13.17 A. Psoríase disseminada. B. Psoríase gutata em jovem.

► **Pustulosa.** Caracteriza-se por pústulas estéreis. Há uma apresentação generalizada (tipo *von Zumbusch*), eventualmente com morfologia anular, que tem início súbito, febre, comprometimento geral e leucocitose que pode evoluir para êxito letal; e apresentações localizadas (*palmoplantar*, *acrodermatite contínua de Hallopeau* – Capítulo 22). O impetigo herpetiforme é, atualmente, considerado uma variante de psoríase pustulosa generalizada que ocorre durante a gravidez, com

febre e comprometimento geral intenso e hipocalcemia, podendo provocar abortamento. Os inibidores de TNF- $\alpha$  podem desencadear qualquer uma das apresentações pustulosas, mais frequentemente a localizada (Figuras 13.18 a 13.20).



Figura 13.18 Psoríase pustulosa.



Figura 13.19 Psoríase. Forma pustulosa localizada.



Figura 13.20 Psoríase pustulosa na gravidez (impetigo herpetiforme).

► **Eritrodérmica.** É quando 85 a 100% do tegumento está comprometido, podendo ocorrer alterações gerais na termorregulação, na hemodinâmica, nos equilíbrios hidreletrolítico e proteico. Em geral, a forma eritrodérmica é secundária e costuma decorrer de tratamentos intempestivos (p. ex., coaltar em altas concentrações) ou pela retirada do corticoide (rebote); alguns casos podem ser primários (Figura 13.21).



Figura 13.21 Eritrodermia psoriásica – observa-se a grande quantidade de escamas.

- ▶ **Ungueal.** Caracterizada por ser, em alguns casos, a localização exclusiva da psoríase; seu valor semiológico é grande, considerando sua associação (80 a 90%) à artrite psoriásica.
- ▶ **Linear ou zosteriforme.** São tipos de difícil diferenciação com os nevos epidérmicos zosteriformes, em especial com o tipo inflamatório (NEVIL).
- ▶ **Invertida.** É quando as lesões se situam nas áreas de flexura. Ocorre com frequência em HIV-infectados e melanodérmicos (Figuras 13.22 e 13.23).



Figura 13.22 Psoríase invertida. (Coleção do Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação em Dermatologia, UFRJ.)



Figura 13.23 Psoríase invertida. (Cortesia do Dr. Arles Brotas.)

► **Mínima.** Restringe-se a pequenas lesões persistentes ou intermitentes, em geral eritematoescamosas, mas, às vezes, com vesículas e/ou pústulas, que se localizam preferencialmente em um ou vários dígitos.

► **Ceratodérmica.** Palmas e plantas espessadas e descamativas podem ser a única manifestação da doença ou fazer parte do quadro (Figura 13.24).



Figura 13.24 Psoríase. Forma palmoplantar.

► **Artropática.** Artrite crônica inflamatória soronegativa, ou seja, com fator reumatoide negativo e ausência de nódulos subcutâneos. Atualmente, são incluídas como manifestações da forma

artropática a entesite e a dactilite. A doença articular afeta igualmente ambos os sexos, e compromete de 5 a 40% dos pacientes com psoríase, de qualquer das suas manifestações clínicas, mas com maior frequência nos casos com tipo ungueal, em placas, eritrodérmico e pustuloso. O HLA-B27 correlaciona-se com o comprometimento axial, enquanto -B38, -B39, B57, DR4 e DR7 com o comprometimento periférico (Figuras 13.25 e 13.26).



Figura 13.25 Psoríase artropática. Paciente com a doença desde a infância. (Arquivo do Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação em Dermatologia, UFRJ.)



Figura 13.26 Psoríase artropática.

As lesões de pele antecedem em 70% das vezes o acometimento articular, em 20% dos casos são concomitantes e raramente (10%) o acometimento articular pode preceder as lesões cutâneas por tempo variado. Os surtos de agudização da artrite se correlacionam com a piora das lesões



cutâneas em 30 a 50% dos pacientes. É impossível prever qual apresentação clínica da psoríase se complicará com artrite; algumas, graves e difusas, eritematosas e pruriginosas, nunca acometem as articulações, e outras, discretas, se acompanham de poliartrite grave, não existindo, portanto, paralelismo entre a gravidade do acometimento articular e a extensão das lesões de pele. Os pacientes podem apresentar, no início, apenas queixas dolorosas articulares, difusas, mal caracterizadas e com caráter migratório, acometendo principalmente mãos, pés e joelhos; outras vezes, as queixas são talalgias, algias vertebrais ou da articulação escapuloumeral. Existem ainda mialgias, radiculalgias e parestesias precedendo o quadro articular característico. Sinais de inflamação podem ser detectados, como: rigidez matinal, febre, perda de peso, fadiga e anemia. O acometimento articular pode ser agudo ou insidioso, mono, oligo ou poliarticular.

A artrite foi classificada por Moll e Wright em 5 subtipos. O comprometimento das articulações interfalanganianas (predominantemente *interfalangiana distal*) representa a manifestação mais típica da doença, mas ocorre em apenas 5% dos casos. A forma *oligo/poliarticular assimétrica* é observada em 70% – joelhos, tornozelos, punhos e pequenas articulações das mãos e dos pés. A apresentação *axial* ou *espondilite* (5%), acompanhada ou não de artrite periférica, acomete a coluna vertebral com pseudossindesmófitos grandes e assimétricos, que são as calcificações paravertebrais. Alguns pacientes (15%) apresentam quadro de *poliartrite simétrica* indistinguível da artrite reumatoide, com deformidades similares àquelas da não reumatoide. A *artrite erosiva/mutilante*, observada em apenas 5% dos casos, apresenta lesões osteolíticas e anquilose, que podem ser acompanhadas de espondilite e sacroileíte. Nesse tipo, os homens são os mais afetados e a progressão é rápida, com aparecimento de deformidades em poucos meses.

Em 2006, componentes do GRAPPA (*Group of Research and Assessment of Psoriasis e Psoriatic Arthritis*) desenvolveram e validaram o CASPAR (*Criteria Classification of Psoriatic Arthritis*) que tem sido amplamente usado, não diagnosticando apenas a artrite inicial (Quadro 13.1).

### Quadro 13.1

#### Critérios CASPAR 2006.

Doença articular inflamatória e, pelo menos, 3 pontos nos critérios a seguir:	
Psoríase cutânea atual	2 pontos
História de psoríase	1 ponto
História familiar de psoríase	1 ponto
Dactilite	1 ponto
Neoformação óssea justarticular	1 ponto
Fator reumatoide negativo	1 ponto
Distrofia ungueal	1 ponto

Fonte: Taylor *et al.* A&R 2006;54:2665-73.

Pode ocorrer comprometimento extra-articular como entesopatia caracterizada pelo acúmulo de

linfócitos e monócitos no local de inserção do tendão ou do ligamento, com conseqüente erosão e formação de osso novo reativo que resulta em esporões e periostite. O dedo “em salsicha” é resultado da inflamação intensa das estruturas periarticulares como tendões e ligamentos, afetando suas bainhas nos locais de inserção.

Com o intuito de escolher e avaliar protocolos de tratamento, foi criado um instrumento para medir a gravidade e a extensão do comprometimento cutâneo – o PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) –, que avalia o grau de eritema, espessura e descamação com escores de rigor que variam de 0 a 4 e de extensão de 1 a 6 (Quadro 13.2).

Quadro 13.2		Cálculo do PASI.			
	Escore de gravidade* (0 a 4)			Escore de extensão** (0 a 6)	Totais parciais (fator segmento)
	Eritema	Espessura	Descamação		
Cabeça (C)				x _____ _____	x 0,1 = _____
Tronco (T)				x _____ _____	x 0,3 = _____
Membros superiores (S)				x _____ _____	x 0,2 = _____
Membros inferiores (I)				x _____ _____	x 0,4 = _____

\*Escore de gravidade: 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = intenso; 4 = muito intenso. \*\*Escore de extensão: 0 = ausência; 1 = até 10% do segmento; 2 = de 10 a 29% do segmento; 3 = de 30 a 49% do segmento; 4 = de 50 a 69% do segmento; 5 = de 70 a 89% do segmento; 6 = de 90 a 100% do segmento.

Outros critérios que indicam a gravidade da doença devem ser observados, além do PASI (Quadro 13.3).

Quadro 13.3		Outros critérios para indicar gravidade da doença.	
Pústulas estéreis	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Acometimento ungueal	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Especificar:			
Acometimento musculoesquelético	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	
Especificar:			
Febre	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	

Azulay-Abulafia L.

## Comorbidades associadas à psoríase

Acredita-se que a inflamação crônica presente nas placas de psoríase esteja associada a aterosclerose, a maior ativação de plaquetas e a resistência periférica elevada à insulina (existe correlação entre o PASI e a secreção de insulina). Tais fatos explicam a maior incidência de obesidade, hipertensão, dislipidemia aterogênica e hiper-homocisteinemia observada nos pacientes psoriásicos, que também apresentam aumento do risco cardiovascular.

## ■ Histopatologia

É muito característica e temos: ocorrência de paraceratose, ausência da camada granulosa, acantose regular dos cones interpapilares, papilomatose em que são observados capilares dilatados e tortuosos com atrofia epidérmica suprapapilar. A ocorrência de pequenas coleções de polimorfonucleares imediatamente abaixo do estrato córneo paraceratótico, em que as células epidérmicas estão edematosas, configura a pústula espongiiforme de Kogoj. O microabscesso de Munro, que é muito típico, é a denominação para o acúmulo de neutrófilos dentro da camada córnea. As alterações anteriormente descritas podem ocorrer também na doença de Reiter, na língua geográfica e na candidíase. Certamente, nas formas pustulosas, são encontradas coleções maiores de neutrófilos. A ocorrência de espongiose na região palmoplantar não inviabiliza o diagnóstico de psoríase (Figuras 13.27 e 13.28).

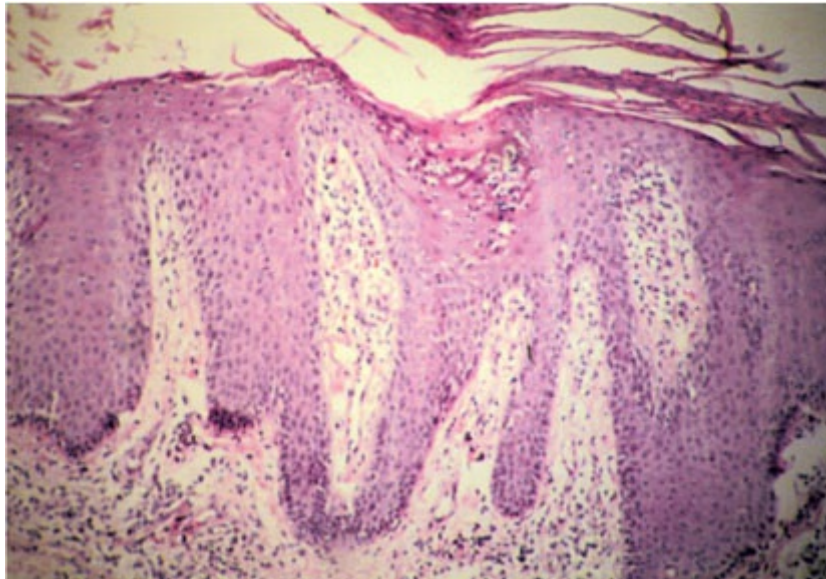


Figura 13.27 Histopatologia da psoríase. Hiperkeratose com paraceratose, atrofia suprapapilar com acantose regular e vasos dilatados e congestos no topo das papilas.

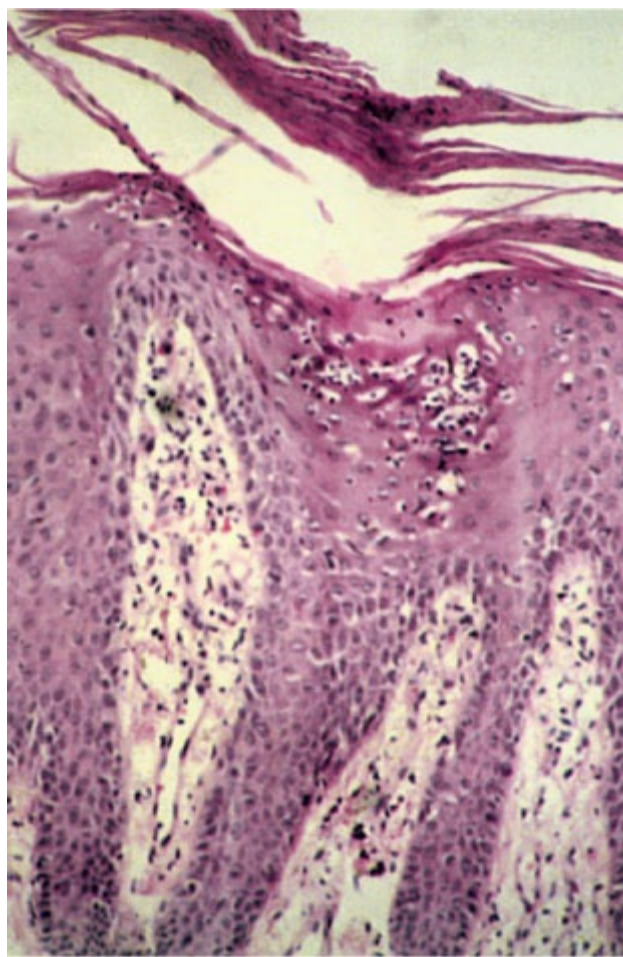


Figura 13.28 Histopatologia da psoríase. Em detalhe, acúmulo de neutrófilos acompanhado de edema constituindo a pústula espongiforme de Kogoj; vasos dilatados e tortuosos no topo das papilas, o que torna possível o sinal de Auspitz.

## ▪ Diagnóstico

É feito em bases clínicas. Em geral, não requer complementação laboratorial. Grande valor semiológico é dado à *curetagem metódica de Brocq*, já descrita anteriormente.

O laboratório é inespecífico, com eventuais aumentos de ácido úrico nas apresentações extensas e ativas e de velocidade de hemossedimentação (VHS),  $\alpha_2$ -globulina e proteína C reativa nas formas artropáticas. A leucocitose ocorre nas apresentações pustulosas extensas e, sobretudo, agudas; a hipocalcemia é encontrada no impetigo herpetiforme (Capítulo 22).

## ▪ Tratamento

Devido à patogênese da doença, o objetivo da terapêutica é o seu controle clínico, de preferência com remissão prolongada e reflexos positivos na qualidade de vida. Os diversos medicamentos atuam bloqueando, em níveis diferentes, a proliferação exagerada dos queratinócitos e a ativação linfocitária que produz muitas e diferentes citocinas pró-inflamatórias. Na maioria das vezes, há necessidade de associação de mais de uma substância tópica e/ou sistêmica.

Como medida geral, recomenda-se o uso de óleos ou outros emolientes para ajudar na remoção das escamas.

Os esquemas terapêuticos atuais incorporam regimes rotatórios de medicamentos, visando minimizar os riscos dos efeitos colaterais cumulativos. É realizado de acordo com a classificação da forma, extensão e gravidade da psoríase e o grau de comprometimento da qualidade de vida do paciente.

Tomando como base a porcentagem de extensão (BSA – *body surface area*), consideramos psoríase leve abaixo de 10% e grave acima de 10% de área corporal acometida. Quando o parâmetro utilizado é o PASI, os escores maiores que 10 classificam a psoríase em moderada a grave. A terapêutica será diferente também no caso de envolvimento sistêmico e/ou ocorrência de artrite nas suas diversas modalidades. Além disso, deve-se considerar a apresentação de pústulas e o acometimento ungueal.

É importante ter em mente a cronicidade da doença, para estabelecer a associação de diferentes medicamentos ou modalidades terapêuticas.

Alguns medicamentos utilizados para outras doenças coexistentes tornam sabidamente mais difícil o controle da psoríase, podendo diminuir a eficácia terapêutica ou potencializar os efeitos adversos. Além disso, cada terapêutica requer avaliação clínica e laboratorial prévias e de acompanhamento.

Para a psoríase leve, opta-se pelos tratamentos tópicos, podendo ser usados emolientes com ou sem ácido salicílico, antralina, coaltar (método Goeckerman), calcitriol ou calcipotriol, tazaroteno e os mais recentes imunomoduladores, como o pimecrolimo e o tacrolimo.

Os derivados do alcatrão da hulha como a antralina a 0,1 a 1% são eficazes: a terapia de contato curto consiste no uso de concentrações maiores (1 a 2%) deste medicamento, inicialmente por 5 min, aumentando gradualmente até 30 min. Os emolientes, como óleos de amêndoas e mineral, carbamida a 10%, melhoram a descamação e restauram a hidratação cutânea. (Capítulo 75, item *Método de Goeckerman*, e Capítulo 79, item *Formulário dermatológico*).

O calcipotriol (1,25-di-hidroxitamina), análogo da vitamina D<sub>3</sub>, inibe a proliferação e induz a diferenciação celular. Em alguns países, existe apenas a apresentação em pomada, que deve ser aplicada 2 vezes/dia sobre as lesões; causa irritação na pele quando aplicada na face. A dose semanal não deve exceder 100 g, pois pode levar a hipercalcemia. Recentemente, foi introduzida a associação de calcipotriol 50 mg/g com dipropionato de betametasona 0,5 mg/g, para ser usada 1 vez/dia.

O tazaroteno em gel a 0,05 ou 0,1% é o primeiro retinoide de uso tópico para psoríase, e está indicado para os casos nos quais o acometimento não ultrapasse 20% da superfície corpórea. É aplicado 1 vez/dia e os efeitos colaterais, que são dose-dependentes, ocorrem em 10 a 30% dos pacientes, sendo os principais: prurido, sensação de queimação, eritema, irritação, descamação, xerodermia, piora da psoríase e dor local. É contraindicado para mulheres grávidas ou em idade fértil e em pacientes usando medicamentos reconhecidamente fotossensibilizantes. Tem sido

preconizada a sua associação a corticoides de média potência, 1 vez/dia.

Trabalhos recentes demonstraram a eficácia do tacrolimo 0,1% e do pimecrolimo a 1%, 2 vezes/dia, respectivamente, na psoríase invertida (intertriginosa) e no acometimento facial.

O tratamento da psoríase do couro cabeludo requer a suspensão dos fatores exacerbadores da doença como atrito ao pentear ou escovar os cabelos, manipulação das escamas e o uso de xampus à base de coaltar e, eventualmente, soluções com ácido salicílico (1 a 3%), corticoides isolados ou associados.

O tratamento da psoríase palmoplantar, com ou sem acometimento ungueal, envolve o uso de tópicos como as formulações com coaltar e derivados, ácido salicílico em vaselina e, na maioria das vezes – apesar da pequena área envolvida –, medicações sistêmicas como dapsona, acitretina, PUVA, metotrexato e ciclosporina.

Ainda está em avaliação o uso do inibidor da JAK1/2 tópico em creme a 1%, 1 vez/dia, com resultados promissores.

O tratamento tópico deve ser feito para todos os tipos de psoríase e a fototerapia e/ou outros tratamentos sistêmicos devem ser acrescentados para os casos de manifestações generalizadas e/ou moderadas a graves (Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012). Dentro da fototerapia, indica-se UVB de banda larga ou, mais recentemente, o de banda estreita (NBUVB-311 nm); a seguir, o uso de psoraleno com UVA (PUVA), método consagrado, que induz as remissões mais prolongadas. Outra modalidade de fototerapia é o de UVB em *laser* (*Excimer laser* 308 nm). O método REPUVA ou RENBUVB associa retinoide oral (acitretina) a PUVA ou NBUVB. Eventualmente, pode ser usada a isotretinoína oral.

A acitretina é um retinoide sistêmico que pode ser usado isoladamente, na dose média de 30 mg/dia, em todas as formas de psoríase; no entanto, com pouca ação sobre a artrite psoriásica. É teratogênico e a mulher não pode engravidar por 3 anos após interromper o seu uso. Deverá ser monitorado com exames laboratoriais periódicos, visando ao perfil lipídico (principalmente os triglicerídios) e à função hepática. Clinicamente, os efeitos adversos mais frequentes são: queilite, queda de cabelo, afinamento da pele e das unhas com sensação de cola ao toque (*sticky skin*) (Capítulo 85).

Quando o comprometimento cutâneo extenso não responde ou apresenta contraindicação para os tratamentos anteriores, emprega-se o metotrexato ou a ciclosporina.

O metotrexato pode ser administrado por via oral na dose de 7,5 a 15 ou até 20 mg/semana, ministrada em 3 tomadas a cada 12 h ou em tomada única ou parenteral intramuscular ou subcutânea para os pacientes que não apresentam resposta satisfatória à medicação oral ou para os que têm muitos sintomas gastrintestinais ou, ainda, para aqueles que necessitam de doses maiores que 20 mg semanais, sendo também teratogênico e abortivo.

O uso do ácido fólico, 5 mg por semana em dose única ou fracionada, pode diminuir os efeitos

adversos gastrintestinais e hematológicos, e o ácido folínico é empregado para tratamento da toxicidade medular. O acompanhamento do paciente é feito com hemograma, enzimas hepáticas e creatinina. A dose acumulada deverá ser sempre computada, para monitoramento da quantidade total da substância administrada e da avaliação hepática por biopsia ou equivalente. Nos pacientes sem fatores de risco para doença hepática, a biopsia deve ser indicada acima de 1.500 a 2.000 mg.

A ciclosporina é medicação imunossupressora que modula a quantidade e qualidade dos linfócitos T, sendo eficaz na dose de 3,0 a 5 mg/kg/dia. Sua ação é a mais rápida e é efetiva com resposta satisfatória em situações como eritrodermia, pustulose e *capillary leak syndrome* (hipotensão, hemoconcentração, hipoalbuminemia e edema generalizado). Os principais efeitos adversos são a hipertensão arterial e a toxicidade renal, devendo-se evitar o seu uso prolongado. O acompanhamento é feito com monitoramento mensal da pressão arterial sistêmica e da creatinina.

Outros medicamentos que podem ser empregados na doença são: a sulfassalazina, na dose de 2 a 4 g diários, que tem importante impacto positivo sobre a pele e a articulação; contudo, deve ser administrada com cuidado a pacientes com história de hipersensibilidade à sulfas. O acompanhamento é feito com avaliação do hemograma e das enzimas hepáticas. O micofenolato de mofetila é um imunossupressor com perfil similar ao da azatioprina, tendo ação sobre a artrite psoriásica; no entanto, apresenta menor efeito sobre a doença cutânea. A azatioprina também pode ser empregada, em casos selecionados, como monoterapia para a doença cutânea.

Devido ao fenômeno de rebote, os corticosteroides sistêmicos raramente são usados. No entanto, apenas em situações de emergência, em que não se tenha outro recurso, pode ser usada corticoterapia por tempo limitado, com o cuidado de, a seguir, introduzir outro medicamento que possa sustentar a melhora obtida.

A sulfona também é empregada para a doença cutânea, sobretudo nas formas pustulosas localizadas, em pacientes que tenham atividade normal da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase com os mesmos cuidados utilizados para a sulfas. A talidomida, reconhecida por suas propriedades anti-TNF- $\alpha$ , também já foi empregada para os casos pustulosos da doença, como monoterapia ou em associação a outras medicações.

Recentemente, foi introduzida a “terapia biológica” para os casos resistentes ao tratamento convencional, podendo ser dirigida ao bloqueio da ação de citocinas, particularmente o TNF- $\alpha$  ou ao bloqueio da ativação linfocitária (Quadro 13.4 e Capítulo 87).

Quadro 13.4		Terapia imunobiológica.	
Medicamento	Dose	Contraindicações e efeitos adversos	Monitoramento e observações
<b>Etanercepte (anti-TNF-<math>\alpha</math>)</b> Proteína de fusão	50 mg SC 2 vezes/semana por 3 meses, seguido de 25 mg SC	Infecções Tuberculose	PPD e radiografia de tórax a cada ano

Indicado para psoríase, artrite psoriásica, artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide e espondilite anquilosante	2 vezes/semana	Doenças neurológicas Pancitopenia Reações nas áreas em que a injeção foi aplicada Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva	Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Não se recomendam vacinas com vírus vivos
<b>Infliximabe (anti-TNF-<math>\alpha</math>)</b> Anticorpo monoclonal quimérico Indicado para psoríase, artrite psoriásica, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença de Crohn	Infusões IV na dose de 5 mg/kg, semanas 0, 2 e 6 (fase de indução) seguidas por infusões a cada 8 semanas	Reações infusionais agudas ou retardadas Infecções, malignidades ou doença linfoproliferativa Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva	PPD e radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Não se recomendam vacinas com vírus vivos
<b>Adalimumabe (anti-TNF-<math>\alpha</math>)</b> Anticorpo monoclonal Indicado para artrite reumatoide e artrite psoriásica	80 mg SC primeira injeção Segunda injeção 1 semana após Doses subsequentes de 40 mg a cada 15 dias	Tuberculose Malignidade, doenças hemolinfoproliferativas Infecções ativas ou crônicas	PPD e radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Não se aconselham vacinas com vírus vivos
<b>Ustequinumabe</b> Anticorpo monoclonal anti-IL-12/IL-23	45 mg via SC nas semanas 0 e 4. A partir de então, a cada 12 semanas para aplicação hospitalar	Nasofaringite, diarreia, depressão	PPD e radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Não se aconselham vacinas com vírus vivos

SC = via subcutânea; IV = via intravenosa; PPD = derivado de proteína purificada.

Os pacientes elegíveis devem ser triados para tuberculose, infecções, neoplasias malignas, insuficiência cardíaca e doenças desmielinizantes.

Os agentes biológicos inibidores do TNF- $\alpha$  são: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe. O efeito colateral mais frequente é reação no local da injeção. Há relatos de tuberculose, principalmente extrapulmonar, e infecções – além de outros efeitos adversos mais raros ainda.

O etanercepte é uma proteína de fusão, o infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (com o início mais rápido de resposta terapêutica) e o adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano. Todos estão indicados para a terapêutica da psoríase e da artrite psoriásica.

O golimumabe também é um anticorpo monoclonal humano, enquanto o certolizumabe pegol é um fragmento Fab' peguilado de um anticorpo monoclonal que se liga e neutraliza o TNF- $\alpha$ . São indicados para artrite psoriásica.



Outro agente biológico aprovado para psoríase cutânea é o ustekinumabe, que atua bloqueando a porção P40 das citocinas IL-12/23.

Dentre os agentes biológicos que atuam por inibição da ativação linfocitária estão o alefacepte e o efalizumabe.

O alefacepte é uma proteína de fusão indicada para tratamento da psoríase. É necessário monitorar a contagem dos linfócitos CD4 antes e durante a terapia.

O efalizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia receptores de superfície dos linfócitos ativados na psoríase e em moléculas de adesão nas células endoteliais; foi retirado do mercado devido a casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

O alto custo da terapia biológica é também um fator limitante para seu uso.

As comorbidades também devem ser tratadas com dietas, exercícios, extinção do fumo, redução da ingestão alcoólica, anti-hipertensivos, antidiabetogênicos, antilipemiantes, antidepressivos e ansiolíticos e apoio psicoterápico e multidisciplinar.

O estudo pormenorizado da fototerapia e dos medicamentos sistêmicos empregados no tratamento da psoríase, bem como o acompanhamento da evolução dos pacientes, consta nos Capítulos 75, 86 e 87.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Eminentemente crônica, com fases de acalmia e recidiva, sem cronologia precisa, trata-se de uma doença que compromete negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Pode ser incapacitante nos casos de artropatia psoriásica. Raramente, ocorrem infecções nas placas e, ocasionalmente, na forma eritrodérmica. Complicações excepcionais como a síndrome de extravasamento capilar sistêmico e a síndrome do desconforto respiratório agudo ocorrem nos casos de manifestação pustulosa generalizada e eritrodérmica.

## ▶ **Dermatite seborreica (eczema seborreico)**

Esta doença, por questões didáticas, será abordada no Capítulo 15.

## ▶ **Parapsoríases**

### ▪ **Conceito**

O termo *parapsoríase* foi introduzido por Brocq (1902); trata-se de um grupo heterogêneo, não raro de doenças diferentes, que apresentam certos aspectos em comum. São doenças de etiologia desconhecida, essencialmente crônicas, assintomáticas e com resposta variável ao tratamento.

### ▪ **Clínica**

As lesões são eritematoescamosas, lembrando a psoríase (daí o nome), de tamanho variável; no

entanto, há também outras características que possibilitam a diferenciação clínica. A confusão relativa ao termo parapsoríase deve-se a razões históricas, bem como à multiplicidade de sinonímia e de diferentes conceitos sobre os diferentes tipos.

A importância do reconhecimento das diferentes entidades está no prognóstico, visto que algumas delas evoluem para linfomas. Contudo, existem casos raros que apresentam as características de uma e outra entidade concomitantemente, ou seja, casos *borderline*.

De maneira sumária, porém didática e útil, podemos dividir as parapsoríases em 2 grupos: *parapsoríase em gotas* e *parapsoríase em placas*.

As *parapsoríases em gotas* ou *pitiríase liquenoide aguda ou crônica* serão estudadas separadamente, já que podem ser diferenciadas, clínica e histopatologicamente, das parapsoríases em placa. Nessas, o quadro é de dermatite espongíotica, sem acometimento da interface dermoepidérmica.

O termo *parapsoríase* deve ser reservado para a apresentação em placas (pequenas e grandes). Seus aspectos histopatológicos podem ser semelhantes; no entanto, podem existir áreas de atrofia epidérmica e certo grau de epidermotropismo nos casos de grandes placas. Estudos imunohistoquímicos e de clonalidade das células T provavelmente possibilitarão definir aqueles casos que evoluirão para micose fungoide (linfoma de células T).

### ***Parapsoríase em pequenas placas (dermatite crônica superficial)***

As lesões são placas eritematoescamosas pequenas, com bordas nítidas, menores que 5 cm de diâmetro, de coloração eritemato-azulada, sem atrofia clara, no entanto, deixando a pele com aspecto de pergaminho. Por vezes, as lesões são amareladas e têm aspecto digitiforme (*dermatitis digitata* – Figura 13.29). Localizam-se de preferência no tronco, tendem a poupar a cintura pélvica e são mais facilmente percebidas no inverno. A erupção tem início geralmente insidioso, persiste durante anos e raramente evolui para linfoma.



Figura 13.29 Parapsoríase – aspecto digitiforme característico.

## ***Parapsoríase em grandes placas***

Caracteriza-se por erupção crônica constituída de uma ou várias lesões eritematoescamosas de bordas pouco nítidas, medindo mais de 10 cm de diâmetro, de tonalidade vermelho-acastanhada, localizadas principalmente nas partes proximais das extremidades, nádegas e tronco; podem apresentar atrofia e, até mesmo, adquirir o aspecto poiquilodérmico (poiquilodermia atrófica vascular); com este último aspecto, a evolução para linfoma é muito alta; no entanto, não é incomum a evolução para linfoma das lesões não atróficas e não poiquilodérmicas, podendo durar anos esse processo – em um de nossos casos, a transformação para micose fungoide se processou após 50 anos.

O tratamento de ambos os casos é feito com fototerapia, utilizando-se tanto o método PUVA como o UVB de banda estreita (*narrowband-UVB*). Em casos com número pequeno de lesões, pode ser usada a corticoterapia tópica. Trabalho recente usando tazaroteno gel a 1%, aplicado 2 vezes/dia durante 2 semanas e por mais 14 semanas, 2 vezes/semana, mostrou bons resultados; a irritação presente na fase inicial fez com que 2 pacientes diminuíssem para 1 vez/dia. O uso de corticoterapia tópica certamente mitigaria essa irritação, que é esperada.

## **► Pitiríase liquenoide (parapsoríase em gotas)**

### **■ Conceito**

Entidade pouco frequente, caracterizada por apresentar lesões polimórficas que variam em gravidade e curso clínico.

## ▪ Etiopatogenia

Não está completamente definida. Alguns autores a consideram dermatose eritematodescamativa variante de parapsoríase (em gotas), apresentando superposição com a papulose linfomatoide e possível evolução para linfoma cutâneo. Outros sugerem que se trate de uma vasculite necrosante por imunocomplexos com depósito de IgM e C<sub>3</sub> na parede de pequenos vasos. Na pitiríase liquenoide, podem ocorrer alterações vasculares ou liquenoides na interface dermoepidérmica, sem espongiose. Associação a agentes infecciosos (HIV, vírus da varicela-zóster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19, adenovírus, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma* e *Toxoplasma*) foi descrita.

## ▪ Clínica

Divide-se em 3 tipo. Alguns autores definem expressões distintas de uma doença espectral, e não entidades autônomas.

### ***Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) ou doença de Mucha-Habermann***

Em geral, ocorre na infância, acometendo ambos os sexos. Caracteriza-se por erupção aguda ou subaguda de múltiplas e pequenas pápulas eritematosas, que podem evoluir com vesiculação e necrose hemorrágica central discreta. As lesões são polimórficas, representando fases evolutivas distintas em um mesmo paciente. Involucionam, deixando cicatrizes varioliformes hipo ou hiperpigmentadas. Compromete preferencialmente tronco, áreas flexoras e membros proximais. Pode haver comprometimento mucoso. As lesões costumam ser assintomáticas e alguns pacientes apresentam sintomas sistêmicos como febre e adinamia; recorrências agudas são frequentes. Foram descritos casos raros evoluindo para micose fungoide, que, na verdade, provavelmente deveriam ser classificados como papulose linfomatoide (Figura 13.30).



Figura 13.30 PLEVA. Lesões polimórficas ativas e lesões residuais hipopigmentadas. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

### **Doença de Mucha-Habermann ulcerativa febril**

Apresentação rara e agressiva com lesões cutâneas necróticas generalizadas, comprometimento do estado geral (febre, mialgia, sintomas neurológicos) e alterações laboratoriais (leucocitose). Compromete preferencialmente homens na segunda ou terceira década de vida. O curso clínico pode ser fatal em 25% dos casos.

### ***Pitiríase liquenoide crônica***

Acomete crianças com prevalência do sexo masculino (2:1). A erupção é de caráter crônico e as lesões não evoluem com necrose. Caracteriza-se por pápulas liquenoides castanhas, cobertas por escamas, que caracteristicamente se destacam em 3 a 4 semanas, deixando mácula hipopigmentada. O processo persiste por anos. É discutido se, excepcionalmente, podem ocorrer casos que evoluam para linfoma (Figura 13.31).



Figura 13.31 Pitiríase liquenoide crônica. Pápulas acastanhadas descamativas e lesões residuais hipopigmentadas. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ▪ Diagnóstico

É clínico e histopatológico. Os diagnósticos diferenciais da pitiríase liquenoide incluem psoríase *guttata*, líquen plano, eczemas, dermatofitoses, síndrome de Gianotti-Crosti, exantemas virais, tuberculide papulonecrótica, sífilis secundária e micose fungoide.

## ▪ Tratamento

Deve ser feito de acordo com o quadro clínico e as opções incluem antibióticos orais (eritromicina ou tetraciclina), fototerapia (UVB e PUVA), corticosteroide tópico e sistêmico, ciclosporina, metotrexato ou dapsona.

## ▶ Eritrodermia esfoliativa

*Eduardo Bornhausen-Demarch e David R. Azulay*

## ▪ Conceito

Por definição, é um quadro sindrômico que se caracteriza por erupção universal eritematosa e descamativa, acometendo pelo menos 80% da superfície cutânea, com certo grau de edema e

prurido quase sempre presente, com intensidade variável. A etiopatogenia é diversa.

## ▪ Epidemiologia

É mais frequente no adulto, com preferência pelo sexo masculino, sendo a psoríase a principal causa. Em nosso meio, observamos mais incidência e prevalência na população de menor poder aquisitivo, o que pode ser explicado pelo uso de ervas no tratamento de doenças crônicas da pele, acesso mais restrito a médicos e indisponibilidade financeira para compra de medicamentos. Alguns pacientes se beneficiam da doença (lucro secundário), tanto por interesse pecuniário quanto para chamar atenção.

## ▪ Etiopatogenia

Na maioria das vezes, a síndrome instala-se a partir de doenças preexistentes, o que corresponde a mais de 50% dos casos. A psoríase é considerada a principal causa isolada em adultos (em torno de 25%), seguida pelos eczemas (principalmente atópico, mas também seborreico ou de contato), que, em conjunto, correspondem a 20% dos casos. As reações de hipersensibilidade a medicamentos estão implicadas em aproximadamente 15% dos casos, com inúmeros medicamentos relacionados. As substâncias mais frequentemente associadas à eritrodermia em adultos estão listadas no boxe a seguir. A eritrodermia pode preceder por muitos anos ou até mesmo suceder um linfoma cutâneo de células T (5% dos casos). Além desses, há casos cuja natureza é indeterminada (12%). Outras causas com menor incidência são pitiríase rubra pilar, buloses, infecções, infestações e malignidade subjacente. É interessante notar que, em crianças, eczemas e medicamentos estão entre as principais causas.

### Principais substâncias associadas à eritrodermia em adultos

Sulfonamida e derivados (hidroclorotiazida e afins, furosemida, sulfassalazina); alopurinol; antibióticos, sobretudo betalactâmicos; anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína); sais de ouro; zalcitabina; anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

## ▪ Clínica

A eritrodermia esfoliativa caracteriza-se por erupção eritematosa e descamativa universal ou com pelo menos 80% da superfície corporal acometida (Figuras 13.21 e 13.32 a 13.34). O eritema antecede a descamação, que pode variar conforme a doença de base. Com a cronicidade do processo, pode ocorrer comprometimento de pelos (alopecia difusa em grau variável), unhas e ectrópio. É característica a ocorrência de ilhas de pele sã, sobretudo no dorso, em pacientes com linfoma T, assim como na pitiríase rubra pilar. Há edema em grau variável e forte prurido, sintoma mais frequente, o que leva a áreas de liquenificação e, eventualmente, escoriação com ocasional infecção. A ceratodermia palmoplantar é outro achado eventualmente presente. Ocorre ainda intensa perda de calor, de proteína (média de 9 g/m<sup>2</sup>/dia) e de eletrólitos; por isso, há crises de calafrio e instalação, em alguns casos, de falência cardíaca. Podem ocorrer complicações

bacterianas (piodermite, pneumonia e septicemia). Ver anteriormente neste capítulo item *Psoríase* (evolução e prognóstico) e Capítulo 85.



Figura 13.32 Eritrodermia psoriásica; a grande quantidade de escamas sugere o diagnóstico.



Figura 13.33 Eritrodermia por eczema de contato; algumas áreas de dobras poupadas ou muita exsudação sugerem o diagnóstico.





Figura 13.34 Eritrodermia esfoliativa. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## ■ Histopatologia

Em geral, a patogenia da eritrodermia está relacionada com a patogenia dos distúrbios subjacentes. Em consequência, o quadro histopatológico é variável e, na maioria das vezes, inespecífico. As alterações da epiderme são: paraceratose, acantose, espongirose e exocitose; podem ser encontrados ninhos de Pautrier e pústula de Kogoj, respectivamente na micose fungoide e na psoríase, raramente. Na derme, o infiltrado pode ser focal ou mesmo difuso; sua composição pode ser de aspecto meramente inflamatório (polimorfonucleares, eosinófilos, linfócitos, monócitos) ou, bem mais raramente, granulomatoso, tipo linfoma, ou mesmo tipo granuloma sarcoídico (sarcoïdose). É possível observar células de Reed-Sternberg e células de Reed-Sternberg-símiles.

## ■ Diagnóstico

O quadro clínico é diagnóstico *per se*; o elemento mais importante para o diagnóstico é a história clínica. Eventualmente, o exame histopatológico torna possível a identificação da etiologia; contudo, muitas vezes, nem mesmo múltiplos exames histopatológicos possibilitam o diagnóstico; nos casos de suspeita de linfoma cutâneo, o ideal é a realização de 3 biopsias em locais diferentes, além da pesquisa e contagem das células de Sézary e biopsia de gânglio (Capítulo 53, item *Linfomas cutâneos de células T*, ver definição de *linfadenopatia dermatopática*). Laboratorialmente, observamos com frequência anemia, eosinofilia, linfocitose,

velocidade de hemossedimentação aumentada, hipoproteïnemia e aumento de IgE sérica.

## ▪ Tratamento

A reparação dos equilíbrios oncótico e eletrolítico é fundamental. O tratamento deve ser feito em função do quadro clínico (agudo ou crônico) e da etiologia. Corticosteroides sistêmicos (40 a 60 mg de prednisona) podem ser usados em casos selecionados, principalmente naqueles relacionados com medicamentos. Quando usado na psoríase, deve estar acompanhado de outros fármacos como acitretina e citostáticos, pelo risco de rebote e desenvolvimento de formas pustulosas quando da retirada do corticosteroide. Em caso de infecção secundária, devem ser utilizados antibióticos sistêmicos. Diuréticos podem ser utilizados em caso de edema periférico. Anti-histamínicos sedativos são importantes, visto que o prurido intenso ocorre em até 90% dos casos. Agentes imunossupressores, citostáticos, retinoides sistêmicos e até mesmo biológicos são indicados de acordo com a doença de base.

Topicamente, o uso de emolientes está indicado, bem como compressas úmidas e, eventualmente, corticosteroides de baixa potência. O uso de medicamentos tópicos deve ser feito com cautela, uma vez que a função de barreira da pele do paciente eritrodérmico está comprometida, com potencial risco de absorção transcutânea. O paciente deve manter seus banhos regulares para diminuir o acúmulo de bactérias na superfície cutânea.

## ▪ Prognóstico e evolução

É variável, dependendo da natureza; a instalação pode ser súbita ou lenta. Em alguns casos de natureza medicamentosa, o afastamento do fármaco nem sempre ocasiona regressão imediata do quadro; este se automatiza e, raramente, pode perdurar por anos (sais de ouro). Nos casos agudos, é fundamental estar mais atento para a existência de comorbidades que possam influir desfavoravelmente na evolução. Nesses casos, o êxito letal não é infrequente.

## ▶ Síndrome de Reiter

*Izelda Maria Carvalho Costa e David R. Azulay*

### ▪ Conceito

Doença de etiologia desconhecida; no entanto, possivelmente reacional a processos de natureza infecciosa em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada pela tríade: uretrite inespecífica, artrite e conjuntivite. É uma denominação em desuso por conta da participação do Reiter em barbaridades médicas durante o nazismo. Atualmente, é considerada uma das causas de *artrite reativa*.

### ▪ Epidemiologia

É universal, embora afete de preferência o homem adulto (90% dos casos); excepcionalmente,

pode acometer crianças. Sua incidência parece ter aumentado com o advento da AIDS.

## ▪ Etiopatogenia

Em geral, ocorre 2 a 3 semanas após quadro infeccioso disentérico ou uretral. *Mycoplasma* e *Chlamydia* têm sido encontrados da mesma maneira que em indivíduos saudáveis, o que provoca dúvida sobre essa etiologia; do mesmo modo, as reações sorológicas anti-*Chlamydia* são similares nos doentes e controles. Assim, parece não haver dúvida de que haja predisposição individual revelada pela frequência elevada de HLA-B27 (70 a 90%).

## ▪ Clínica

A uretrite, inespecífica, pode ser apenas mucoide ou purulenta, e instala-se após uretrite não gonocócica ou após disenteria por *Shigella* e *Salmonella*.

A artrite é, em geral, poliarticular e assimétrica, acomete as grandes articulações (predominantemente as de membros inferiores e sacroilíaca) e não é supurativa. Em aproximadamente 25% dos casos, ocorre evolução para sacroileíte ou espondilite anquilosante.

A conjuntivite é discreta e transitória, embora outras áreas oculares (uveíte, irite) possam estar comprometidas. O acometimento oftálmico se dá em aproximadamente 50% dos casos. Essa tríade pode estar completa em um mesmo momento ou haver alternância.

Devido à elevada frequência de acometimento cutaneomucoso (20 a 31%), alguns autores consideram essa síndrome uma tétrede. Uma manifestação típica, porém não comum, é a impropriamente chamada ceratodermia blenorragica, caracterizada por lesões ceratóticas, escamocrostosas amareladas, vesicopustulosas, situadas, em geral, nas superfícies palmoplantares, lembrando a psoríase (Figura 13.35). A denominação inadequada se deve ao fato de que, anteriormente, acreditava-se que as lesões palmoplantares representassem uma suposta complicação de uma infecção gonocócica.



Figura 13.35 Síndrome de Reiter: lesões psoriasiformes impropriamente denominadas ceratodermia blenorragica.

Na glândula, ocorre balanite circinada de aspecto psoriasiforme em 36% dos pacientes com lesões cutâneas, lembrando a psoríase (Figura 13.36); lesões vulvares raramente têm sido descritas e não são bem caracterizadas. Recentemente, um caso de síndrome de Reiter atípico foi descrito em uma paciente de 46 anos de idade com extensas lesões ulcerativas vulvares, que se desenvolveram em associação a conjuntivite, dor lombar, estomatite e lesões psoriasiformes.



Figura 13.36 Síndrome de Reiter: balanite circinada com lesões psoriasiformes.

Lesões erosivas de mucosa oral, nasal e laríngea também podem estar presentes; e, ocasionalmente, ocorrem lesões psoriasiformes disseminadas e até mesmo quadro eritrodérmico. O acometimento das unhas é frequente e intenso.

Podem ser observadas manifestações sistêmicas, como nefrite, miocardite, pericardite, epilepsia, neurite periférica, meningoencefalite, adenomegalia e esplenomegalia.

Muitos estudos têm mostrado associação da síndrome de Reiter à infecção pelo vírus humano da imunodeficiência adquirida (AIDS). Tal associação foi publicada pela primeira vez em 1987 e pode ser explicada pela grave imunodepressão consequência da infecção pelo HIV, que predispõe à existência de microrganismos artrítogênicos. Ademais, pacientes infectados apresentam um largo espectro de infecções gastrintestinais e geniturinárias (*Shigella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli*, *Candida* spp. e citomegalovírus). Algumas dessas infecções têm sido relatadas na patogênese da síndrome de Reiter e costumam ser assintomáticas em pacientes acometidos pela AIDS.

## ▪ **Histopatologia**

Do ponto de vista histopatológico cutâneo, o achado mais importante é a pústula espongiforme ao lado de hiperkeratose e parakeratose; as alterações são semelhantes às encontradas na psoríase, embora mais intensas. Células de Pekin (grandes células mononucleares com grãos PAS-positivos) no líquido sinovial têm certo valor diagnóstico.

## ▪ **Diagnóstico**

Faz-se pela clínica e histopatologia, além de exames laboratoriais complementares e pesquisa dos agentes microbianos que possam provocar a síndrome. Laboratorialmente, pode haver leucocitose, por vezes elevada. A proteína C reativa é o indicador mais sensível de atividade da doença. É uma artrite soronegativa; contudo, ainda assim, devemos solicitar as provas de atividade reumática, bem como sorologia anti-HIV. O diagnóstico diferencial é feito, por exclusão, com psoríase, uretrites diversas, conjuntivites, síndrome de Behçet, eritema multiforme e artrite de outras etiologias.

## ▪ **Tratamento**

É sintomático, pois não é curativo. Na fase aguda, é recomendado repouso, e anti-inflamatório não hormonal está indicado. Para evitar sequelas, manter a mobilidade e evitar anquiloses, fisioterapias passiva e ativa estão indicados. Nos casos mais graves, está indicada a prednisona, 30 a 40 mg/dia. Imunomoduladores e imunossupressores, tais como metotrexato, ciclosporina, sulfassalazina ou azatioprina, inclusive PUVA, têm indicação nos casos mais difíceis.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Pode instalar-se de maneira aguda ou insidiosa, tendo fases de acalmia e exacerbação, podendo persistir até mesmo por décadas, deixando sérias sequelas articulares e oculares. Aproximadamente 60% dos pacientes vão evoluir para remissão em 6 meses. Em aproximadamente 25% dos casos, complica-se com espondilite anquilosante.

## ▶ **Pitiríase rósea (pitiríase rósea de Gibert)**

### ▪ **Conceito**

Foi descrita por Camille Gibert em 1860. É dermatose inflamatória frequente.

### ▪ **Epidemiologia**

É mais comum entre pessoas jovens, do sexo feminino. A doença ocorre com mais frequência em certas épocas do ano, como na primavera ou no outono.

### ▪ **Etiopatogenia**

Estudos recentes sugerem a participação dos herpes-vírus humanos 7 e 6.

## ■ Clínica

Inicia-se por uma lesão chamada placa mensageira (lesão-mãe ou medalhão), caracterizada por uma lesão eritematoescamosa ovalada ou arredondada, de crescimento centrífugo, alcançando, em média, 2 a 8 cm de diâmetro, localizada em geral nos membros ou no tronco. Depois de 1 a 2 semanas, surge uma erupção generalizada de lesões ovulares menores, eritematoescamosas. É típica a localização com predominância no tronco, muitas vezes com distribuição que lembra árvore de Natal; a face raramente está comprometida; o prurido é quase sempre discreto e não há sintomatologia geral; a involução ocorre dentro de 1 ou 2 meses; raramente ocorre recidiva (Figura 13.37).



Figura 13.37 Pitiríase rósea – ocorrência do medalhão, acompanhado de lesões menores com as mesmas características. (Cortesia do Dr. Roberto Maués.)

## ■ Diagnóstico

É clínico. O principal diagnóstico diferencial é feito com sífilis secundária, embora seja excepcional a necessidade do VDRL para diferenciá-las, já que os critérios clínicos e de história pessoal são mais que suficientes. O medalhão lembra *tinea*. Reações alérgicas, psoríase e eczema entram no diagnóstico diferencial.

Medicamentos são capazes de produzir quadro clínico semelhante: metronidazol, captopril, isotretinoína, ouro, omeprazol, dentre outros. Nesses casos, a lesão em medalhão pode não estar presente.

## ■ Tratamento

A terapêutica pode ser necessária nos casos mais intensos. Utiliza-se creme de corticoide de média-baixa potência. Nos casos muito extensos e eruptivos, é possível utilizar prednisona, 20 mg/dia VO, por poucos dias. O uso de aciclovir em altas doses (800 mg/5 vezes/dia), logo nos primeiros dias, devido à fase replicativa do vírus, é considerado eficaz, admitindo-se a etiologia viral.

## ► Bibliografia

### Psoríase

- Benett RM. Psoriatic Arthritis. In: McCarthy DN, Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- Braun-Faulco O, Burg G, Farber EM. Psoriasis. A questionnaire study of 536 patients. *Munch Med Wochenschr*. 1972 Jun 9;114(23):1105-10.
- Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JC & Bibling FJG (eds.). *Fitzpatrick's textbook of dermatology*. 5 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992.
- Carneiro SCS. Alterações osteoarticulares na psoríase. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1983.
- Carneiro SCS, Oliveira MLW, Vianna U, Miranda MJS, Azulay RD, Carneiro CS. Psoriasis: a study of osteoarticular involvement in 104 patients. *F Méd (Br)*. 1994 Set;109(3):121-5.
- Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perriconi R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Apr 15;7:339-48.
- Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perricone R, Dahl MV. Psoriasis and liquen planus. In: *Clinical immunodermatology*. 3<sup>+</sup> ed. New York: Mosby, 1996.
- Dogan B, Karabudak O, Harmanyeri Y. Antistreptococcal treatment of guttate psoriasis: a controlled study. *Int J Dermatol*. 2008 Sep;47(9):950-2.
- Faillace C, Duarte GV, Cunha RS, de Carvalho JF. Severe infliximab-induced psoriasis treated with adalimumab switching. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):234-8.
- Farber EM, Jacobs PH. The clinical consequences of trauma to psoriasis skin. *Cutis*. 1974;13:353-8.
- Fénix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Apr 17. Doi: 10.1111/jcpt.12045. [Epub ahead of print]
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
- Gladman DD. Psoriatic arthritis: recent advances in pathogenesis and treatment. *Reum Dis Clin North Am*. 1992 Feb;18(1):247-56.
- Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in psoriasis: implications for therapy and cardiovascular comorbidities. *Cytokine*. 2013 May;62(2):195-201.
- Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, Zaias N, Chen DM, Parneix-Spake A, Hultsch

T, Menter A. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov;51(5):731-8.

Griffiths CE. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Jul;17 Suppl 2:1-5.

Hassan AS, Simon D, Simon HU, Braathen LR, Yawalkar N. Efalizumab-associated papular psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jul;143(7):900-6.

Heymann WR. Tumor necrosis factor inhibitor-induced psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):327-9.

Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):157-61.

Jacobi TC, Higher A. A clinical dilemma while treating hypercholesterolaemia in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1305-6.

Jones-Caballero M, Unaeze J, Peñas PF. Use of biological agents in patients with moderate to severe psoriasis: a cohort-based perspective. *Arch Dermatol*. 2006;143:846-50.

Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Köebner phenomenon in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2007;215(2):114-7.

Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A; Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov;51(5):723-30.

Maehara LSN, Mariano MM, Góis AFT, Yamada S, Porro AM. Síndrome do desconforto respiratório agudo como complicação de psoríase pustulosa generalizada. *An Bras Dermatol*. 2011 May-Jun;86(3):579-81.

Mallbris L. Psoriasis: studies of phenotype at onset and of associated cardiovascular morbidity. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:225-30.

Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR *et al*. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):61-7.

Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN *et al*. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol*. 1991 Jan;138(1):129-40.

Novotny F. Statistical investigation of some factors by etiopathogenesis, therapy and prevention of psoriasis. Paper presented to Czechoslovak Medical Congress, Prague, Czechoslovakia. Nov 1962.

Picciani BL, Michalski-Santos B, Carneiro S, Sampaio AL, Avelleira JC, Azulay DR, Pinto JM, Dias EP. Oral candidiasis in patients with psoriasis: correlation of oral examination and cytopathological evaluation with psoriasis disease severity and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):986-91.

Picciani BL, Silva-Junior GO, Michalski-Santos B, Avelleira JC, Azulay DR, Pires FR, Dias EP, Cantisano MH. Prevalence of oral manifestations in 203 patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1481-3.

Puig L, de la Cueva P, Linares M, Suarez J, Velasco M, Vidal D, Zulaica A, García-Calvo C. Expert report on psoriasis: Spanish dermatologists opinions on the use of biologic agents to manage moderate to severe psoriasis in adults. *Acta Dermosifiliogr*. 2013 Jun;104(5):400-8.

Puig L, de la Cueva P, Linares M, Suarez J, Velasco M, Vidal D, Zulaica A, García-Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in psoriasis: implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. *Cytokine*. 2013 May;62(2):195-201.

Punwani N, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J, Yeleswaram S, Levy R, Williams W, Gottlieb A. Preliminary clinical



activity of topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):658-64.

Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2013;30(3):183-216.

Sack KE, Fye KH. Rheumatic Diseases. In: Stites DP, Ten AJ, Parslow TG (eds.). *Medical immunology*. 9<sup>+</sup> ed. Stanford: Appleton & Lange, 1997.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.

## Parapsoríases

Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an abortive one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol*. 1996 May;132(5):562-6.

Haeffner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol*. 1995 Mar;131(3):321-4.

Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999 Nov;135(11):1377-80.

Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Oct;5(4):373-95.

Lessin SR, Rosss EA, Wu H. Treatment of parapsoriasis with bexarotene 1% gel. *Int J Dermatol*. 2008 Dec;47(12):1325-7.

Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sander CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic considerations. *J Cutan Pathol*. 2000 Feb;27(2):57-60.

## Pitiríase liquenoide (parapsoríase em gotas)

Jiménez OM, Bonalumi Filho A. Pitiríase liquenóide. In: Azulay-Abulafia L, Bonalumi Filho A, Azulay DR, Leal F. *Atlas de dermatologia da semiologia ao diagnóstico*. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

Khachemoune A, Blyumin ML. Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification, and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(1):29-36.

## Eritrodermia esfoliativa

Hasan T, Jansen CT. Erythroderma: A follow-up of fifty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Jun;8(6):836-40.

Rym BM, Mourad M, Bechir Z, Dalenda E, Faika C, Iadh AM, Amel BO. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *Int J Dermatol*. 2005 Sep;44(9):731-5.

Wong KS, Wong SN, Tham SN, Giam YC. Generalised exfoliative dermatitis: a clinical study of 108 patients. *Ann Acad Med Singapore*. 1988 Oct;17(4):520-3.

## Síndrome de Reiter

Calin A. Keratoderma blennorrhagica and mucocutaneous manifestations of Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1979;38 Suppl 1:suppl 68-72.

Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, Kobayashi JM. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella enteritidis*. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):1010-4.

Lotery HE, Galask RP, Stone M, Sontheimer D. Ulcerative vulvitis in atypical Reiter's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):613-6.

Lu DW, Katz KA. Declining use of the eponym “Reiter syndrome” in the medical literature, 1998-2003. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Oct;53(4):720-3.

Malta JB, Milanelo D, Carvalheiro FA, Silva MV. Reiter syndrome associated with the acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis*. 2002 Feb;6(1):40-4.

Sousa AES, Sousa YA, Costa MMR, Gurgel A, Alencar E, França ER. Síndrome de Reiter: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2003 Mai-Jun;78(3):323-30.

### **Pitiríase rósea (pitiríase rósea de Gibert)**

De Araujo T, Berman B, Weinstein A. Human herpesvirus 6 and 7. *Dermatol Clin*. 2002 Apr;20(2):301-6.

Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high-dosis acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):82-5.

# Dermatoses Basicamente Papulosas

*Ana Líbia C. Pereira e David R. Azulay*

## ▶ Líquen plano

### ▪ Conceito

Doença inflamatória de etiologia desconhecida que compromete a pele, os anexos e as mucosas, sendo caracterizada por lesões papulosas muito típicas. A palavra *líquen* advém do grego e significa “pápula”.

### ▪ Epidemiologia

A prevalência é desconhecida, mas acredita-se que acometa 0,5 a 1% da população. É universal, com distribuição igual nos dois sexos e maior frequência após a terceira década de vida. Raramente atinge crianças ou idosos.

### ▪ Etiopatogenia

É de etiologia desconhecida, entretanto estudos recentes sugerem que mecanismos imunológicos mediados por células sejam fundamentais para iniciação e perpetuação do quadro clínico. A predominância de linfócitos T CD4 e CD8 na derme superficial e próximo à membrana basal lesionada e CD8 na epiderme, aumento local da expressão de citocinas (TNF- $\alpha$ , MMP-9, IL-2, IL-4, IL-10) e moléculas de adesão alteradas (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) corroboram esse fato. Além disso, alguns autores têm demonstrado, de forma inconsistente, a associação de líquen plano (LP) com genes HLA. Outro fato interessante é a associação com fatores emocionais que, contudo, não parecem estar envolvidos diretamente com a patogenia da doença. Não há produção de imunoglobulinas circulantes contra antígenos epiteliais.

Quadros de LP têm sido produzidos por fármacos e reveladores fotográficos e serão descritos posteriormente. Um fator que não pode ser menosprezado é a radiação solar, que origina a instalação de líquen, sobretudo em crianças (LP actínico), como já observado, ou ainda precipitando o aparecimento de novas lesões em caso de portador da doença. Também se recorre à fotossensibilização para explicar casos de erupção tipo LP pela demeclociclina. É bastante controversa a associação com hepatopatias, sobretudo com hepatite C; no entanto, há na literatura alguns casos bem documentados de LP pós-vacinação para hepatite B.

## ■ Histopatologia

O quadro histológico é típico e revela hiperqueratose, hipergranulose focal e acantose irregular. Os cones interpapilares apresentam morfologia descrita como “em dentes de serra”, e há vacuolização da camada basal e um denso infiltrado mononuclear em faixa (liquenoide) na derme. Quando muito intensa a vacuolização, forma-se uma fenda na junção dermoepidérmica, conhecida como “*espaço de Max-Joseph*”. Em 37% dos casos, é possível encontrar *corpúsculos de Civatte* (corpos coloides ou citoides), que representam queratinócitos degenerados e têm aspecto homogêneo e eosinofílico, localizados mais frequentemente na derme papilar. Na imunofluorescência direta, IgM é encontrada, com frequência, em depósitos granulares na membrana basal; no entanto, também pode haver IgG, IgA, C<sub>3</sub> e fibrina nos corpos coloides (Figuras 6.5 H, no Capítulo 6, e 14.1, a seguir).

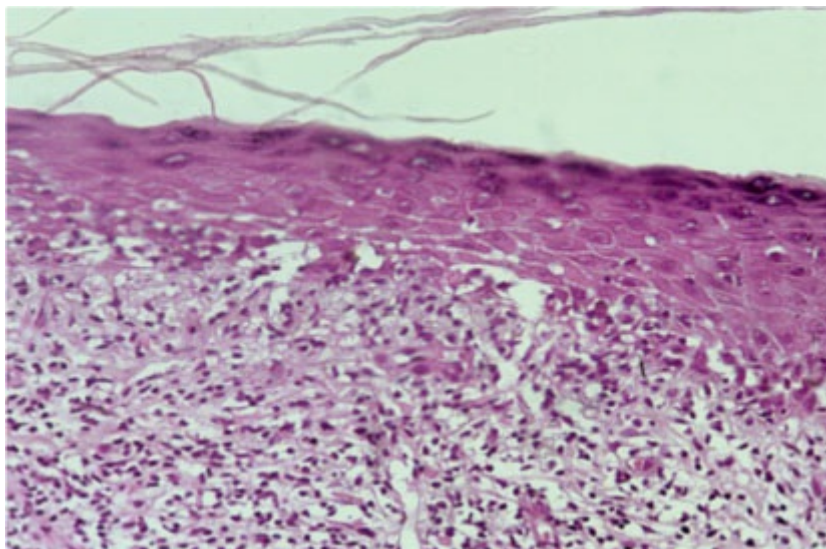


Figura 14.1 Líquen plano. Observe a típica patologia: hiperqueratose, hipergranulosa, acantose “em dentes de serra”, vacuolização da camada basal e denso infiltrado inflamatório liquenoide.

## ■ Clínica

A lesão fundamental é constituída por pápulas com características próprias: poligonais e facetadas, brilhantes, tendo na superfície pontos ou estrias esbranquiçadas (*estrias de Wickham*, mais evidentes quando úmidas) e, às vezes, discreta descamação. Medem em torno de 1 a 8 mm de diâmetro e são, inicialmente, eritematosas, tornando-se violáceas. São isoladas, em geral

simétricas e bilaterais, poucas ou numerosas, como nos casos agudos. Localizam-se, de preferência, na face flexora dos antebraços, mas podem ser encontradas nos membros, no tronco, no couro cabeludo, na genitália e nas mucosas. Podem-se observar lesões bolhosas em pele sã e em lesões preexistentes. Convém destacar certas peculiaridades morfológicas relacionadas com a localização das lesões:

- na glânde: predominam lesões anulares
- no couro cabeludo: a localização é folicular e leva à atrofia com deglbração definitiva (*pseudopelada de Brocq*)
- na face anterior do terço médio das pernas: as lesões costumam ser hipertróficas e verrucosas
- nas mucosas: são esbranquiçadas e de aspecto arboriforme, às vezes com erosões
- nas unhas: ocorrem estrias longitudinais e, até mesmo, destruição total e definitiva das unhas (anoníquia).

A *síndrome das 20 unhas* parece ser decorrente, dentre outras causas, do LP (Capítulo 59).

Em geral, a erupção é pruriginosa; em alguns doentes, o prurido é muito intenso, enquanto em outros (raros), não há queixa de prurido (Figuras 14.2 e 14.3).



Figura 14.2 Lesões típicas de líquen plano: pápulas poligonais e com coloração violácea. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

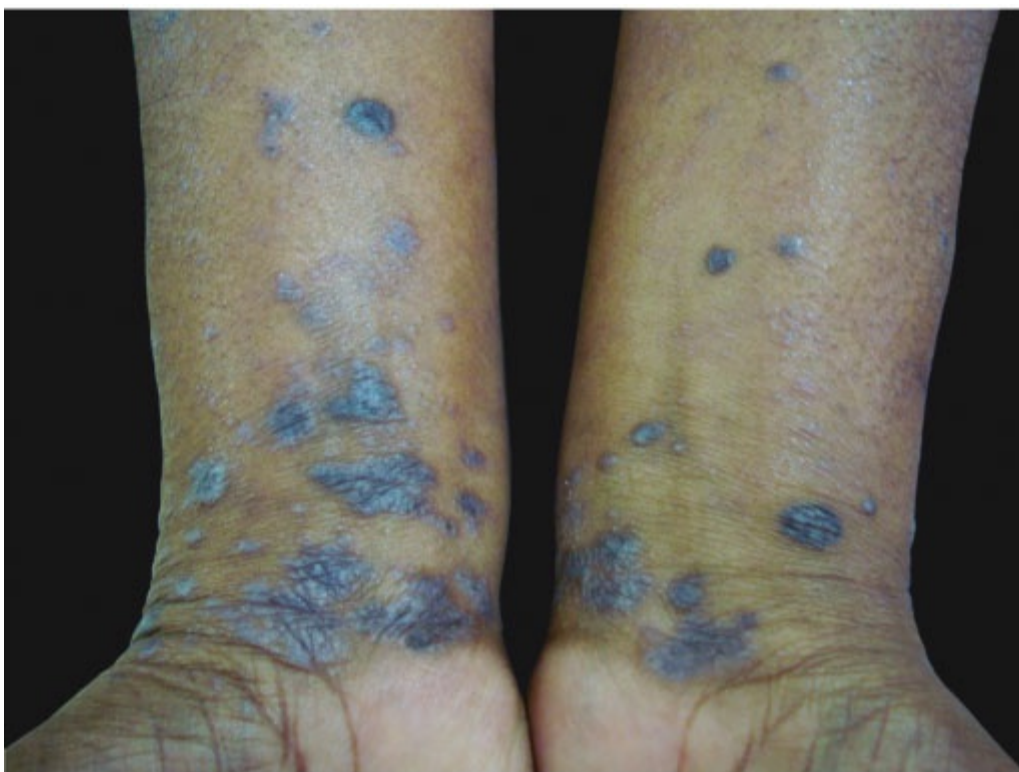


Figura 14.3 Líquen plano: punho, localização habitual. (Cortesia da Dra. Ariane Abrego Broce.)

O LP pode se instalar com intensidade e velocidade distintas. Quando eruptivo (agudo), as lesões papulosas disseminam-se rapidamente pelo tronco e pelos membros com muito prurido; quando crônico, aparece de maneira insidiosa, com uma ou poucas lesões, podendo, entretanto, vir a apresentar inúmeras lesões, após meses de sua instalação, com prurido mais moderado ou ausente. É comum o fenômeno de Köebner, ou seja, a reprodução da lesão, em geral linear, pelo traumatismo do ato de coçar ou de outra natureza. Manchas hipercrômicas residuais podem persistir por anos e constituir, por vezes, devido à sua morfologia poligonal, elemento importante para um diagnóstico retrospectivo.

## **Formas clínicas**

É possível distinguir as seguintes formas clínicas: vulgar, hipertrófica, atrófica, linear, actínica, mucosa, bolhosa, anular e palmoplantar.

### **Forma vulgar**

Aguda ou crônica, com as características das lesões já descritas.

### **Forma hipertrófica**

Com lesões verrucosas localizadas nas pernas, na face anterior e em torno dos maléolos. É, em geral, muito pruriginosa (Figura 14.4).



Figura 14.4 Líquen plano hipertrófico. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

### Forma atrófica

Pode ocorrer como resolução de lesões típicas anteriores. Caracteriza-se por pápulas ou placas com centro atrófico.

### Forma linear

Pode ser diferenciada quando é a única manifestação da doença e, nesse caso, pode confundir-se com líquen estriado e nevo verrucoso.

### Forma actínica

Quando as lesões se situam em áreas fotoexpostas, até mesmo com morfologia em “asa de borboleta” na face (lembra o lúpus eritematoso), com maior incidência em crianças e mulheres; não ocorre acometimento de mucosas nem de unhas.

### Forma mucosa

Com lesões exclusivas de mucosa, na maioria das vezes oral, o que ocorre em cerca de 15 a 35% dos casos. São descritas seis formas com características clínicas e evolutivas diferentes: reticular, papulosa, em placa ou hipertrófica, bolhosa, erosiva e atrófica. Aqui, cabe chamar a atenção para a existência frequente (50%) de lesões mucosas nas formas vulgares. Deve-se salientar, ainda, o comprometimento eventual de outras mucosas: genitália, faringe, laringe, esôfago, estômago, cólon e bexiga. A raríssima forma erosiva vulvovaginal-gengival tem como epônimo *síndrome Hewitt-Pelisse*, é extremamente dolorosa e pode levar à estenose. Dado importante é o desenvolvimento de epitelioma espinocelular, em lesões de líquen de mucosa oral (0,5 a 6%), especialmente nas formas erosiva e atrófica. Amálgama não parece ser um fator predisponente; no entanto, corrente galvânica decorrente de metais diferentes nas obturações pode ser, sim, considerada um fator predisponente (Figuras 14.5 a 14.7).

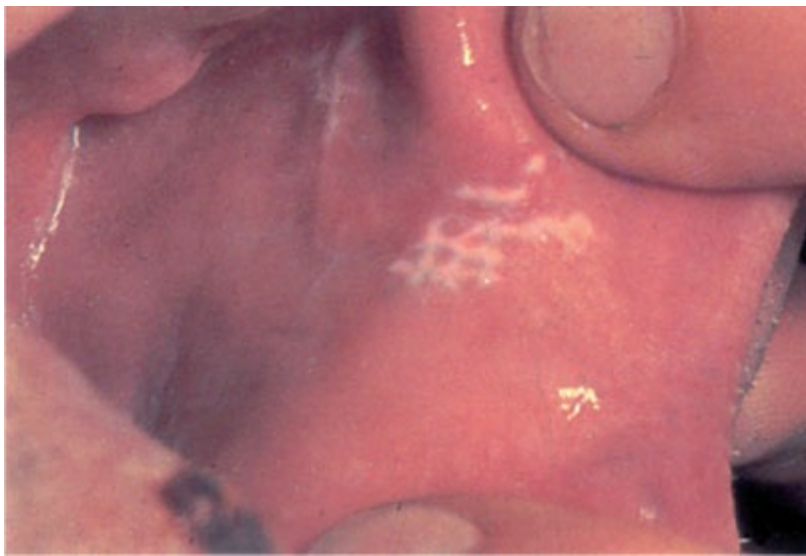


Figura 14.5 Líquen plano de mucosa padrão reticular.



Figura 14.6 Líquen plano de mucosa padrão reticular. (Cortesia da Dra. Natalia Uribe.)





Figura 14.7 Líquen plano erosivo e em placa.

### Forma bolhosa

Quando há predominância de lesões bolhosas sobre lesões típicas de LP. A variante LP-penfigoide caracteriza-se por lesões bolhosas, surgidas em pele sã, em indivíduos com LP cujas lesões bolhosas apresentam características histopatológicas e imunopatológicas típicas de penfigoide bolhoso (Capítulo 19).

### Forma anular

Quando há ocorrência de uma ou poucas lesões de morfologia exclusivamente anular. É típica a localização na glândula (Figura 14.8).

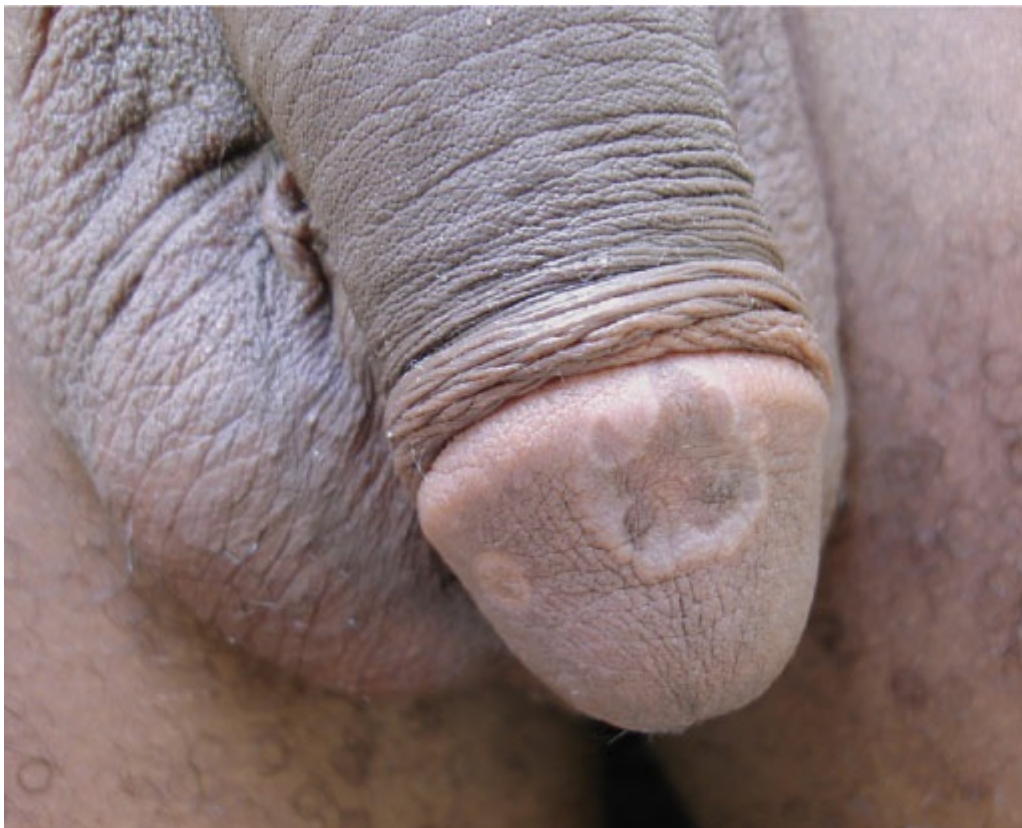


Figura 14.8 Líquen plano anular, localização característica. (Cortesia da Dra. Paula S. de Amorim.)

## Forma palmoplantar

Lesões papuloceratóticas exclusivas. É bastante infrequente, porém, ainda mais raramente, podem ser encontradas lesões erodadas ou exulceradas associadas. Obviamente, na forma vulgar, também pode haver lesões palmoplantares.

## ▪ Líquen planopilar

Pápulas foliculares evoluindo com alopecia cicatricial. Quando acomete couro cabeludo e outras áreas foliculares da pele, além das clássicas lesões de LP, é denominado *síndrome de Graham-Little* (Capítulo 60, item *Líquen plano pilar*).

## ▪ Líquen plano ungueal

As manifestações ungueais mais comuns no LP são pterígio, onicólise, estrias longitudinais, hiperqueratose subungueal e até anoníquia. A síndrome das 20 unhas também pode ter como etiologia, além da psoríase e da alopecia areata, o LP (Capítulo 59, item *Líquen plano ungueal*) (Figura 14.9).



Figura 14.9 Líquen plano ungueal: síndrome das 20 unhas. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

Uma variante extremamente rara, extensa, simétrica e de difícil tratamento é conhecida como *lichen ruber moniliformis*, *keratosis lichenoides chronica*, *lichen verrucosus et reticularis* ou *doença de Nékam*. O aspecto mais característico é o padrão linear e reticulado das lesões que podem ser, inclusive, nodulares, verrucosas, muitas vezes acompanhadas de ceratodermia palmoplantar, acometimento ungueal e mucoso (50%). As lesões podem ser aftas, úlceras ou pápulas, apresentando coloração que varia de violácea a eritematosa, e podem ser extremamente pruriginosas. Esta variante acomete mais adultos jovens, e o tratamento é feito com PUVA terapia

e/ou acitretina.

## ▪ Diagnóstico

As lesões são típicas e suficientes para o diagnóstico; o exame histopatológico pode ser decisivo em casos de dúvida. O diagnóstico diferencial é feito com: sífilis secundária, psoríase, líquen nítido, líquen estriado, granuloma anular, leucoceratose, leucoplasia e erupções liquenoides.

## ▪ Tratamento

É sintomático, visando combater a inflamação e o prurido. Nas formas agudas, generalizadas e intensas, podem ser utilizados corticoides em cursos rápidos (prednisona, 0,5 mg/kg/dia). Os cremes de corticoides ou emulsões antipruriginosas são úteis, sendo indicados banhos com aveia. Nos casos circunscritos, os corticoides tópicos, sob oclusão, provocam desaparecimento das lesões. O corticoide intralesional é indicado nas formas hipertróficas e nas lesões orais; nestas, também há indicação para o uso de corticoide em orobase. LP hipertrófico extenso pode responder bem à acitretina.

Anti-histamínicos, tranquilizantes e retinoides podem ser utilizados. PUVA está indicado nas formas extensas da doença. Tetraciclina, griseofulvina, dapsona, talidomida e ciclosporina também são descritas como eficazes. A acitretina tem boa indicação, sobretudo na forma hipertrófica.

O tacrolimo a 0,1%, 2 vezes/dia, apresenta bom resultado no LP erosivo da mucosa oral e corticoide classe 1 no LP vaginal. Basiliximabe, um anticorpo quimérico contra o receptor de IL-2, tem sido empregado com êxito no tratamento do LP erosivo grave.

## ▪ Evolução e prognóstico

A evolução do LP é muito variável. Em geral, os casos agudos regridem em semanas ou meses; as formas crônicas são insidiosas e podem persistir por anos. As recidivas não são raras. O prognóstico é bom, com exceção dos casos de comprometimento grave de unhas, o que leva à anoníquia, ou dos casos de lesões mucosas pela possível complicação de um carcinoma espinocelular.

## ▶ Erupção liquenoide

É descrita após contato, ingestão ou inalação de determinada substância, caracterizando-se por quadro de pápulas violáceas, frequentemente sem as estrias de Wickham e sem a distribuição característica do LP. Muitos fármacos são descritos como responsáveis pela erupção liquenoide (Quadro 14.1) (Figura 14.10).

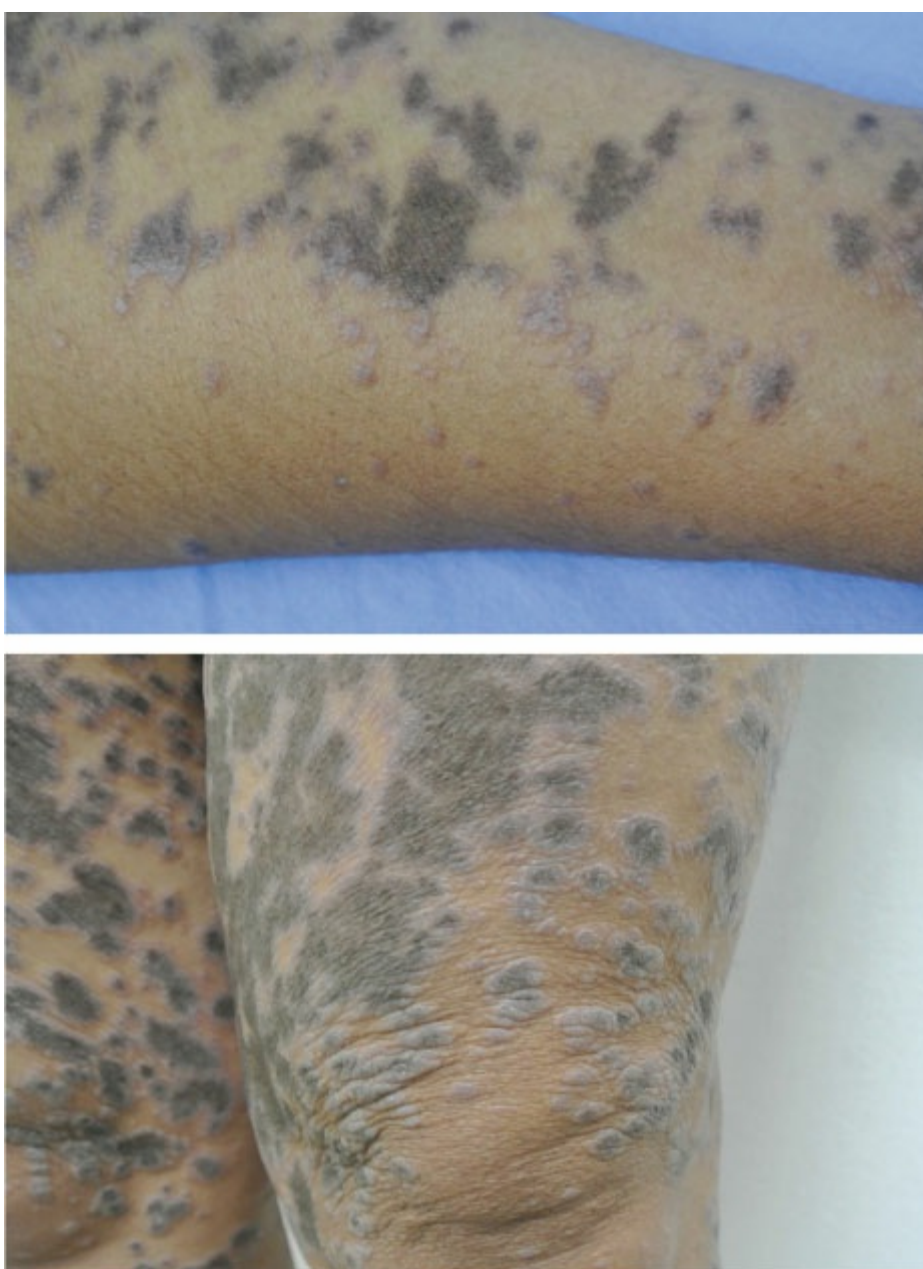


Figura 14.10 Erupção liquenoide por anti-inflamatório não esteroide. (Cortesia do Dr. Ciro Gomes.)

#### Quadro 14.1

Agentes indutores de erupção liquenoide.

Ouro
Antimaláricos
Furosemida
Espironolactona
Penicilamina
Tiazidas
Hipoglicemiantes orais
Captopril
Enalapril
AINE
Tetraciclina
Quinidina

Isoniazida

Ácido para-aminossalicílico

Alopurinol

Griseofulvina

Metildopa

Reveladores fotográficos (substitutos da parafenilenodiamina)

AINE = anti-inflamatórios não esteroides.

Substâncias químicas utilizadas na revelação de filmes coloridos, assim como ésteres ácidos de metacrilato, são capazes de desencadear, *por contato*, reações liquenoides localizadas ou eruptivas. Esses ésteres vêm sendo usados como preenchedores, na indústria automobilística, assim como em trabalhos odontológicos, quando então podem ser causa de LP oral. Em tatuagens, podem produzir reação liquenoide exclusivamente sobre o pigmento, especialmente em se tratando do pigmento vermelho (dado pelo mercúrio, que vem sendo substituído por outras substâncias) (Capítulo 12, item *Tatuagem*).

Na fase crônica da doença enxerto *versus* hospedeiro, embora a erupção liquenoide possa ser generalizada, tende a localizar-se nas extremidades.

Na patologia, a diferir do LP, há também paraceratose e eosinófilos de permeio no infiltrado (ver itens *Etiopatogenia e Histopatologia*, anteriormente).

## ► Líquen nítido

Para alguns, o líquen nítido é considerado uma variante de LP (às vezes, as duas doenças ocorrem simultaneamente). Do ponto de vista da microscopia eletrônica, não há diferença entre os dois, porém a imunofluorescência direta não revela a deposição de IgM encontrada no LP. A histopatologia do líquen nítido é típica, demonstrando um infiltrado inflamatório circunscrito na derme papilar composto por histiócitos e linfócitos que podem formar estrutura tuberculoide. A epiderme adjacente circunscreve este infiltrado (Figura 14.11).

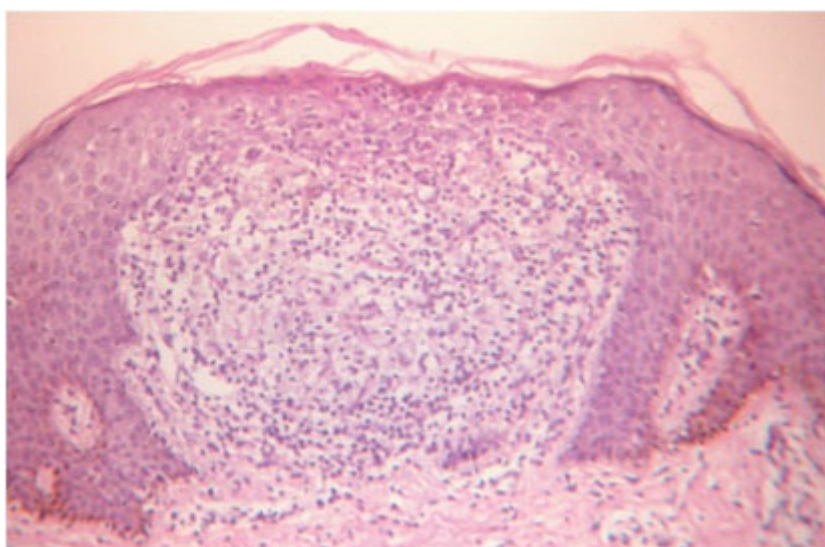


Figura 14.11 Líquen nítido: patologia.

Clinicamente, caracteriza-se por pequenas pápulas arredondadas e esféricas, de tonalidade rosada, brilhantes, agrupadas, porém sem coalescência e sem prurido. Localizam-se, de preferência, no dorso das mãos e do pênis; eventualmente podem ser encontradas no abdome, na região peitoral ou nas nádegas. Há casos de erupção generalizada e pode ocorrer fenômeno de Köebner (Figuras 14.12 e 14.13).



Figura 14.12 Líquen nítido generalizado.



Figura 14.13 Líquen nítido, fenômeno de Köebner.

Cura espontaneamente em meses, porém, em alguns casos, há necessidade de corticoterapia tópica.

## ▶ Líquen estriado

Acomete, sobretudo, crianças da segunda infância ou adolescentes, e caracteriza-se por pápulas em disposição linear por vezes descamativas, de pequena extensão, unilaterais, ao nível de um membro com eventual acometimento da unha ou mesmo no tronco, por vezes seguindo as linhas de Blaschko. As pápulas, em geral, são assintomáticas e apresentam descamação discreta.

As lesões se curam espontaneamente dentro de mais ou menos 1 ano, ou com uso de corticoide local (Figura 14.14).



Figura 14.14 Líquen estriado.

A patologia varia em função do tempo da lesão. Além da reação liquenoide com vacuolização da camada basal, pode ocorrer inflamação dos ácinos das glândulas sudoríparas écrinas assim como dos folículos pilosos; alterações epidérmicas diversas são frequentes.

Além dos corticoides tópicos, os inibidores da calcineurina são eficazes e, portanto, podem ser eventualmente considerados como opção terapêutica.

## ▶ Líquen espinuloso

Clinicamente, caracteriza-se por lesões circunscritas constituídas por pápulas foliculares, ceratóticas (pequenas espículas). Tem localização preferencial em pescoço, nádegas, áreas extensoras dos braços, muitas vezes simétricas. As lesões aparecem e desaparecem espontaneamente. É uma doença da infância (Figura 14.15).



Figura 14.15 Líquen espinuloso. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

No diagnóstico diferencial, devem ser considerados líquen estriado, líquen plano pilar e *escrofulosorum* e, principalmente, ceratose folicular.

O tratamento pode ser feito com ceratolíticos, ácido retinoico e umectantes.

## ► Liquenificação

A liquenificação caracteriza-se por dois elementos fundamentais, o prurido intenso e a hiperplasia epidérmica, que chega, às vezes, ao aspecto verrucoso. Morfologicamente, a pele apresenta-se espessada e sulcada de reentrâncias e saliências losângicas, com descamação seca e, às vezes, escoriações. Em geral, ocorre em indivíduos emocionalmente tensos.

Dois grupos podem ser distinguidos:

- secundário: aparece em determinados indivíduos de reatividade especial, como resultado de uma dermatose prévia anterior. Pode ser citada como exemplo a liquenificação na dermatite atópica, no eczema de contato crônico, na dermatofitose, na picada de inseto e em outros estados pruriginosos
- primário: se apresenta *per se* como um agrupamento autônomo, sem causa conhecida, muitas vezes psíquica, com características morfológicas e clínicas especiais, o que possibilita distinguir os seguintes tipos: *liquenificação vulgar circunscrita* (neurodermite circunscrita), *prurigo nodular de Hyde* (liquenificação macropapulosa), *prurigo de Hebra* e *erupção*



*polimórfica da gravidez* (placas e pápulas urticariformes e pruriginosas da gravidez).

## ▪ **Liquenificação vulgar circunscrita**

Placa de liquenificação circunscrita (neurodermite circunscrita) que surge como consequência ao prurido, ou simplesmente ao atritar prazerosamente a pele. Uma vez presente a liquenificação, a coceira começa de fato; pode persistir por meses e anos. É mais comum em adultos, sobretudo do sexo feminino. A lesão costuma ser única, porém pode haver multiplicidade. Locais de eleição: parte inferior das pernas e tornozelos, nuca, superfície extensora dos antebraços e genitália externa (Figuras 14.16 e 14.17).

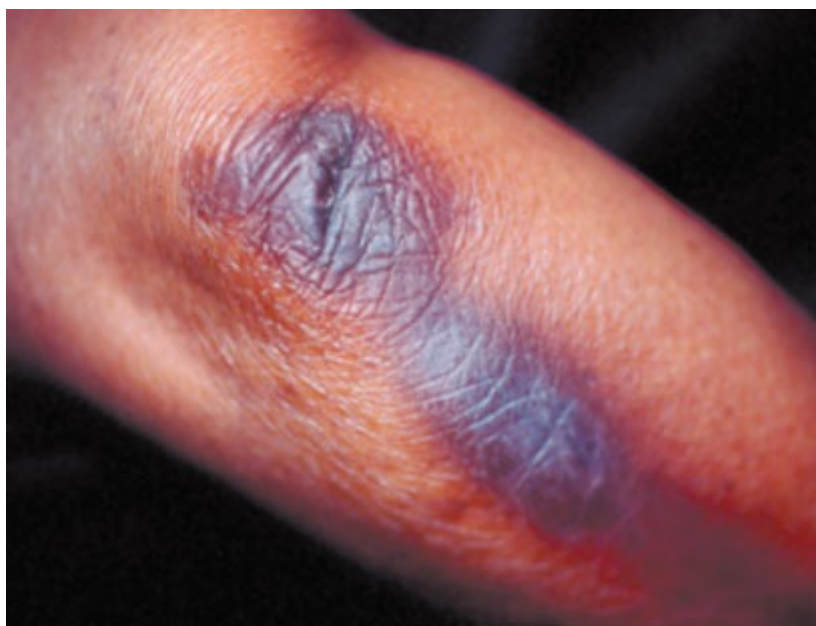


Figura 14.16 Liquenificação vulgar circunscrita.



A *liquenificação difusa simples* (neurodermite generalizada) caracteriza-se por lesões simétricas, com tendência à generalização, mas incidindo mais nas faces extensoras dos membros, do tronco e da face. A pele apresenta-se espessada, seca e rugosa, com aspecto de liquenificação. O prurido evidentemente é intenso. A *liquenificação hipertrófica gigante* é apenas um aspecto morfológico dessa entidade cuja característica maior é o aspecto vegetante da liquenificação. Apresenta maior incidência em pessoas idosas.

O tratamento consiste em corticoide sob a forma de pomada ou oclusivo e, mesmo, intralesional. O paciente deve estar consciente de que a lesão foi causada por ele próprio. Se uma boa relação médico-paciente não for suficiente para resolução da liquenificação, fica indicada a psicoterapia. Anti-histamínicos e ansiolíticos também estão indicados.

Evidentemente, no grupo secundário, o foco do tratamento tem de ser o controle ou a resolução da doença de base.

## ■ Prurigo nodular de Hyde

Caracteriza-se por pápulas de grandes proporções, hemisféricas e arredondadas, em geral nos membros. São muito pruriginosas, com predominância quase exclusiva no sexo feminino. As lesões são distantes umas das outras, separadas por pele normal ou, às vezes, com discreta liquenificação difusa. Vale salientar que, nos membros inferiores, sobretudo na face extensora, as lesões da liquenificação são mais acentuadas do que nas outras áreas do corpo, podendo tornar-se verrucosas.

O tratamento dos prurigos deve ser feito com tranquilizantes e substâncias antipruriginosas, pomadas ou unguentos de corticoides, com ou sem coaltar. As injeções intralesionais de corticoide de depósitos são úteis no prurigo nodular de Hyde (liquenificação macropapulosa). A medicação de escolha é a talidomida (200 a 300 mg/dia) prolongada, tomando-se, evidentemente, as precauções necessárias devido à sua teratogenia. A psicoterapia é indicada para aqueles pacientes que não conseguem controlar o hábito de se coçar (Capítulo 10).

## ■ Prurigo de Hebra

Ocorre na primeira infância sob a forma de seropápulas, mais palpáveis que visíveis ao início, disseminadas nos planos extensores dos membros, com intenso prurido, levando a grandes áreas de liquenificação anormal difusa; escoriações, crostas hemáticas e manchas hipocrômicas entremeiam-se. O tronco e a face podem ser acometidos. A evolução ocorre em surtos agudos, com tendência à cronicidade e a adenopatia inguinocrural bilateral é muito característica. Aliás, a presença dela é a sua maior peculiaridade. Foi estudado por Hebra, na Europa Central, há mais de 60 anos entre populações judias de nível econômico baixo; hoje, é raro nessa região; em compensação, tem sido encontrado em populações negras de baixo nível econômico.

O tratamento é sintomático e a hospitalização é fundamental para a melhora do quadro. Provavelmente tem valor apenas histórico.

## ■ Erupção polimórfica da gravidez

A erupção polimórfica da gravidez já foi conhecida pelo nome *placas e pápulas urticariformes e pruriginosas da gravidez* e, na literatura inglesa, como PUPPP (*pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*). É considerada a dermatose específica da gravidez mais frequente, acometendo cerca de 0,5% das primíparas. Apesar de ser algo raro, gestações posteriores também podem cursar com a doença. Sua etiologia permanece obscura.

Clinicamente caracteriza-se por erupção eritematopapulosa ou urticariforme intensamente pruriginosa, inicialmente no abdome inferior, principalmente sobre as estrias, com posterior evolução para as extremidades proximais. A face, as palmas e as plantas costumam ser poupadas e, apesar de ser possível observar pequenas vesículas, não se observam bolhas, diferentemente do penfigoide gestacional. Caracteristicamente a região periumbilical não apresenta lesões. Fenômeno de Köebner é frequente. O final do terceiro trimestre da gestação é o período de eleição (Figura 14.18).



Figura 14.18 Erupção polimórfica da gravidez. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

A histopatologia é inespecífica e mostra moderado infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular composto também de eosinófilos. A imunofluorescência direta é negativa, porém importante no diagnóstico diferencial principalmente com o penfigoide gestacional.

O prognóstico é bom e parece não haver comprometimento materno-fetal. Tende a apresentar resolução espontânea após o parto e responde satisfatoriamente aos anti-histamínicos orais e corticoides tópicos. Nos casos mais intensos, prednisona pode ser administrada em doses baixas.

## ► Bibliografia

### Líquen plano

Boyd AS. New and emergencing therapies for lichenoid dermatoses. *Dermatol Clin.* 2000 Jan;18 (1):21-9.

Calisto D, Morri M. Lichen planus induced by hepatitis B vaccination: a new case and review of the literature. *Inter*

*J Dermatol.* 2004 Aug;43(8):562-4.

Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol.* 2006 Mar;142(3):289-94.

Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic association of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46(2):207-14.

Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome: the clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol.* 1994 Nov;130(11):1379-82.

Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):175-83.

Guerreiro TDT, Machado MM, Freitas THP. Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes. *An Bras Dermatol.* 2005 Set-Out;80(5):475-80.

Jaime TJ, Jaime TJ, Guaraldi BM, Melo DF, Jeunon T, Lerer C, Líquen plano hipertrófico disseminado: relevante resposta à acitretina. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4Supl1):S96-9.

Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):35-41.

Kawamura T, Fukuda S, Ohtake N, Furue M, Tamaki K. Lichen planus-like contact dermatitis due to methacrylic acid esters. *Br J Dermatol.* 1996 Feb;134(2):358-60.

Lang PG. Keratosis lichenoides chronica: successful treatment with psoralen-ultraviolet-A therapy. *Arch Dermatol.* 1981 Feb;117(2):105-8.

Martin MD, Broughton S, Drangsholt M. Oral lichen planus and dental materials: a case-control study. *Contact Dermatitis.* 2003 Jun;48(6):331-6.

Martins LCG, Horne M, Moreira Júnior DN, Follador I, Almeida VR. Keratosis lichenoides chronica – case report. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Aug; 86(4Suppl):S148-51.

Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991 Nov;127(11):1684-8.

Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol.* 1985 Jul;60(1):30-4.

Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol.* 2007 Apr;143(4):511-5.

## **Erupção liquenoide**

Bernardes VF, Garcia BG, Souto GR, Novaes-Junior JB. Lesão liquenóide oral relacionada ao amálgama. *An Bras Dermatol.* 2007 Nov-Dez;82(6):549-52.

McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis.* 1997 Jun;3(2):58-63.

## **Líquen nítido**

Arizaga AT, Gaughan MD, Bang RH. Generalized lichen nitidus. *Clin Exp Dermatol.* 2002 Mar;27(2):115-7.

Badri T, Kenani N, Benmously Mlika R, Kerkeni N, Debbiche A, Mokhtar I, Fenniche S. Genital lichen nitidus. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Jan;138(1): 79-81.

Huang CF, Chiang CP, Chen YF, Wang WM. Dermacase: Can you identify this condition? Lichen nitidus. *Can Fam Physician.* 2012 Jul;58(7):766-71.

## Líquen estriado

- Campanati A, Brandozzi G, Giangiacomi M, Simonetti O, Marconi B, Offidani AM. Lichen striatus in adults and pimecrolimus: open, off-label clinical study. *Inter J Dermatol*. 2008 Jul;47(7):732-6.
- Minelli L, Neme LC, Bergonse FN. Líquen estriado: revisão bibliográfica e descrição de 130 casos. *An Bras Dermatol*. 1997 Maio-Jun;72(3):289-91.
- Ro YS, Shin YI. A case of lichen striatus following Blaschko lines. *Cutis*. 2001 Jan;67(1):31-2, 34.

## Líquen espinuloso

- Tilly JJ, Drolet BA, Esterly NB. Lichenoid eruptions in children. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):606-24.
- Venkatesh A, Dupuis E, Prajapati V, Rao J. Generalized lichen spinulosus in a 4-year-old boy without systemic disease. *Arch Dermatol*. 2012 Jul;148(7): 865-6.

## Liquenificação

- Accioly-Filho LW, Nogueira A, Ramos-e-Silva M. Prurigo nodularis of Hyde: an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Mar;14(2):75-82.
- Ahmadi S, Powel FC. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol*. 2005 May;46(2):53-8.
- Almeida FA, Croce J. Contribuição ao estudo de aspectos imunológicos no prurigo de Hebra. *An Bras Dermatol*. 1988; 63(3): 295-7.
- Aronson IK, Bond S, Fiedler VC, Vomvoras S, Gruber D, Ruiz C. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immunopathologic observations in 57 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec; 39(6): 933-9.
- Buccolo LS, Viera AJ. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy presenting in the postpartum period: a case report. *J Reprod Med*. 2005 Jan;50(1):61-3.
- High WA, Hoang MP, Miller MD. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unusual and extensive palmoplantar involvement. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 2):1261-4.
- Mattos O. Prurigo nodular de Hyde tratado com talidomida. *Bol Div Nac Lepra*. 1973;32:71-5.
- Schwarzenberg O. On the therapy of prurigo (Hebra). *Kinderarztl Prax*. 1959 Aug;27:365-6.
- Solak O, Kulac M, Yaman M, Karaca S, Toktas H, Kirpiko O, Kavuncu V. Lichen simplex chronicus as a symptom of neuropathy. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jun;34(4):476-80.
- Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4): 669-80.

# Parte 6 ■ Eczemas e Dermatites Afins

15 ■ Eczemas, 176

## Eczemas

*Airá Novello Vilar, Silmara C. P. Cestari, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

### ► Conceito

Os *eczemas* correspondem a um grupo de dermatoses inflamatórias, pruriginosas, com características clínicas e histopatológicas comuns e muito bem definidas. As lesões elementares que definem os eczemas são eritema, edema, vesículas, crostas e descamação. De acordo com a predominância dessas lesões, o quadro pode ser classificado em agudo, subagudo e crônico, traduzido pela ocorrência de erupção eritematovesiculosa, eritematopapulovesiculosa, eritematocrostosa e eritematoescamosa, com ou sem exsudação. A esse aspecto objetivo, há de se acrescentar uma manifestação subjetiva que nunca falta – o prurido. Como consequência da duração e intensidade do prurido, surge outro elemento: a liquenificação, que traduz a cronicidade do processo.

Teoricamente, embora existam diferenças conceituais, na prática, os termos “eczema” e “dermatite” podem ser utilizados como sinônimos. A palavra eczema é uma denominação consagrada que vem do grego *ekzein* e significa: *ek* – exterior + *zein* – ebulição, o que, se traduzido ao pé da letra, dá uma conotação equivocada de que os eczemas só se apresentam de forma aguda.

### ► Epidemiologia

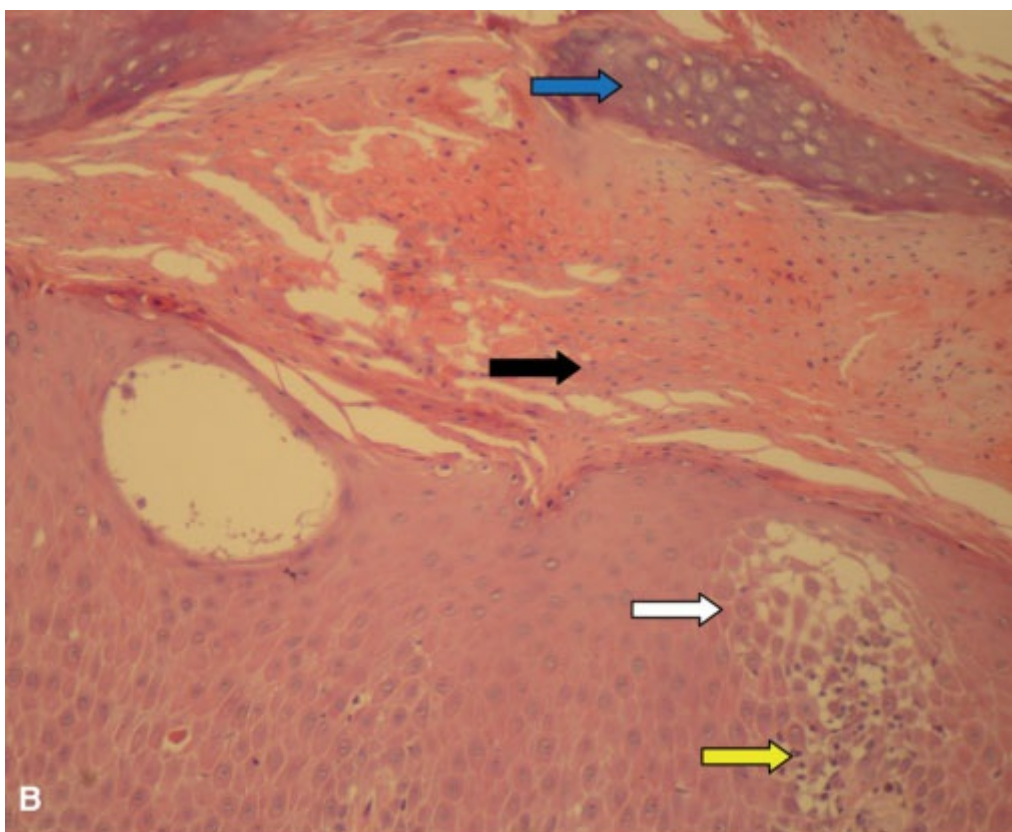
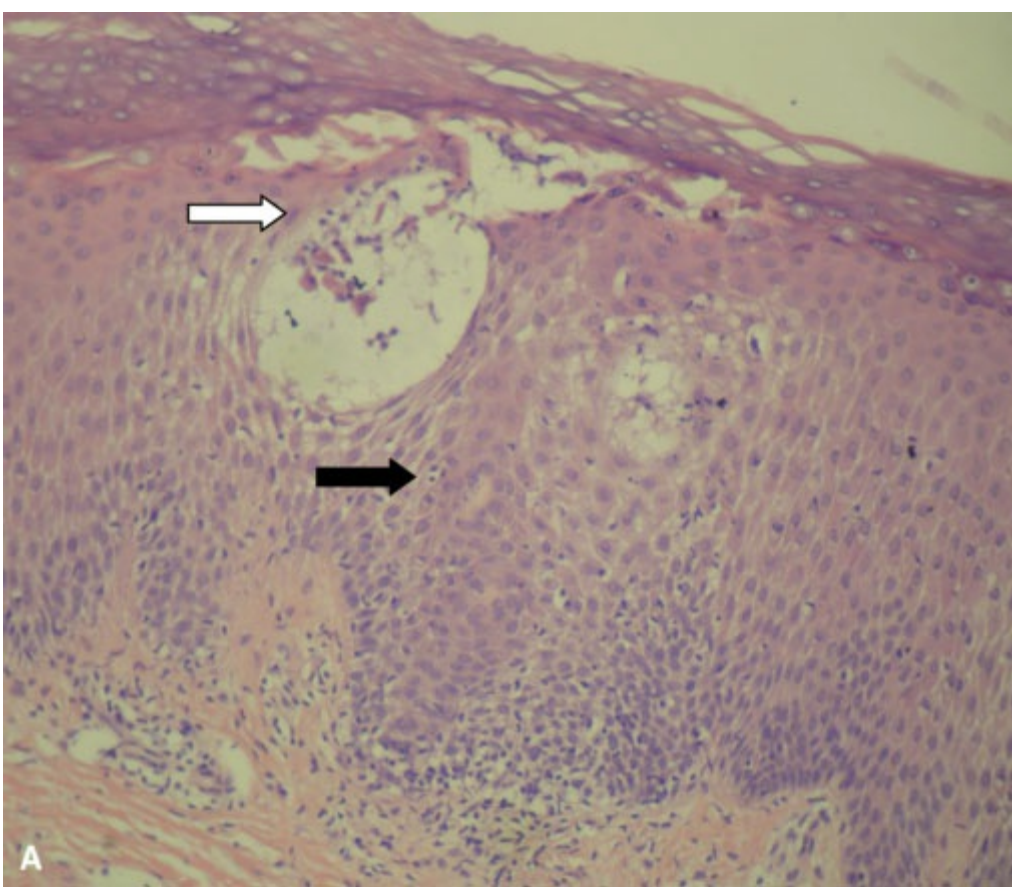
Os eczemas ocorrem com muita frequência, sendo mais comum o eczema de contato, seguido do atópico e do seborreico. Acometem igualmente ambos os sexos e todas as raças. Com relação à



faixa etária, o eczema de contato pode ocorrer em qualquer época da vida, sendo a dermatite das fraldas (eczema de contato por irritante primário) muito frequente no lactente, enquanto o eczema de contato por sensibilização é mais frequente após a infância. O eczema atópico, em geral, inicia-se a partir do 3<sup>+</sup> mês de vida, podendo ter início mais tardio, inclusive na adolescência e na idade adulta. O eczema seborreico pode estar presente ao nascimento ou ocorrer já nos primeiros dias de vida; contudo, é muito mais prevalente a partir da adolescência e da idade adulta.

## ► **Histopatologia**

A característica básica do processo é de natureza seroexsudativa, acometendo a epiderme e derme papilar na *fase aguda*. Nesta, na camada de Malpighi, há exocitose e edema intercelular, o qual progride em horas, provocando “espongiose”, isto é, um afastamento entre si das células da camada de Malpighi, cujas pontes intercelulares se adelgaçam, de modo que os espaços se enchem de serosidade. Com a continuação do processo, ocorre marcado edema intracelular, que provoca degeneração reticular (Capítulo 6, item *Glossário de dermatopatologia*); também ocorre destruição das pontes intercelulares, formando-se, então, as vesículas intraepidérmicas (vesícula histopatológica), que, dependendo da intensidade, acabam por exteriorizar-se (vesículas clínicas); estas se rompem, liberando o exsudato, que, ao secar, forma crostas; no interior das vesículas, podemos encontrar linfócitos. Por outro lado, o edema intercelular altera a ceratinização normal, dando origem à formação de paraceratose (permanência de núcleos achatados nas lâminas ceratínicas mais exteriores), cuja expressão clínica é a escama. Na derme papilar, há vasodilatação e edema, o que justifica o eritema. Na *fase crônica*, há espessamento de todas as camadas da epiderme, ou seja, hiperkeratose, hipergranulosa e acantose irregular, acompanhado de ocorrência sutil de linfócitos; a lesão se apresenta clinicamente como liquenificação. A concomitância dos achados das fases aguda e crônica, no entanto, com menor intensidade, configura a evolução *subaguda* do processo (Figura 15.1).



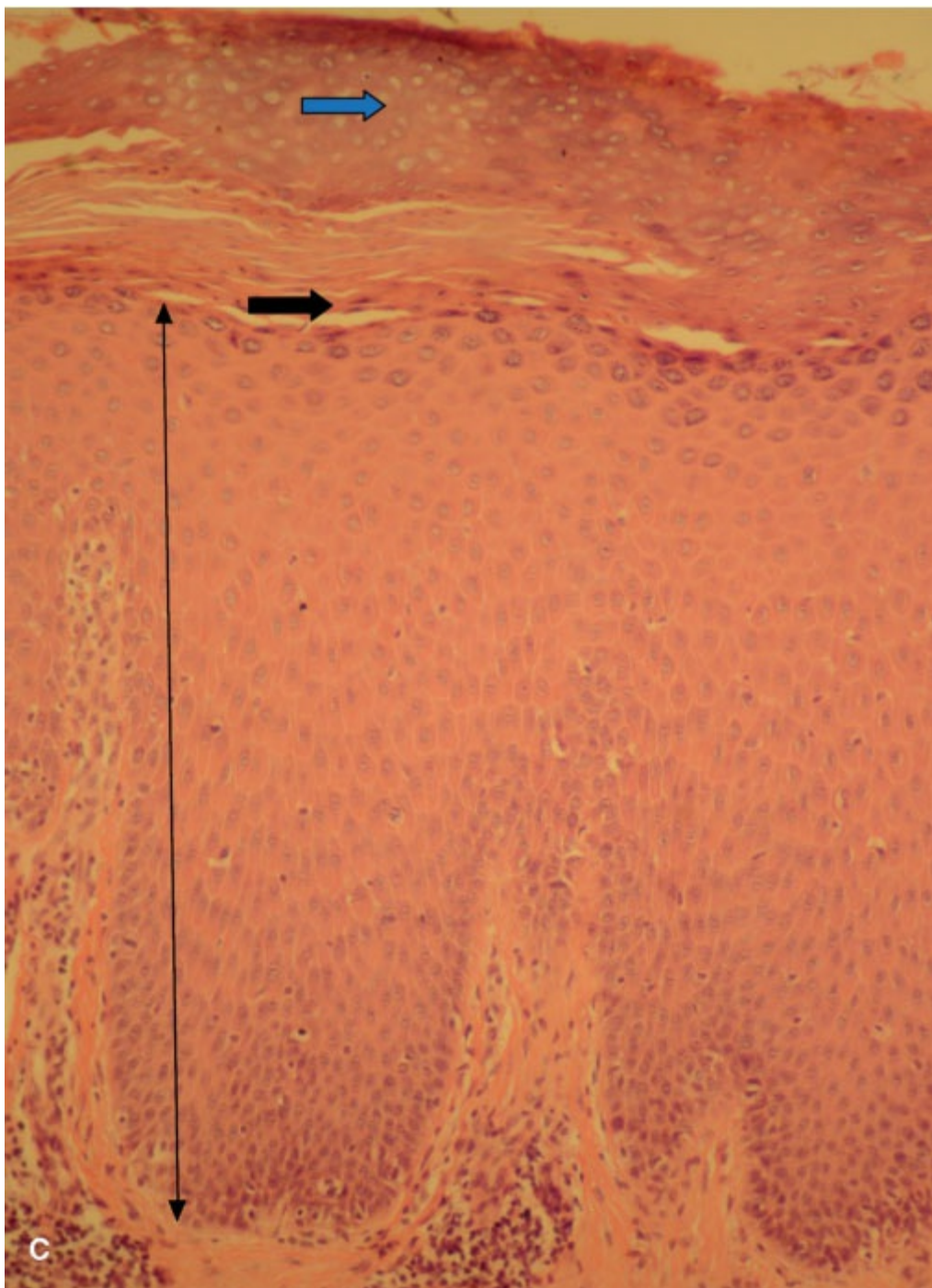


Figura 15.1 A. Dermatite espongiótica aguda. Seta branca = vesícula espongiótica; seta preta = exocitose de linfócitos. B. Dermatite espongiótica subaguda. Seta azul = hiperqueratose; seta preta = paraceratose; seta branca = espongiose; seta amarela = exocitose de linfócitos. C. Dermatite crônica. Seta azul = hiperqueratose; seta preta = paraceratose; seta dupla = acantose.

## ▪ Etiologia

Os diversos eczemas resultam de causas externas e/ou internas com etiologia variada, cujos mecanismos patogênicos são distintos.

As afecções agrupadas neste capítulo são os eczemas de contato, atópico, seborreico, microbiano, asteatósico, numular e de estase. Seguramente, o eczema ou dermatite seborreica poderia ser também estudado no Capítulo 13.

## ► Eczema de contato (dermatite de contato)

Podemos distinguir 2 tipos de dermatite de contato, com etiologia e fisiopatogenia absolutamente distintas: dermatite de contato por irritante primário (DCIP) e dermatite de contato alérgica (DCA). O Quadro 15.1 traz as principais diferenças entre esses 2 tipos de eczema.

Estima-se que aproximadamente 20%

**Quadro 15.1**

Principais diferenças entre as dermatites de contato alérgica e irritativa.

	<b>Dermatite de contato alérgica</b>	<b>Dermatite de contato irritativa</b>
Frequência	20%	80%
Causas comuns	Cosméticos: fragrâncias e conservantes Sais metálicos: níquel, cromo, cobalto, mercúrio Germicidas (formaldeído) Plantas Aditivos da borracha ( <i>tiurans</i> ) Resinas plásticas (epóxi, acrílico) Resina (colofônio) Látex Medicamentos tópicos	Água Sabões Detergentes Solventes Graxas Ácidos e álcalis Poeira Fibra de vidro
Concentração do agente	Menor	Maior
Mecanismo	Imunológico Tipo IV (linfócito T)	Não imunológico Lesão direta nos queratinócitos
Sensibilização	Necessária	Desnecessária
Predisposição individual	Sim	Não
Teste de contato	Positivo	Negativo
Tempo de aparecimento das lesões após contato	Algumas horas a dias	Alguns minutos até 48 h
Demarcação anatômica das lesões	Menos frequente	Geralmente típica
Resolução clínica	± 3 semanas	Após 96 h
Tratamento	Afastamento da causa Corticoide tópico/sistêmico Anti-histamínico sistêmico	Afastamento da causa Corticoide tópico/sistêmico Anti-histamínico sistêmico

dos casos de dermatites de contato sejam atribuídos à DCA. Também pode ser doença de caráter ocupacional, acometendo preferencialmente os grupos expostos a maior número de antígenos sensibilizantes – portanto, indivíduos adultos de sociedades industrializadas e com determinadas profissões.

## ■ **Dermatite de contato por irritante primário**

A dermatite de contato por irritante primário (DCIP) decorre dos efeitos tóxicos e pró-inflamatórios de substâncias capazes de ativar a imunidade da pele ainda que de maneira não específica. Corresponde a 80% dos casos de dermatite de contato.

A DCIP é provocada, em geral, por substâncias alcalinas ou ácidas fracas que, não sendo

capazes de provocar queimadura e/ou necrose, produzem apenas irritação cutânea. Essas substâncias, ao entrarem em contato com a pele, causam lesão aos queratinócitos, surgindo, posteriormente, reação inflamatória na derme papilar.

Caracteriza-se por eritema, descamação e, por vezes, vesículas e bolhas, que surgem horas depois do contato com agentes irritantes mais fortes, ou depois de semanas de contato continuado com agentes irritantes fracos. O prurido, em geral, é discreto ou ausente, sendo substituído por sensação de dor ou queimação.

Não há necessidade de sensibilização prévia e não ocorre a formação de células de memória; portanto, qualquer indivíduo em contato com tais substâncias poderá desenvolver a DCIP, que frequentemente ficará restrita ao local do contato. As 2 principais variáveis são a concentração da substância (até certo limite, pois caso contrário será cáustica e causará queimadura e não uma DCIP) e o tempo de exposição. Existem variações na suscetibilidade dos indivíduos e de regiões do mesmo indivíduo que dependem, principalmente, da espessura da camada córnea. Assim, é mais provável a DCIP ocorrer na pele fina do dorso da mão do que na região palmar, como também é mais fácil nas mãos finas de quem não está acostumado a serviços domésticos, pois o contato crônico e gradativo com tais substâncias é capaz de promover um espessamento epidérmico. É importante lembrar que outras dermatoses serão sempre agravadas por tais substâncias.

Outros fatores – tais como atrito, umidade e exposição solar – também podem influenciar a ocorrência dessa dermatite.

A DCIP é frequentemente dermatose de caráter ocupacional (pedreiros, químicos, pintores, donas de casa etc.). Duas condições muito corriqueiras são a dermatite das mãos da dona de casa (detergentes e sabões são alcalinos) e a dermatite das fraldas (ação irritativa de fezes e urina).

Destaque especial merecem as plantas da família anacardiácea, que, no Brasil, é representada pelo gênero *Lithraea* (aroeira, cajueiro, mangueira) e, nos EUA, pelo gênero *Rhus*, produzindo o chamado *poison ivy*, ou dermatite *venenata* (Figura 15.2). Convém atentar para o fato de que essas plantas agem, de início, como agentes etiológicos irritantes. No entanto, elas têm um princípio ativo, que é o urushiol ou 3-N-pentadecrilcaticol, um potente antígeno e, portanto, capaz de sensibilizar a maioria das pessoas. Nessas condições, o quadro clínico passa a ser o de um verdadeiro eczema de contato, e o aspecto objetivo é basicamente o de uma erupção eritematovesicoescamosa. A aroeira, principalmente por ser muito utilizada em nossa medicina popular, em modo de banhos ou compressas, causa, com frequência, quadros intensos e extensos, inclusive casos de eritrodermia esfoliativa (Figura 15.3). Outros exemplos são dermatites por plantas decorativas (piretro, verbena, filodendro); frutos (manga), sementes e raízes; hortaliças (cebola, alho) e extratos vegetais (terebintina, bálsamo-do-peru).



Figura 15.2 Dermatite venenata. O paciente entrou em contato com plantas. (Cortesia da Dra. Bruna Malburg Freire.)



Figura 15.3 Dermatite de contato por aroeira.

O tratamento invariavelmente requer a interrupção do contato com o agente desencadeador. O uso de corticoides é de grande valia, devendo-se adequar a potência ao local acometido e às características clínicas da lesão (Capítulo 83).

### ***Dermatite das fraldas***

Trata-se de uma reação inflamatória aguda, que acomete as regiões cobertas pelas fraldas, geralmente em crianças com menos de 2 anos de idade (início frequente entre o 1<sup>+</sup> mês de vida).

Sua etiopatogenia envolve diversos fatores; o principal fator desencadeante é a oclusão constante da pele pela fralda, com inevitável hidratação e consequente maceração da epiderme. A epiderme úmida é mais suscetível ao dano friccional ocasionado pela fralda, tornando-se mais permeável aos irritantes presentes na urina e nas fezes. A inflamação induzida pela irritação friccional e química promove aumento da permeabilidade, facilitando, assim, infecção secundária por *Candida albicans*, *Proteus*, *Pseudomonas* e *B. faecalis*.

Manifesta-se clinicamente por lesões variadas, sendo mais intensa nas superfícies convexas, enquanto as dobras são tipicamente poupadas. Inicialmente, a pele apresenta eritema de intensidade variável, com brilho e preguiamento característicos; se houver agravamento do quadro, podem surgir edema, pápulas, vesiculação, erosões e ulcerações. Em uma fase mais tardia, o eritema perde o brilho e ocorre descamação, que pode ser intensa (Figura 15.4). Eventualmente, surgem nódulos e pápulas simulando condiloma sifilítico ou erosões e ulcerações arredondadas, o que se denomina *dermatite das fraldas erosiva de Jacquet*. Quando ocorre infecção por *Candida albicans*, a pele fica brilhante, com descamação fina e induto esbranquiçado, acometendo primordialmente as dobras e, frequentemente, com lesões satélites papulosas ou vesicopustulosas características.



Figura 15.4 Dermatite das fraldas. Caracteristicamente, poupa as dobras.

O uso inapropriado de sabonete, antissépticos e loções higienizadoras exacerba o processo inflamatório.

O tratamento tem como base o uso de emolientes espessos, que agem como barreira contra urina e fezes, e, principalmente, preparações com óxido de zinco, elemento com ação anti-inflamatória. Quando houver candidíase associada, cremes com nistatina ou cetoconazol devem ser aplicados. Nos casos com infecção bacteriana, antibióticos tópicos devem ser utilizados.

Nos casos mais intensos, hidrocortisona a 1% pode ser administrada por curto período de tempo. O uso de preparações com corticosteroides potentes não é recomendado, pois a oclusão ocasionada pelas fraldas potencializa a ocorrência de efeitos colaterais locais, bem como eleva a absorção sistêmica.

Uma complicação do uso intempestivo de corticoides tópicos no tratamento da dermatite das fraldas é o *granuloma glúteo infantil*. Este é caracterizado por nódulos assintomáticos, de coloração acastanhada ou violácea, na região das fraldas; não requer tratamento específico, além da suspensão do corticoide.

## ▪ **Dermatite de contato alérgica**

A dermatite de contato alérgica (DCA) pode apresentar-se de 3 maneiras, sempre com muito prurido: *aguda* (eritema, vesículas, exsudação e crostas); *subaguda* (eritema, pápulas, escamas e crostas); *crônica* (liquenificação). Alguns desses tipos podem faltar durante a evolução e ocorrem apresentações intermediárias (p. ex., agudização de tipo crônico). A morfotopografia (termo cunhado por um dos autores) é de grande ajuda no diagnóstico (Figuras 15.5 a 15.11). Assim, uma lesão arredondada (morfologia) no dorso do punho esquerdo (topografia) sugere DCA a algum constituinte da liga metálica do relógio; nos lóbulos auriculares, a componentes dos brincos (níquel) (Figura 15.12); nos seios, a componentes do sutiã (Figura 15.13); em torno de ferimentos, a medicamentos tópicos etc. Eventualmente, encontramos lesões a distância do local original, ocorrendo por disseminação do alergênio pelas mãos do paciente ao se coçar. Por vezes, em especial na região periauricular, por suas características anatômicas, observa-se adenopatia satélite que não é infecciosa e, sim, do próprio processo. Quadros clínicos generalizados e até mesmo eritrodermia, que caracteristicamente tende a ser mais exsudativa, podem ocorrer (Figura 13.33). Não é infrequente a impetiginização secundária, bem como a função de porta de entrada para desenvolvimento de erisipela ou celulite.



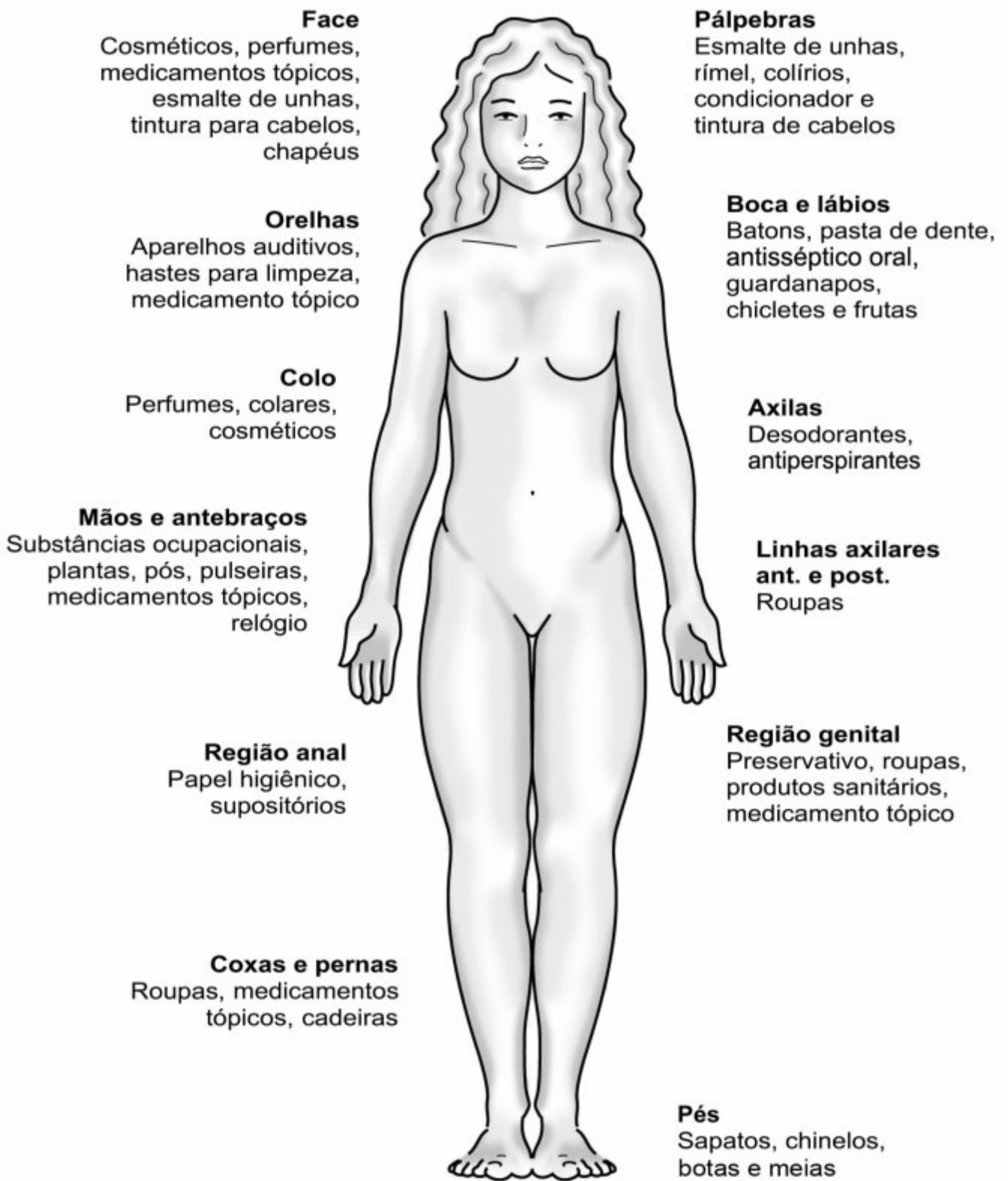


Figura 15.5 Eczemas, localizações e respectivos desencadeantes.



Figura 15.6 Eczema de contato ao esmalte. Esta é a localização característica, e a regra é a bilateralidade. (Cortesia do Dr. Roberto Maués.)



Figura 15.7 Eczema de contato a cosmético.



Figura 15.8 Eczema de contato à pasta de dente.



Figura 15.9 Eczema de contato ao couro.



Figura 15.10 Eczema de contato à borracha da bota. Evolução aguda.



Figura 15.11 Eczema de contato ao látex da luva. Lembrar que este é capaz de causar também anafilaxia por contato. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 15.12 A. Eczema de contato ao brinco (níquel). Lesão eritematodescamativo crostosa. Evolução subaguda. B. Eczema de contato ao piercing (níquel). (Cortesia da Dra. Regina Schechtman.)



Figura 15.13 Eczema de contato ao náilon. A bilateralidade é a regra. Atenção ao diagnóstico diferencial com a doença de Paget.

Na DCA, existe envolvimento primário do sistema imunológico, sendo exemplo clássico da

hipersensibilidade tipo IV da classificação de Gell e Coombs, que é a hipersensibilidade retardada ou mediada por células (Capítulo 2, itens *Introdução* e *Resposta tipo IV*).

O tempo desse processo será de poucos dias para alergênicos com alto poder sensibilizante (p. ex., difenciprona – 7 a 14 dias), podendo levar anos para outros antígenos. Portanto, é esperado, na anamnese, que o paciente possa questionar, de certo modo, o diagnóstico, visto que sempre usou determinado produto sem nunca ter apresentado anteriormente aquela manifestação. Em geral, a hipersensibilidade adquirida persiste por toda a vida, embora, eventualmente, ocorra o desenvolvimento de tolerância com a exposição continuada, havendo então a cura.

Assim, no eczema de contato, os agentes etiológicos são substâncias químicas pouco complexas (elementos ou compostos minerais ou orgânicos, haptenos). Determinadas substâncias são especialmente sensibilizantes:

- grupo para-amino do radical benzênico (anilinas, procaína, sulfas etc.)
- metais: destacamos o cromo (cimento, tipografia, couros), o níquel (objetos de adorno e de utilidades domésticas) e o mercúrio (remédios)
- antibióticos: destacamos neomicina, penicilina, furacin e cloranfenicol
- cosméticos: ressaltamos certas substâncias como eosina, hidroquinona, piragalol, azocorantes, resorcina, fenol, formol e outras
- borracha e derivados: temos os mercaptobenzotiazóis e o éter monobenzílico de hidroquinona; os principais aditivos com maior potencial sensibilizante, tanto para luvas de borracha natural quanto sintéticas, pertencem aos grupos tiuram (72%), mercapto (25%) e carbamato (3% dos casos)
- objetos plásticos: devemos considerar polivinil, polietileno, acrílicos, formaldeídos, nitrocelulose, poliamidos, os diversos componentes das epoxirresinas e outros.

Substâncias distintas como anilina, procaína, sulfas e outras, por terem radical comum (grupamento para-amino do radical benzeno), podem apresentar *reação cruzada*. Pacientes com eczema de contato ao timerosal (princípio ativo do antigo Merthiolate®, que atualmente emprega clorexidina) podem ter reações eczematosas importantes com piroxicam por via oral, caracterizadas por quadro bolhoso, inclusive de aspecto disidrosiforme nas palmas e mais intenso nas áreas fotoexpostas.

A denominada *recall dermatitis* pode ocorrer em pacientes previamente sensibilizados e que, ao se exporem sistemicamente (inalação pelas vias oral, intramuscular ou intravenosa) a um determinado agente ou com relação a ele, seria capaz de desencadear a reativação de lesões em locais que já apresentaram previamente o mesmo quadro de eczema. A manutenção do estímulo pode levar à eritrodermia (Capítulo 18, item *Recall dermatitis*).

A *síndrome do babuíno*, também conhecida como *erupção medicamentosa simétrica exantemática intertriginosa e flexural*, caracteriza-se por ser uma reação do tipo IV, decorrente

da absorção sistêmica (ingestão) geralmente de níquel em pacientes sensibilizados previamente a este metal. Trata-se de uma erupção eczematosa simétrica que acomete axilas, cotovelos, pálpebras e laterais do pescoço, acompanhada por lesões anogenitais muito eritematosas que lembram a região glútea dos babuínos (espécie de macaco). Medicamentos, em especial antibióticos betalactâmicos – sobretudo a amoxicilina – são causas ainda mais frequentes; dois casos foram recentemente publicados com omeprazol. É uma modalidade de *recall dermatitis*.

O contato de substâncias químicas com a pele pode também desencadear reações liquenoides e urticária de contato (Capítulos 14 e 17, respectivamente).

## ▪ Diagnóstico

Não cabe nos limites deste livro mostrar todos os aspectos do diagnóstico etiológico do eczema de contato; o leitor deverá dirigir-se a livros específicos sobre o assunto. No entanto, para uma ideia da importância e extensão do assunto, serão apresentados alguns parâmetros a seguir.

▶ **Mapeamento topográfico.** Procura-se correlacionar o local do eczema com várias exposições; assim, no eczema de pescoço, devemos investigar joias e adereços de metais e plásticos, perfumes, casacos, gravatas, corantes de tecidos, goma de colarinho etc.

▶ **Seletividade profissional.** Tanto na indústria quanto em outras profissões, a pessoa expõe-se seletivamente a determinados antígenos. Por exemplo: em casos de eczema de contato nas mãos de um cabeleireiro, devemos pesquisar no sentido de corantes, xampus, sabonetes, desodorantes, depilatórios, desinfetantes, perfumes etc.

▶ **Seletividade utilitária.** Pela história morfotopográfica e outros dados, suspeita-se de que o eczema de contato em apreço esteja relacionado com um elemento de uso diário ou esporádico; procura-se, então, realizar testes dirigidos às diversas substâncias que entram na confecção do objeto. Por exemplo: se o eczema é dos pés, incrimina-se o sapato; procura-se, então, realizar testes com bicromato de potássio, acrílico, diversos componentes das colas, da borracha etc.

▶ **Correlação antígeno/utilidade.** Uma vez determinado pelos testes que o indivíduo é sensível a determinada substância, deve-se procurar relacionar o eczema com os objetos que contenham o referido alergênio. Por exemplo: se o teste foi positivo ao cloreto de cobalto, cabe investigar a possibilidade de contato com tinturas de cabelos, objetos de cerâmica, vidro ou ligas metálicas, esmaltes, cimento, adesivos, papel mata-moscas, galvanoplastia, pigmentos em diversos objetos etc.

## **Testes de contato**

Os testes de contato são úteis na identificação de substâncias às quais o indivíduo é alérgico. No entanto, deve ser interpretado com critério, pois substâncias testadas, ainda que positivas, podem não estar relacionadas com o problema atual, e a substância envolvida pode não ter sido testada. Outra possibilidade é que os componentes do teste possam ter perdido, por qualquer motivo, o padrão.

Em 1996, o Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC) determinou as substâncias da bateria padrão de alergênicos. São 22 elementos presentes em testes internacionais, acrescidos de mais 8 substâncias relacionadas com medicamentos tópicos e de uso frequente no nosso meio, totalizando 30 substâncias (Quadro 15.2). Esta bateria padrão é aplicada em todo paciente com suspeita de DCA. Por vezes, dependendo da ocupação profissional ou de lazer do indivíduo, é possível adicionar elementos ao teste – desde que corretamente manipulados e diluídos.

**Quadro 15.2**

Bateria padrão brasileira de testes de contato.

Substância	Concentração	Substância	Concentração
Antraquinona	2%	Neomicina	20%
Bálsamo-do-peru	25%	Nitrofurazona	1%
Benzocaína	5%	Parabenos	15%
Bicromato de potássio	0,5%	Parafenilenodiamina	1%
Butilfenol-p-terciário	1%	Perfume-mix	7%
Carba-mix	3%	PPD-mix	0,4%
Cloreto de cobalto	1%	Prometazina	1%
Colofônia	20%	Propilenoglicol	10%
Etilenodiamina	1%	Quatemium	2%
Formaldeído	1%	Quinolina-mix	6%
Hidroquinona	1%	Resina epóxi	1%
Irgasan	1%	Sulfato de níquel	5%
Kathon CG	0,5%	Terebintina	10%
Lanolina	30%	Timerosal	0,05%
Mercapto-mix	2%	Tiuram-mix	1%

GBEDC, 1996.

A bateria específica de cosméticos, indicada principalmente na suspeita de DCA a estes produtos, é composta por 10 substâncias, determinadas pelo GBEDC em 2002 (Quadro 15.3).

**Quadro 15.3**

Bateria padrão brasileira de cosméticos.

Substâncias	Concentração	Veículo
Germall 115	2%	Vaselina sólida
BHT (butil-hidroxitolueno)	2%	Vaselina sólida
Resina tonsilamida/formaldeído	10%	Vaselina sólida
Trietanolamina	2,5%	Vaselina sólida
Bronopol	0,5%	Vaselina sólida
Cloracetamida	0,2%	Vaselina sólida
Ácido ascórbico	2%	Vaselina sólida



Tioglicolato de amônio	2,5%	Vaselina sólida
Amercol L-101	100%	Vaselina sólida
Clorexidina	0,5%	Água

GBEDC, 2002.

---

Quanto à técnica de execução, é importante salientar que, para a realização do teste, a dermatose do indivíduo deve estar em fase inativa para não exacerbar o quadro. As substâncias padronizadas são aplicadas no dorso do paciente, em pele limpa, seca e sã.

O paciente não pode estar em uso de corticoide tópico no local do teste e de corticoide sistêmico, especialmente em doses imunossupressoras por 2 semanas; não deve molhar as fitas ou se expor ao sol. A prática de atividade física é desaconselhada para não descolar as fitas ou molhá-las com suor. Mesmo que o paciente esteja em vigência do uso de anti-histamínicos, não é necessário suspendê-los para a realização do teste de contato, pois não há correlação com o mecanismo fisiopatogênico do eczema de contato.

Após 48 h da aplicação, os testes são retirados e é feita a primeira leitura. A segunda leitura é feita em 96 h. (Figura 15.14 A e B).



Figura 15.14 A. Teste de contato, bateria 1. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.) B. Teste de contato +++.

Os critérios adotados para leitura são os preconizados pelo International Contact Dermatitis Research Group de 1981, nos quais:

- (-) negativo
- (+) discreto eritema com algumas pápulas
- (++) eritema, pápulas e vesículas
- (+++) intenso eritema, pápulas e vesículas confluentes.

Quando existe múltipla positividade a diferentes grupos das baterias testadas, pode-se estar diante de um caso de *angry back skin syndrome* (*síndrome da pele excitada*), reproduzindo inúmeros falso-positivos. Em caso negativo, recomenda-se a exposição à luz, pois esta pode potencializar algumas das reações da DCA (Capítulo 74, item *Fotodermatoses induzidas por substâncias químicas*).

Os denominados produtos hipoalergênicos caracterizam-se por substituir, em sua composição química, substâncias por outras com menor capacidade de sensibilização.

O Quadro 15.4 mostra a correlação entre as substâncias contactantes mais comuns e seus principais usos.

<b>Quadro 15.4</b>		Correlação entre as substâncias contactantes mais comuns e seus principais usos.	
<b>Substância</b>	<b>Uso</b>	<b>Reação cruzada</b>	<b>Observação</b>
Arseniato de sódio	Anti-infecciosos; corantes (principalmente verde); couros (retirada dos pelos e conservação das peles sem curtir); esmaltes; inseticidas; limpeza do gado; papéis pintados; produtos farmacêuticos; pulverização de frutas; raticidas; sabonetes arsenicais; soluções para matar ervas daninhas; tecidos (mordente e corante); tintas de impressão; tônicos capilares	Arsenicais	–
Bicloreto de mercúrio	Amálgama dentário; baterias elétricas; branqueadores da pele; bronzes; bulbos de lâmpada; cimentos dentais; conservação de sementes de batatas; cosméticos em geral (preservativos); couros (preservação, tanagem); desinfetantes; equipamentos elétricos; espelhos (fabricação); esterilização de instrumentos cirúrgicos; feltro; fotografia industrial; fotogravura; fungicidas; galvanização (dourado, prateado e bronzeado); geleias anticoncepcionais; germicidas (derivados orgânicos e inorgânicos do mercúrio); inseticidas; lâmpadas fluorescentes; leites de colônia; litografia; madeiras (conservação); medicamentos antissardas e parapsoríase; mercúrio amoniacal; óxido amarelo de mercúrio; pintura de pisos de navios; reservatórios de medicamentos; produção de compostos de mercúrio; reagente analítico; sabões sublimados; seda artificial; solução para taxidermia; solução antimofa em pintura; soluções embalsamantes; supositórios hemorroidários; tanagem (mordente); tatuagem (principalmente vermelho); tecidos (pintura); tecidos estampados; termômetros; tinta ferrugem; tinta de escrever; tintas para quadros; tônicos capilares	–	Sensibilidade cruzada com derivados orgânicos e inorgânicos de mercúrio Testar a solução recente
Bicromato de potássio	Adesivos; agentes anticorrosivos; anilina violeta; anticongelantes; banhos anodizantes; baterias (células secas); borracha; caixa de fósforos (lixa); cerâmica; cimento e análogos; cinza de madeira; coaltar (produtos); colas e adesivos; compostos para calafetar; couro (curtimento); detergentes; esmalte verde; esparadrapo; esterilização de brocas dentárias; explosivos; fósforo (também queimados);	–	O bicromato de potássio é um componente básico do cimento altamente alergênico; uma medida para diminuí-lo é adicionar sulfato ferroso a sua composição, o qual altera sua formação

	fogos de artifício; fotografias (reagente); galvanização; gravação; graxas para automóveis impermeabilizantes; impressões em <i>off-set</i> ; leite e produtos lácteos (conservação); linóleo; litografia; madeiras (impregnação); mesas de bilhar (tecido verde); motores a diesel (fluido em radiadores); objetos cromados; papel mata-mosca; perfumes; porcelana (corantes); preparações histológicas; preparados para limpeza de bronze e latão; reagentes para análise química; sebo e óleos (branqueamento); solução sulfocrômica para limpeza de vidraria; tecidos (tintura e estampados); tinta amarela e alaranjada; tintas a óleo; tintas de escrever; vernizes		química de hexavalente a trivalente, tornando o composto menos antigênico, embora mais caro
Cloreto de cobalto	Adesivos, aditivos a solos na agricultura; barômetros e higrômetros; benzinas sintéticas (catalisadores); carbureto (de solda a oxigênio); catalisadores (ácido acético anidrido ftálico); cerâmica; cimento; detergentes; eletrodos positivos; esmaltes naturais e sintéticos; forragens de animais; galvanoplastia; graxas; ligas metálicas; linhaça (agentes secantes); lubrificantes; mordentes em corantes; níquel (impureza); objetos esmaltados; papel mata-mosca; petróleo (desidratação); radioisótopos; reagentes para análises clínicas; resinas sintéticas (poliésteres); tatuagens; tintas de impressão; tintas para quadros; tinturas de cabelo; vidros e porcelanas (pigmentos corantes); vitamina B <sub>12</sub> (manufatura)	–	–
Coaltar (alcatrão de hulha)	Adesivos; corante em alimentos; medicamentos e cosméticos (tartrazina); inseticidas fenólicos; isolantes; matéria-prima básica e para fabricação de corantes; medicamentos tópicos; pinturas e produtos impermeabilizantes; preservação de madeiras e telhas (como creosoto); produtos químicos orgânicos (fabricação)	Grupo terpênico	–
DDT (diclorodifenil-tricloroetano)	Desodorantes (tipo <i>spray</i> ); inseticida caseiro e na agricultura; medicamentos para pediculose; preservativos; xampus para animais domésticos	Derivados do clorobenzeno	–
Difenilguanidina (melanilina; vulcacita D)	Artigos de borracha (acelerador na vulcanização)	–	–
Eosina (sal sódico ou potássio de tetrabromo fluoresceína)	Batons, chapas fotográficas (sensibilização); combustíveis para motores (corantes); corantes em microscopia; doces; esmalte de unhas; licores; tecidos de algodão, seda e lã (corante); tintas de escrever vermelhas; tintas fluorescentes	–	Fotossensibilizantes
Etilenodiamina (dicloridrato)	Asfalto; borracha; caseína (preparo); cera; corantes; enxofre; fungicida; germicida; goma-laca (preparo); inseticida; neutralização de ácidos e azeites; preparados de teofilina (estabilizadores); resinas sintéticas; solventes de albumina; veículos de pomadas	Aminofilina, Fenegan®, antistina piribenzamina	–
Formol (formaldeído; aldeído fórmico-formina)	Adesivos âmbar artificiais; análises químicas; antissépticos (plantas e vegetais); borracha (preservação); cápsulas de gelatina (endurecedor);	–	–

	cera de assoalho; cerâmica; cigarro (cola de papel); preservativos de tecidos; taxidermia; técnicas histológicas e anatômicas		
Hidroquinona	Agentes com função antimifo; antioxidantes (artigos sintéticos, gorduras, óleos e graxas); colas para borracha; colas de sapato; coloração de peles; conservação de flores; corante de tecidos para microscopia; desodorante para pele; fluido de freio para automóveis; folhas de cana-de-açúcar, amoras e mirtilos (em estado natural); inibidor na indústria da borracha e plásticos (poliésteres, acrílicos); loções protetoras solares; óleos lubrificantes; óleos de sementes de anis (estado natural); resinas celulósicas; reveladores e intensificadores fotográficos; sapatos de borracha; terebintina; tintas para parede; tinturas de cabelo (oxidante da parafenilenodiamina); unhas artificiais; vernizes	–	Sensibilidade cruzada com anacridíaceas e compostos nitrogenados aromáticos
Iodeto de potássio	Corantes; emulsões fotográficas; fungicidas; germicidas; litografia; medicamentos tópicos, injetáveis e por via oral; rações de mamíferos e aves; reagente em análises químicas; sal de cozinha iodado	–	–
Lanolina	Adesivos; batons; cera para polir automóveis; cremes de limpeza; cremes para barbear; cremes para nutrição da pele; graxas de sapato; isoladores elétricos; loções capilares; papel-carbono; pomadas industriais para proteção da pele; pó de arroz; produtos pós-barba; repelentes de água; sabonetes; tintas e aerossóis anti-inseto; tintas de impressão; veículos de pomadas e cremes; vernizes para automóveis; xampus	–	–
Mercaptobenzotiazol (sal de zinco – vulcacita ZM)	Adesivos; anticongelantes; artigos de borracha (natural e sintética); cimentos (plásticos à prova d'água, sapatos); corantes; detergentes; fungicidas; graxas; impermeabilizantes de borracha; inibidores de corrosão	Sais mercuriais orgânicos e inorgânicos	–
Merthiolate® (timerosal)	Aerossóis; antissépticos cutâneos; irrigação uretral; pomadas oftálmicas; tópicos nasais e vacinas. Na apresentação atual, clorexidina substituiu o timerosal	Sais mercuriais orgânicos e inorgânicos e piroxicam	–
Mercurocromo (merbromim)	Soluções para desinfecção de ulcerações na pele e na mucosa	Sais mercuriais orgânicos e inorgânicos	–
Neomicina	Cosméticos; medicamentos tópicos; sabões; desodorantes	Grupo neomicina	–
Nitrocelulose	Celuloide, coloide; esmalte de unhas; lacas de secagem rápida; plásticos; vernizes	–	–
Parabenos	Preservativo em alimentos enlatados	–	–
Parafenilenodiamina (ursol d; diaminobenzeno; diaminofenol)	Antioxidante em produtos de petróleo (gasolina, ésteres de celulose, manufatura de borracha e plásticos); azul de metileno e safranina (corantes intermediários); borracha preta; corantes para abrigos de peles e pelos; corante para esmalte; determinadores fotoquímicos; fotocópias; graxas (antioxidantes); óleos lubrificantes; reagentes de	Grupo quinona (Figura 15.15)	–

	análises químicas; revelador fotográfico; tintas de impressão; tinturas de tecidos e couros (preto, azul e marrom); tônicos e tinturas capilares; tatuagens de <i>henna</i>		
Picrato de butesin (betilaminobenzoato)	Anestésico local; antisséptico; tópicos para queimaduras	Grupo composto por nitrogenados aromáticos	–
Pireto (flores de pireto)	Inseticida por contato de uso domiciliar e na agricultura	Crisântemo, terebintina, erva-de-santiago	–
Procaína (novocaína)	Anestésicos locais; antibióticos (retardador de ação); produtos para geriatria	Grupo composto por nitrogenados aromáticos	–
Resorcina (metadidroxibenzeno)	Antimicóticos; batons; borracha (aditivos); celuloide (manufatura); corantes e produtos intermediários; couro e peles (tanagem); explosivos; fotocópias; loções para cabelo; <i>peeling</i> químico em cosmética; plásticos (manufatura); pomadas, soluções aquosas e alcoólicas de uso dermatológico; produtos antimifo; produtos ceratolíticos; protetores solares; resinas; revelador fotográfico; sabões; supositórios para hemorroidas; tinturas de cabelo; tônicos capilares; tópicos para acne	Grupo fenólico	Irritante primário
Sulfato de cobre	Água de piscina (antialgas); alimentos (conservação); antissépticos cutâneos (água d'Alibour); baterias elétricas; colas de aceina; corantes industriais de várias cores; couro; fertilizantes; fotogravura; fungicida (agricultura); inseticida; germicidas; ligas metálicas; litografia; madeiras (preservação); moedas; reativos em química analítica; tintura para cabelo	–	–
Sulfato de cromo (cromo trivalente)	Artigos de couro; cerâmica (vidrado verde); galvanoplastia; indústria têxtil; litografia; polimento e limpeza de metais; tintas verdes e azuis; vernizes	–	–
Sulfato de níquel	Aço inoxidável; catalisadores à base de níquel; cerâmica; chapas de multilite; cimento; detergentes; enegrecimento de zinco e latão; equipamento telefônico; fluidos para duplicação; fungicidas; objetos niquelados; óleos (indústria); preparados para limpeza de metais (ouro e prata); reagentes para análises químicas; soldas; tecidos (coloração de cabelo); transformadores de rádio; válvulas de rádio, vernizes	–	O sulfato de níquel nos pacientes com DCA é tido como causa de disidrose (ver <i>Síndrome eczematosa das mãos e/ou pés (disidrose)</i> , adiante), sendo possível se beneficiar de dietas isentas de níquel
Terebintina (trementina)	Adesivos; aguarrás; anti-helmínticos; cera de assoalho; desengraxantes; esmaltes; graxas para sapatos; inseticidas; lacre; lavagem de roupa a seco; linimento para reumatismo; massa para polir automóveis; modelagem em argila; pinturas; produtos para polir móveis; síntese de cânfora; soluções protetoras cutâneas; solventes orgânicos; solventes de tintas, vernizes, borracha, óleo e resina	Grupo terpênico (terpenos: moléculas abundantes em vegetais, a maioria hidrocarbonados)	–
Tetrametiluram	Colas para borracha; conservação de frutas; desinfetantes em aerossóis; encerados; fungicidas; germicidas; graxas; inseticidas; medicamentos (conservação); pulverização de plantas; sabões; têxteis	Tiurans	–

## ▪ Diagnóstico diferencial

Faz-se principalmente com os outros eczemas, dermatofitoses, dermatofitides, psoríase, parapsoríase e farmacodermias. Imunoglobulina intravenosa pode causar quadro de eczema assim como eczema disidrótico [ver adiante, item *Síndrome eczematosa das mãos e/ou pés (disidrose)*].

## ▪ Tratamento e prevenção

Na prevenção das dermatites de contato, o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) no trabalho – como luvas, sapatos, macacões etc. – e o desenvolvimento de produtos hipoalergênicos seriam os principais objetivos a alcançar.

No tratamento, a primeira providência nessas dermatites é afastar o agente causal e priorizar o tratamento de infecções secundárias eventuais. Esses procedimentos, associados ao uso de emolientes, são suficientes nos casos leves de DCIP.

A DCA é doença importantíssima do ponto de vista da medicina do trabalho.

Algumas substâncias, como o látex, podem, além de causar DCA e DCIP, desencadear urticária de contato (Capítulo 17, item *Urticária de contato ao látex*).

Na DCA, a conduta dependerá da fase e da extensão do quadro; na fase aguda, inicia-se o tratamento com banho ou compressas, preferencialmente com soluções antissépticas como solução de permanganato de potássio 1:40.000 durante as primeiras 24 h. A solução de ácido bórico 1 a 2% pode ser usada, devendo ser evitada no tratamento de grandes áreas em crianças por seu potencial nefro e neurotóxico. Em uma fase menos exsudativa (subaguda), utilizamos pasta d'água ou creme de corticoide tópico. Na fase crônica, está indicado o uso de corticoide em pomada, fita oclusiva ou, mesmo, injeção intralesional. Em casos generalizados ou de eritrodermia, indicam-se corticoides sistêmicos (prednisona 0,5 mg/kg de peso).

Os imunomoduladores tópicos, inibidores da calcineurina (tacrolimo e pimecrolimo), mostraram-se bastante efetivos no tratamento da dermatite de contato das mãos.

Embora não haja atuação sobre o mecanismo fisiopatogênico, o uso de anti-histamínicos de primeira geração pode ser útil na redução do prurido, graças à sedação.

Ao término deste tópico, sugerimos a leitura sobre fototoxicidade e fotoalergia (fotoeczema), assuntos abordados no Capítulo 74.



Figura 15.15 Eczema de contato por tatuagem de henna que contém parafenilenodiamina. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ▶ Dermatite atópica

### ■ Conceito

A dermatite atópica (DA) é a principal manifestação cutânea da atopia. Esta foi definida por Cocca, em 1925, como a tendência hereditária a desenvolver alergia a antígenos alimentares ou inalantes, manifestando-se por eczema, asma ou rinite alérgica. *Sinonímia*: eczema atópico, prurigo disseminado e prurigo diatésico.

Trata-se de doença genética, de herança poligênica, com evidentes alterações imunológicas, fortemente influenciada por fatores ambientais e, eventualmente, emocionais.

### ■ Epidemiologia

Nas últimas décadas, a frequência da doença atópica (rinite alérgica, asma e eczema atópico) tem aumentado em todo o mundo.

Sua prevalência varia em função da localização geográfica, das condições climáticas, do nível socioeconômico e da poluição. Na Europa, a prevalência passou de 2 a 3%, em 1960, para 15 a 20%, em 2001.



Os dados obtidos no ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) – validação do questionário escrito (componente eczema) e prevalência da dermatite atópica entre crianças brasileiras – demonstram que, no Brasil, a prevalência da dermatite atópica é similar à de outras partes do mundo, estando em torno de 10 a 15%.

## ■ Etiopatogenia

As alterações fundamentais na fisiopatologia do eczema atópico permanecem desconhecidas. Múltiplos fatores parecem fazer parte de um complexo mecanismo.

Até o momento, os conhecimentos indicam existir uma interação de fatores constitucionais e ambientais, em que as imunidades humoral e celular ocupam lugar de destaque.

A ocorrência de história familiar de atopia em até 70% dos casos de DA assegura o caráter hereditário, sendo provavelmente de herança poligênica. Estudos com gêmeos univitelínicos e transplante de medula têm confirmado a importância dos fatores genéticos na etiopatogenia da doença.

Os níveis de AMP-cíclico (AMPC) intracelulares estão diminuídos nos macrófagos, basófilos e linfócitos. Os baixos níveis de AMPC seriam responsáveis, dentre outras consequências, pelo aumento da liberação de histamina, diminuição dos linfócitos T supressores e aumento da produção de IgE. A antiga hipótese do bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos para justificar a diminuição dos níveis intracelulares de AMPC na DA, assim como a diminuição dos efeitos inibitórios das catecolaminas sobre a multiplicação celular, com aumento de mitoses – o que explicaria a tendência à hiperplasia epidérmica que, por sua vez, é potencializada pela coçadura – evoluiu com a constatação de um defeito associado ao aumento da atividade da enzima fosfodiesterase, degradadora de AMPC.

Têm sido observadas anormalidades no metabolismo do ácido araquidônico com aumento nos metabólitos tanto da via lipo-oxigenase quanto da ciclo-oxigenase, provavelmente contribuindo para a persistência da inflamação.

Há muito se conhecem as alterações vasculares e farmacológicas, caracterizadas pela tendência à vasoconstrição dos pequenos vasos e manifestando-se por palidez, diminuição da temperatura das extremidades e perioral, aumento de vasoconstrição pelo frio, dermografismo branco, diminuição da reação à histamina na pele comprometida, reação branca aos ésteres da nicotina e palidez retardada à acetilcolina.

Alterações sudorais, alterações do manto lipídico da pele e baixo limiar ao prurido são outras características muito conhecidas da DA. O limiar ao prurido nos indivíduos atópicos é mais baixo, e os estímulos prurigênicos produzem, nos atópicos, prurido mais intenso, mais duradouro e em áreas mais extensas do que em indivíduos normais. A sudorese, no atópico, geralmente se acompanha de prurido, atribuído a uma retenção sudoral ou eliminação de alergênicos pelo suor. As 2 possibilidades exacerbariam os fenômenos inflamatórios próprios da pele com eczema.

Xerose é uma característica da pele do indivíduo atópico e é decorrente de alteração na filagrina contida nos grânulos de cerato-hialina (Capítulos 79 e 91, item *Hidratação*). Há uma diminuição da secreção sebácea com redução do número e do tamanho das glândulas sebáceas. Alterações no colesterol, ácidos graxos insaturados e ácido linoleico também têm sido demonstradas.

O estresse induzido no atópico provoca eritema e prurido nas áreas de eczema. O perfil da personalidade desses indivíduos também é peculiar, envolvendo labilidade emocional, hiperreatividade, agressividade reprimida, insegurança e inteligência superior à média.

A imunopatologia do eczema atópico é complexa e controversa, envolvendo distúrbios da imunidade humoral, imunidade celular e disfunção de outras células imunes.

### **Imunidade humoral**

O anticorpo envolvido na imunopatologia do eczema atópico é a IgE, produzida pelos linfócitos B. O eczema atópico é associado à elevada produção de IgE e à reatividade alterada da pele e das mucosas, com aumento da suscetibilidade a reações anafiláticas. Aumento dos níveis séricos de IgE ocorre em 80% dos indivíduos com eczema atópico, e parece ter correlação com a extensão e gravidade da doença e com asma e/ou rinite alérgica. Além disso, existe aumento dos níveis séricos de IgE com especificidade a antígenos alimentares e, principalmente, inalantes.

Alguns pacientes apresentam aumento de IgG<sub>4</sub> específica para  $\beta$ -lactoglobulina. Foram observadas diminuições nos níveis de IgA sérica no início da vida de alguns pacientes.

### **Imunidade celular**

Quanto à imunidade celular, os portadores de DA apresentam diminuição de respostas de hipersensibilidade retardada (que se correlaciona inversamente com os níveis séricos de IgE), evidenciando-se por menor incidência de eczema de contato e respostas a antígenos intradérmicos fúngicos (candidina), bacterianos (PPD, SKD) e virais, além de serem menos suscetíveis à sensibilização pelo DNCB. Observa-se também diminuição no número de linfócitos T circulantes, particularmente os linfócitos T supressores (Ts), alterando a proporção CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, que passa a ser de 7:1. O aumento do número de *null cells* circulantes parece corresponder a células Ts imaturas. Ocorre ainda diminuição da resposta *in vitro* dos linfócitos a antígenos microbianos e do número e atividade dos linfócitos *natural killer*.

A lesão eczematosa que ocorre na dermatite atópica é própria da reação tipo IV envolvendo imunidade celular, e o infiltrado linfocitário dérmico das lesões eczematosas é composto, predominantemente, por linfócitos auxiliares (CD4<sup>+</sup>).

### **Disfunção de outras células imunes**

Diminuição da capacidade das células de Langerhans em estimular linfócitos; redução da quimiotaxia de neutrófilos e monócitos; aumento da liberação espontânea de histamina por basófilos e mastócitos; e diminuição da citotoxicidade monocítica mediada por anticorpos são

achados relevantes, embora ainda sem papel totalmente definido na etiopatogenia da DA.

Um distúrbio na interação entre a imunidade humoral e a celular parece ser o ponto-chave na imunopatologia do eczema atópico. De acordo com as teorias mais recentes, existe um desequilíbrio entre esses 2 tipos de imunidade. É sabido que a ativação dos linfócitos T é importante na manutenção das lesões eczematosas. Os linfócitos T são ativados em resposta a antígeno a eles apresentado e produzem linfocinas, que são importantes na amplificação e propagação da resposta imune. Alguns linfócitos T, principalmente os pertencentes ao subtipo Th2, liberam IL-4, que induz o linfócito B à produção de IgE nos linfonodos aferentes. A IL-4 também parece estimular a síntese de IgG<sub>4</sub>. Portanto, na pele do portador de DA, parece ocorrer um somatório de reações tipo I e tipo IV, que podem ser induzidas pelo mesmo antígeno.

A IL-4 também estimula a produção de histamina pelos mastócitos e inibe a produção de outra linfocina, que é o IFN- $\gamma$  (interferon-gama) produzido pelos linfócitos T subtipo Th1. O IFN- $\gamma$ , dentre outras funções, ativa macrófagos na sua quimiotaxia, e a sua inibição poderia explicar a maior suscetibilidade à infecção que o atópico apresenta. Recentemente, foi proposto que o desenvolvimento das lesões de pele na DA resulta da ativação sequencial de células Th2/Th1. A fase de iniciação da DA é induzida por citocinas (IL-4, IL-5) derivadas de células Th2 alergênio-específicas, ativadas. Na pele, macrófagos e eosinófilos atraídos e ativados por citocinas Th2 produzem IL-12, a qual leva à ativação de células Th1 e Th0 alergênio-específicas e não específicas. As células Th1 ativadas produzem IFN- $\gamma$ . A predominância de IFN- $\gamma$  produzido pelas células T é responsável pela cronicidade das lesões da DA e determina a gravidade da doença.

As lesões eczematosas parecem ser acentuadas em áreas de grande potencial de exposição a antígenos (face e mãos), em áreas de aumento de vascularização (face e dobras) e em áreas de pele fina e/ou cobertas, nas quais a penetração percutânea pode ser aumentada (dobras antecubitais e poplíteas).

Alergênios ambientais (pó, ácaros) podem atingir a pele pela circulação, após inalação ou por contato direto com a pele. Ainda não se sabe se lesões eczematosas de pele em indivíduos atópicos podem ser induzidas após inalação de alergênios. Evidências têm sido apresentadas de que aeroalergênios podem penetrar na pele após contato direto com a epiderme, induzindo lesões eczematosas em portadores de eczema atópico. A penetração através da pele dos aeroalergênios (que são moléculas com grande peso molecular) pode ser explicada por uma disfunção da barreira epidérmica, que tem sido descrita na pele lesada e na pele aparentemente sã de portadores de eczema atópico.

Os indivíduos atópicos também têm exacerbação das lesões, associada à infecção da pele pelo *S. aureus*, principalmente, e, em alguns casos, pelo *S. pyogenes*. Colonização da pele pelo *S. aureus* foi encontrada em 93% das lesões ativas e em 79% da pele normal de atópicos. Acredita-se que a colonização da pele do atópico pelo *S. aureus* pode provocar processo inflamatório iniciado pela ativação dos linfócitos T, em um mecanismo semelhante ao dos aeroalergênios,

agravando o processo eczematoso inicial, por meio da liberação de superantígenos (proteínas de alto peso molecular). Tem sido demonstrado que o *S. aureus* isolado da pele com DA secreta vários superantígenos, incluindo enterotoxinas estafilocócicas A, B, C (SEA, SEB, SEC). Esses 3 superantígenos são os mais comumente isolados da pele com DA colonizada pelo *S. aureus* (ver no Capítulo 2 a definição de *superantígenos*).

## ▪ Clínica

Trata-se de dermatose crônica de evolução flutuante, podendo ocorrer em qualquer idade a partir do 3<sup>+</sup> mês de vida. O prurido é intenso e está sempre presente. A morfologia e a distribuição das lesões variam com a idade, tendendo a ser mais exsudativas na primeira infância e liquenificadas nas faixas etárias mais avançadas. Tende-se a dividir a dermatite atópica nas seguintes fases: infantil, pré-puberal e adolescentes-adultos, podendo evoluir de uma fase para outra, ou iniciar-se em qualquer uma delas.

A DA infantil (até 2 anos) surge, em geral, entre os 3 e 6 meses como áreas eritematocrostosas, inicialmente nas regiões malares (Figura 15.16), disseminando-se (Figura 15.17), principalmente, para o couro cabeludo, pescoço, fronte, punhos, face de extensão de membros e área das fraldas. Dentição, infecções, distúrbios emocionais, alterações ambientais (temperatura e umidade), imunizações e outros fatores podem agravá-la ou desencadeá-la. Antígenos alimentares (ovo, castanha, leite, peixe, soja, galinha e aditivos alimentares) podem ter papel importante até o final dessa fase. Os testes de hipersensibilidade a alimentos (epicutâneos e RAST) são de pouca utilidade prática. Ao término do 2<sup>+</sup> ano de vida, observa-se resolução espontânea em menos da metade dos casos; na maioria, as lesões tornam-se menos exsudativas, mais papulosas e com tendência a liquenificação, comprometendo principalmente as dobras antecubitais e poplíteas, punhos, pálpebras, face e pescoço. O surgimento de vesiculação aguda, localizada ou generalizada, sugere infecção secundária bacteriana ou viral. Nessa fase, aumenta a hipersensibilidade a inalantes (pelo de animais, pólen, penas e poeira domiciliar – ácaros). Observa-se incidência aumentada, nos atópicos, de hipersensibilidade a níquel, neomicina, oleorresinas e lanolina.



Figura 15.16 Dermatite atópica.



Figura 15.17 Dermatite atópica disseminada.

Com a chegada da adolescência, as lesões se tornam papulodescamativas e, mais caracteristicamente, liquenificadas, sujeitas a surtos de agudização. No adulto, sua distribuição usual é típica e compreende dobras antecubitais e poplíteas (Figuras 15.18 e 15.19), sendo também frequente o comprometimento do pescoço, pálpebras, mãos e punhos. A doença tende a atenuar com a idade, sendo rara sua persistência após os 30 anos.



Figura 15.18 Dermatite atópica, acometimento das dobras antecubitais. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 15.19 Dermatite atópica, acometimento das dobras poplíteas. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ■ Doenças associadas e complicações

Outras manifestações de atopia (asma, rinite) ocorrem em 50% dos casos de DA, podendo haver alternância ou concomitância entre elas ao longo da vida. Urticária e reações anafiláticas são mais frequentes. A ictiose vulgar é encontrada em 30 a 40% dos doentes e alopecia areata é mais frequente nos atópicos. Alguns pacientes podem evoluir para eritrodermia esfoliativa.

São considerados estigmas atópicos a dupla prega de Dennie-Morgan (prega supranumerária infraciliar) (Figura 15.20), que pode estar presente em outras condições eczematosas das pálpebras; sinal de Hertoghe (rarefação do terço distal dos supercílios, devido à coçadura); tubérculo de Kaminsky, protuberância centrolabial superior; hiperlinearidade palmar (provavelmente mais relacionada com ictiose); ceratose pilar (frequente na face lateral dos braços e coxas) em, praticamente, 100% dos casos; dermatite das mãos e ceratose punctata palmoplantar (mais frequente em negros).



Figura 15.20 Dermatite atópica. Observe a dupla prega de Dennie-Morgan.

Em menos de 8% dos casos de DA, surge, em geral na 3<sup>a</sup> década, catarata uni ou bilateral, sobretudo capsular posterior ou subcapsular, ocorrendo principalmente nos casos graves que são exatamente aqueles que mais provavelmente receberam corticoterapia sistêmica. Fica, portanto, a dúvida com relação à etiologia, se da própria doença ou se devido ao uso do corticoide. Blefarite e conjuntivite são frequentes; ceratocone é raro (1% dos casos).

Ocorre aumento de suscetibilidade a infecções fúngicas (dermatofitose), virais (molusco contagioso, verrugas vulgares e herpes simples) e bacterianas, principalmente estafilocócica. A erupção variceliforme de Kaposi compreende o *eczema herpeticum* e o *eczema vaccinatum*, quando ocorre infecção aguda, localizada ou generalizada, respectivamente pelo herpes-vírus



simples e vaccínia. Clinicamente, se traduz pelo aparecimento de vesículas generalizadas, umbilicadas e de início súbito; em geral, tem bom prognóstico se tratada adequadamente (Capítulo 42).

A ocorrência de colonização maciça por *S. aureus* nas lesões, sobretudo agudizadas de DA, mesmo na ausência de evidências de infecção bacteriana, faz com que consideremos a DA virtualmente sempre infectada, o que eventualmente ocorre. Observa-se aumento na suscetibilidade a infecções respiratórias. A AIDS pode agravar a DA.

Sugere-se que os atópicos sejam competitivos, sensíveis, facilmente depressivos, tensos, intolerantes e hiperativos. O desencadeamento/agravamento da DA por distúrbios emocionais é notório.

## ■ Diagnóstico

O diagnóstico é basicamente clínico, corroborado muitas vezes por uma história pessoal ou familiar de atopia; eosinofilia e aumento da IgE circulante podem reforçá-lo. A confirmação diagnóstica é feita por meio dos critérios apresentados no Quadro 15.5. É necessária a associação de um mínimo de 3 critérios maiores a 3 menores.

<b>Quadro 15.5</b>	<b>Critérios para o diagnóstico de dermatite atópica.</b>
<b>Características maiores (deve ter 3 ou mais)</b>	
Prurido	
Morfologia e distribuições típicas	
Liquenificação flexural em adultos	
Envolvimento facial e extensor em lactentes e crianças	
Dermatite – crônica ou cronicamente recorrente	
História pessoal ou familiar de atopia – asma, rinite alérgica, dermatite atópica	
<b>Características menores (deve ter 3 ou mais)</b>	
Catarata (anterior subcapsular)	
Ceratocone	
Ceratose pilar	
Conjuntivite – recorrente	
Dermatite das mãos – não alérgica irritativa	
Dermatite dos mamilos	
Dermografismo branco	
Eczema – acentuação perifolicular	
Escurecimento periorbital	
Hiperlinearidade palmar	
Ictiose	
IgE elevada	

Infecções (cutâneas) – Staphylococcus aureus, herpes simples

Intolerância à lã

Intolerância alimentar

Palidez facial/eritema facial

Pitíriase alba

Prega infraorbital (linhas de Dennie-Morgan)

Prurido quando transpira

Queilite

Reatividade cutânea imediata (tipo 1)

Xerose

## ■ Diagnóstico diferencial

Devem ser consideradas: dermatite seborreica, dermatite de contato, eczema numular, escabiose, psoríase (principalmente palmoplantar), dermatite herpetiforme e doença de Darier. Em crianças, por apresentarem erupção cutânea semelhante à DA, devem sempre ser consideradas algumas síndromes associadas a imunodeficiências (de hiper-IgE, Wiskott-Aldrich, agamaglobulinemia, ataxia-telangiectasia, síndrome de Hurler, síndrome de Jung, síndrome de Netherton), distúrbios metabólicos (fibrose cística, fenilcetonúria, doença celíaca, acrodermatite enteropática), infiltrativas (langerhoses) e genodermatoses (displasia ectodérmica anidrótica).

## ■ Tratamento

Os principais objetivos são evitar a coçadura, a xerodermia e afastar os agravantes (sabões, lã, extremos de temperatura, baixa umidade ambiente, exposição a antígenos inalantes, banhos demorados e quentes, roupas sintéticas, substâncias irritantes à pele etc.). É importante recomendar o corte das unhas semanalmente, visando assim diminuir as escoriações.

As grandes investigações laboratoriais a fim de determinar hipersensibilidade a antígenos específicos não apresentam valor prático, sendo mais recomendada a higienização do ambiente (retirada de cortinas e carpetes), afastando os alergênicos inalantes em geral. Nos casos especialmente rebeldes ou graves da primeira infância, podem ser prescritas dietas restritivas, com posterior reexposição, para determinar possíveis agentes alimentares provocadores.

A terapêutica tópica para hidratação da pele é feita com emolientes, especialmente óleo de amêndoas doces, vaselina ou alfa-hidroxiácidos, associados ou não a cremes de corticoide de potência variável segundo a área, o tipo de lesão a ser tratada e a idade do paciente. Antibióticos tópicos (p. ex., ácido fusídico), com atividade antiestafilocócica, têm suas indicações. Como alternativa aos corticoides tópicos, pode-se usar pastas e cremes com coaltar 2 a 4%. O uso de emolientes deve ser incentivado, apesar de maior probabilidade do desenvolvimento de eczema de contato à lanolina. Recentemente, foram introduzidos, com grande sucesso, preparados contendo diversos lipídios (triglicerídios, escaleno, ceramidas 3, fitoesterol e fosfolipídios)

acompanhados de palmidrol a 0,3%, que é uma substância com propriedades anti-inflamatórias. A ureia – um hidratante clássico – deve ser evitada pelo fato de, por vezes, produzir ardor e irritação.

Sistematicamente, indica-se antibioticoterapia antiestafilocócica, mesmo na ausência de evidência franca de infecção secundária, com ótimos resultados, sobretudo em casos de piora súbita. Algumas vezes, são necessários cursos prolongados, pois recidivas são frequentes. Os anti-histamínicos anti-H<sub>1</sub> são úteis por sua ação periférica e ação sedativa central, especialmente à noite. Temos utilizado o cetotifeno por meses, com bons resultados, nos casos associados à bronquite asmática. Casos extensos podem ser indicação de corticoterapia sistêmica, e, eventualmente, indica-se PUVA-terapia, com bons resultados. A ciclosporina, por via oral, tem sido empregada nos casos mais rebeldes com boa resposta; no entanto, com todos os eventuais efeitos colaterais conhecidos e recidivas frequentes. Interferon-gama é bastante efetivo, sobretudo em crianças.

Recentemente, novos imunomoduladores macrolídeos de uso tópico (tacrolimo e pimecrolimo) têm sido utilizados no tratamento da DA. Ambas as substâncias atuam de maneira semelhante aos corticosteroides, tendo ação anti-inflamatória e inibindo a liberação de interleucinas, embora de maneira bem mais seletiva, sem causar os efeitos colaterais indesejáveis tão conhecidos. Vários ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia e a segurança desses fármacos, nas apresentações leves e moderadas da DA, principalmente quando localizadas na face e nas áreas de dobras.

Em casos de DA grave e recalcitrante, tem sido empregado com resultados insatisfatórios o omalizumabe, que é um anticorpo monoclonal humanizado proveniente de recombinação de DNA do tipo IgG anti-IgE (Capítulo 87).

## ► **Dermatite seborreica**

### ■ **Conceito**

Dermatite crônica de caráter constitucional, associando elementos fisiopatológicos de hiperproliferação epidérmica a eventual participação do *Malassezia* spp. Ocorre em, pelo menos, 5% da população geral, tendo altíssima incidência nos portadores de infecção pelo HIV.

### ■ **Etiopatogenia**

Permanece grande a polêmica sobre a etiofisiopatogenia da dermatite seborreica (DS). Foram demonstradas amplamente alterações na dinâmica epidérmica (aumento do índice de mitoses e do trânsito transepidérmico), semelhantes às da psoríase, porém de menor intensidade. Atualmente, o papel etiopatogenético da *Malassezia* spp. é o principal motivo de disputa. Enquanto alguns argumentam que o aumento do número de *Malassezia* spp. nas lesões de DS seja secundário ao aumento dos nutrientes lipídicos nas escamas, a maioria acredita em um papel etiológico preponderante desse fungo, a partir dos seguintes pontos: os medicamentos úteis no tratamento da

DS (exceto o coaltar) só têm em comum a sua ação antifúngica; a redução no número de fungos é seguida da melhora da DS; lesões semelhantes às da DS podem ser reproduzidas pela colonização abundante da pele pela *Malassezia* spp.; incidência aumentada de DS nos portadores de HIV, os quais têm maior suscetibilidade a infecções fúngicas (a DS é considerada um marcador precoce dessa infecção); pacientes com AIDS e DS apresentam número maior de *Malassezia* spp. na pele do que os que não têm DS; antifúngicos sistêmicos melhoram a DS; observação de níveis aumentados de anticorpos antifúngicos na pitiríase *capitis*; defeito na resposta mediada por células a *Malassezia* spp. nos portadores de DS; reprodução de algumas alterações patológicas da DS por inoculação do fungo em pele animal; capacidade da *Malassezia* spp. de ativar complemento, com possível participação no mecanismo fisiopatogenético.

Apesar da distribuição preferencial das lesões em áreas de grande número e atividade de glândulas sebáceas e da coincidência da época de ocorrência da doença com as suas fases de atividade (recém-natos e pós-puberais), estando ausente durante a infância, ocorrem discretas alterações na composição do sebo com aumento de triglicerídios e colesterol e redução do esqualeno e ácidos graxos livres, de interpretação duvidosa. Embora a maturação das glândulas sebáceas possa ser um fator permissivo, o papel da seborreia é controverso, pois está ausente em alguns casos e pode ocorrer sem manifestação da DS.

A sua incidência está aumentada na AIDS, doença de Parkinson (seborreia é frequente), outras doenças neurológicas (epilepsia, siringomielia e paralisia facial ou do gânglio trigeminal), uso de medicamentos (cimetidina, metildopa e neurolépticos), infarto agudo do miocárdio, má absorção, epilepsia, obesidade e alcoolismo. A simetria das lesões é a regra; excepcionalmente, por lesão em troncos nervosos, a doença é unilateral. O vemurafenib, utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadeá-la com apresentação intensa e ceratósica na face.

## ■ Clínica

As lesões são maculopapulosas, eritematosas ou amareladas, sem brilho, delimitadas e recobertas por escamas de aspecto gorduroso, que se distribuem pelas áreas seborreicas (couro cabeludo, face, regiões pré-esternal, interescapular, flexuras axilares e anogenitais). O prurido, quando presente, é discreto, à exceção das lesões no couro cabeludo.

O couro cabeludo está quase sempre comprometido, muitas vezes isoladamente. A pitiríase *capitis* (caspa), caracterizada por descamação pulvurulenta e difusa, parece ser a fase inicial da DS nessa região, podendo progredir gradualmente com surgimento de eritema, aumento da quantidade e espessura das escamas até um quadro franco de DS. Frequentemente, há transgressão da orla do couro cabeludo, com comprometimento da pele adjacente, formando a chamada *coroa seborreica* (Figura 15.21). Nos casos crônicos, pode haver aumento reversível na queda de cabelos. Uma apresentação muito gordurosa e espessa das escamas que aderem ao pelo, denominada *pseudotinea amiantácea* (Figura 15.22), é de ocorrência eventual. Escamas

aderentes, principalmente no vértice do couro cabeludo de recém-natos, são denominadas *crosta láctea* (Figura 15.23). Muitas vezes, os pacientes se queixam de pontos dolorosos e de curta duração decorrentes de verdadeiras *biopsias* feitas com as unhas, inadvertidamente, pelos próprios.

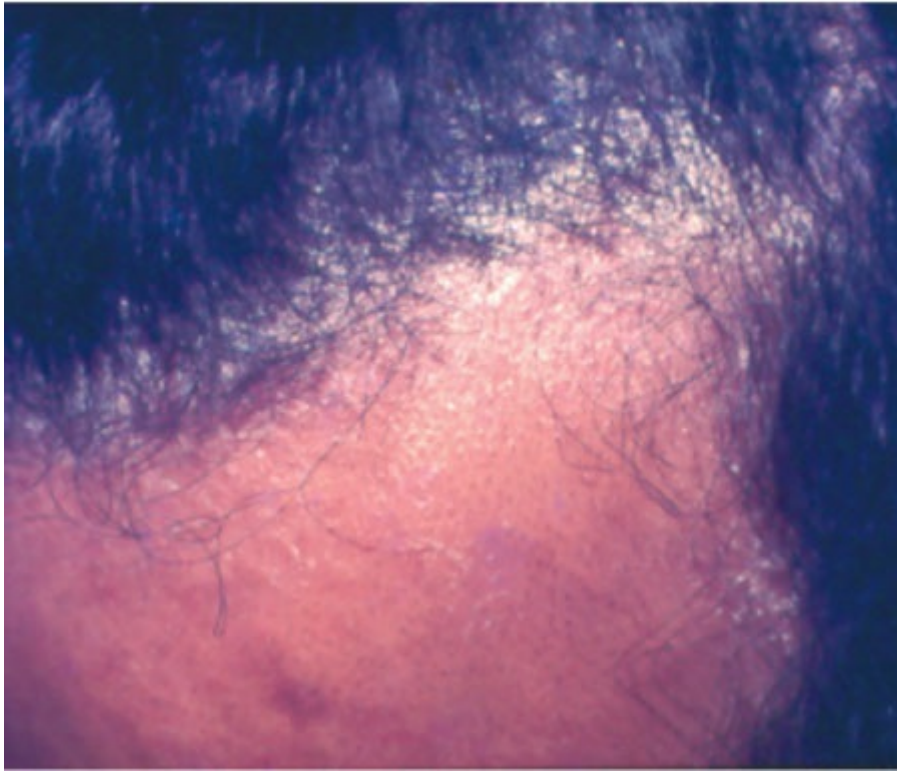


Figura 15.21 Dermatite seborreica, coroa seborreica.



Figura 15.22 Dermatite seborreica, pseudotinea amiantácea.

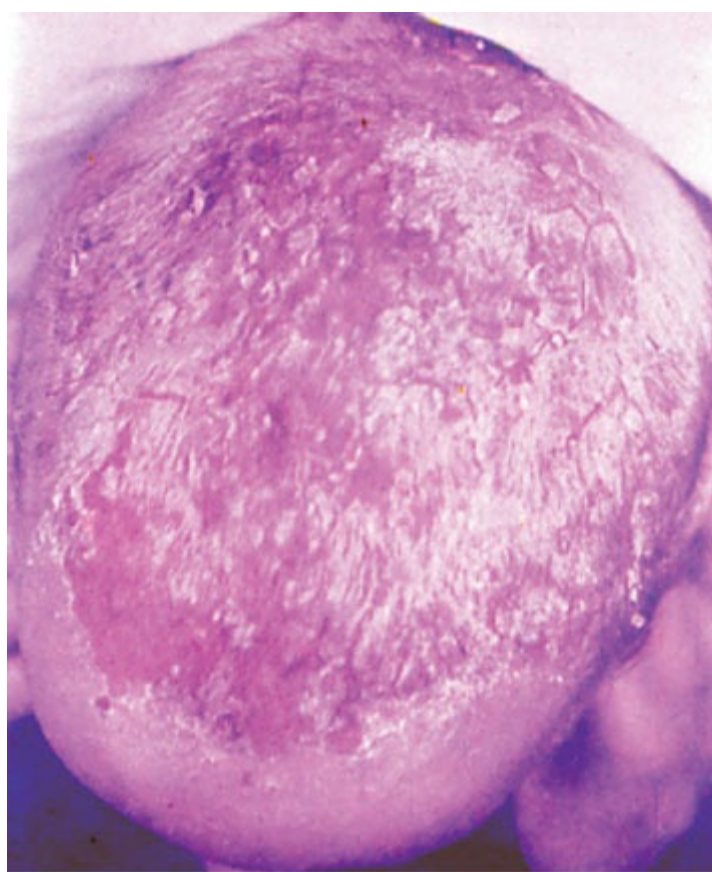


Figura 15.23 Dermatite seborreica, crosta láctea.

Eritema, descamação e fissuras retroauriculares e do ouvido externo são comuns (Figura 15.24). Na face, há envolvimento característico da parte interna dos supercílios, glabella, sulco nasolabial, asas do nariz e região paranasal, sendo comum a blefarite marginal (eritema e descamação ciliar), fazendo diagnóstico diferencial com rosácea.



Figura 15.24 Dermatite seborreica; localização retroauricular e em couro cabeludo característica.

A manifestação mais comum no tronco ocorre como lesões, quando bem desenvolvidas, ditas *petaloides* (aspecto de pétala; Figuras 15.25 e 15.26), frequentemente vistas nas regiões interescapular e pré-esternal. São pápulas eritematodescamativas, inicialmente foliculares, que, por confluência, originam lesões de aspecto figurado, com descamação fina central e bordas mais elevadas e eritematosas que lembram dermatofitose. Podem ocorrer lesões semelhantes às da pitiríase rósea e psoríase.



Figura 15.25 Dermatite seborreica, lesões petaloides.



Figura 15.26 Dermatite seborreica, lesões petaloides. (Cortesia do Dr. Cláudio Lerer.)

As regiões flexurais mais envolvidas são as axilares, anogenitais e inframamárias, além da região umbilical, com aspecto intertriginoso, eritematodescamativo, mais acentuado no centro, no qual às vezes ocorrem fissuras. Nessas áreas, a infecção secundária por cândida e bactérias é a regra.

A doença tende a cronicidade e recorrência, podendo, eventualmente, evoluir para eritrodermia esfoliativa. É frequente o seu agravamento ou desencadeamento por estresse emocional ou físico e pelo frio. A exposição ao sol, em geral, diminui sua intensidade. Os casos limítrofes com a psoríase, especialmente o tipo invertido, têm sido denominados *seboríase*.

### ▪ Diagnóstico

O diagnóstico é clínico. Deve-se considerar a possibilidade de infecção pelo HIV nos casos mais intensos e abruptos ou não responsivos ao tratamento (Figura 15.27). Neles, devemos solicitar sorologia inclusive para HTLV-1 (Capítulo 64, item *Dermatite infecciosa*).

### ▪ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial se faz, no couro cabeludo, com psoríase, pediculose e *tinea capitis*; nas flexuras, com candidíase, dermatofitose, eritrasma e dermatite de contato a componentes do vestuário; lesões úmidas na face, interescapulares e pré-esternais, com pênfigo foliáceo; lesões



axilares, interescapulares e inguinais, com doença de Hailey-Hailey, também com pitiríase rósea, pitiríase versicolor, rosácea, lúpus eritematoso, doença de Darier, acrodermatite enteropática e farmacodermias.



Figura 15.27 Dermatite seborreica intensa, súbita e refratária ao tratamento; típica de pacientes com AIDS.

## ▪ Tratamento

É importante o esclarecimento quanto à natureza crônica e recorrente da doença. No couro cabeludo, indicam-se xampus à base de LCD a 5%, piritionato de zinco a 1 a 2%, sulfeto de selênio a 1 a 2,5%, coaltar a 2 a 3%, cetoconazol a 1 a 2%, octopiroxolamina a 1%, enxofre e ácido salicílico. Se houver infecção secundária, antibióticos sistêmicos ou tópicos. Na face e no tronco, além dos xampus e sabões contendo as substâncias já citadas, podem-se prescrever loção ou gel de Kummerfeld, cremes com cetoconazol e, eventualmente, cremes com corticoide de baixa potência. Uma abordagem inicial pode ser feita com creme que associa cetoconazol à betametasona a 0,05% por poucos dias, seguido de cetoconazol ou outroazol em creme. Casos extensos podem beneficiar-se com cetoconazol (preferentemente) ou itraconazol oral durante 2 a 3 semanas. Os imunomoduladores tacrolimo pomada a 0,1% e pimecrolimo creme, por sua ação anti-inflamatória, têm se mostrado bastante efetivos no tratamento da DS da face.

## ▶ Dermatite seborreica infantil

Não parece existir relação entre a apresentação infantil e a adulta. Inicia-se entre a 1<sup>+</sup> semana de vida, desaparecendo em semanas ou meses. Compromete a área das fraldas (Figura 15.28), face e couro cabeludo, com lesões eritematodescamativas não pruriginosas, sem comprometimento do estado geral, podendo haver disseminação para outras áreas seboreicas (Figura 15.29).



Figura 15.28 Dermatite seborreica, acometimento da área das fraldas. (Cortesia da Dra. Vivian Vianna.)



Figura 15.29 Dermatite seborreica em gêmeos.

Deve-se considerar, no diagnóstico diferencial, crosta láctea, intertrigo, dermatite das fraldas por irritante primário, dermatite atópica, psoríase, síndrome de Leiner, langerhose (histiocitose), imunodeficiências primárias (doença granulomatosa), ataxia-telangiectasia, síndrome de Omenn e infecção pelo HIV.

O tratamento é semelhante ao da dermatite da área das fraldas. Deve-se evitar o uso de ácido salicílico.

## ► **Eczemátide ou pitiríase alba**

Trata-se de dermatite de origem desconhecida, mais frequente, embora não exclusiva, nos atópicos, que, para alguns, corresponderia a formas frustras de eczema atópico ou seborreico.

Caracteriza-se pelo aparecimento, principalmente entre os 3 e 16 anos, de áreas arredondadas ou ovais, eritematosas ou cor da pele, com descamação fina (Figuras 15.30 e 15.31), às vezes mais pronunciadas nos óstios foliculares, que desaparecem espontaneamente, deixando hipocromia com leve descamação, mais evidente após exposição ao sol, que agiria como agravante ou desencadeante. As lesões são, em geral, múltiplas, de tamanho variável, distribuindo-se principalmente na face e na porção lateral dos braços e, frequentemente, no tronco. Seu curso é

variável (meses a anos), podendo ocorrer novos surtos. O tratamento é difícil, sendo recomendados emolientes e cremes com baixa concentração de coaltar (0,5 a 1,0%) ou corticoide não potente. O principal diagnóstico diferencial é com a pitiríase versicolor; muitas vezes, é fundamental o exame micológico para que seja possível diferenciá-las.



Figura 15.30 Eczemátide.



Figura 15.31 Eczemátide.

## ► Síndrome de Leiner

Erupção eritematosa ou eritematoescamosa generalizada nas primeiras semanas de vida, associada a diarreia, perda de peso e frequentes infecções intercorrentes, de prognóstico reservado em alguns casos. Acredita-se, atualmente, que a síndrome de Leiner possa ser o início de uma grande variedade de doenças da infância, algumas delas imunodeficiências graves. Os casos relatados por Leiner foram considerados decorrentes da deficiência de biotina no leite materno, beneficiando-se de sua reposição. Outros casos mostraram defeito da opsonização consequente à alteração funcional de  $C_5$  e teriam se beneficiado com a transfusão de plasma fresco; contudo, demonstrou-se, posteriormente, que esse defeito era devido à alteração no  $C_{3b}$ , sendo relativamente comum na população geral.

O diagnóstico diferencial é realizado com eritrodermia ictiosiforme não bolhosa, síndrome de Netherton, síndrome de Omenn, eritrodermia atópica e psoriásica, deficiência de holocarboxilase responsiva à biotina e acrodermatite enteropática.

## ► Eczema microbiano

O eczema microbiano é provocado primariamente por microrganismo ou seus produtos, que

funcionam como antígenos. A erradicação da infecção faz desaparecer o eczema. São exemplos: o eczema em torno de lesão de molusco contagioso e de feridas infectadas. Trata-se a infecção e indicam-se compressas de permanganato de potássio se houver muita exsudação.

## ► **Eczema asteatósico (craquelê)**

O eczema asteatósico está associado à xerodermia, sendo causado pela diminuição do manto lipídico da superfície cutânea. Ocorre mais frequentemente no idoso; pode ser precipitado pelo clima frio e seco (inverno), uso de diuréticos, antilipêmicos, hipotireoidismo, deficiência de zinco, excesso de banho ou de sabões. Sua distribuição preferencial é, de longe, nas pernas, seguida de mãos e braços. A pele é xerótica, apresentando fissuras, raramente hemorrágicas, com bordas levemente elevadas e eritematosas. Ocorre prurido e a coçadura agrava o quadro; pode ocorrer eczema numular. Aumentar a umidade do ambiente, evitar o contato com lã, diminuir a frequência dos banhos e do uso de sabões, além de aplicar emolientes contendo ureia, vaselina, óleos, alfa-hidroxiácidos e, às vezes, corticoides não fluorados, costumam ser medidas que conseguem reverter o processo.

## ► **Eczema numular**

O que caracteriza esse eczema é sua morfologia única, embora inespecífica, representada por placa eritematosa circular ou oval, com bordas claramente demarcadas. Sua causa é desconhecida, conquanto se acredite que o terreno atópico predisponha a sua ocorrência. A colonização maciça por estafilococos agrava a sua evolução. Para alguns, seria provocado por hipersensibilidade ao estafilococo (superantígenos). A xerodermia pode desencadear o seu aparecimento, assim como o estresse emocional. A lesão típica é caracterizada por uma ou mais lesões em formato de moeda (numismática), eritematosa, com vesículas de parede fina, muitas vezes extremamente pruriginosa e que, na fase aguda, apresenta componente exsudatocrostoso (Figura 15.32). Evolui para estágio menos vesicular e mais descamativo, com clareamento central e extensão periférica, transformando-se em lesões anulares. Depois de tempo variável (semanas a meses), podem surgir lesões contralaterais e até mesmo disseminação. É comum a reativação de lesões quiescentes, sobretudo quando há interrupção do tratamento precocemente. As lesões ocorrem com maior frequência nos membros inferiores, mãos e antebraços, seguidos do tronco. É rara a ocorrência em crianças, sendo, para alguns autores, manifestação de atopia. Tende à cronicidade. No diagnóstico diferencial, consideram-se dermatofitose, dermatite de contato e psoríase. O tratamento deve ser realizado com corticoide ou coaltar 2 a 5% e antibióticos antiestafilocócicos tópicos; nas fases mais agudas, banhos ou compressas, corticoides tópicos, antibióticos sistêmicos e, excepcionalmente, corticoides sistêmicos.

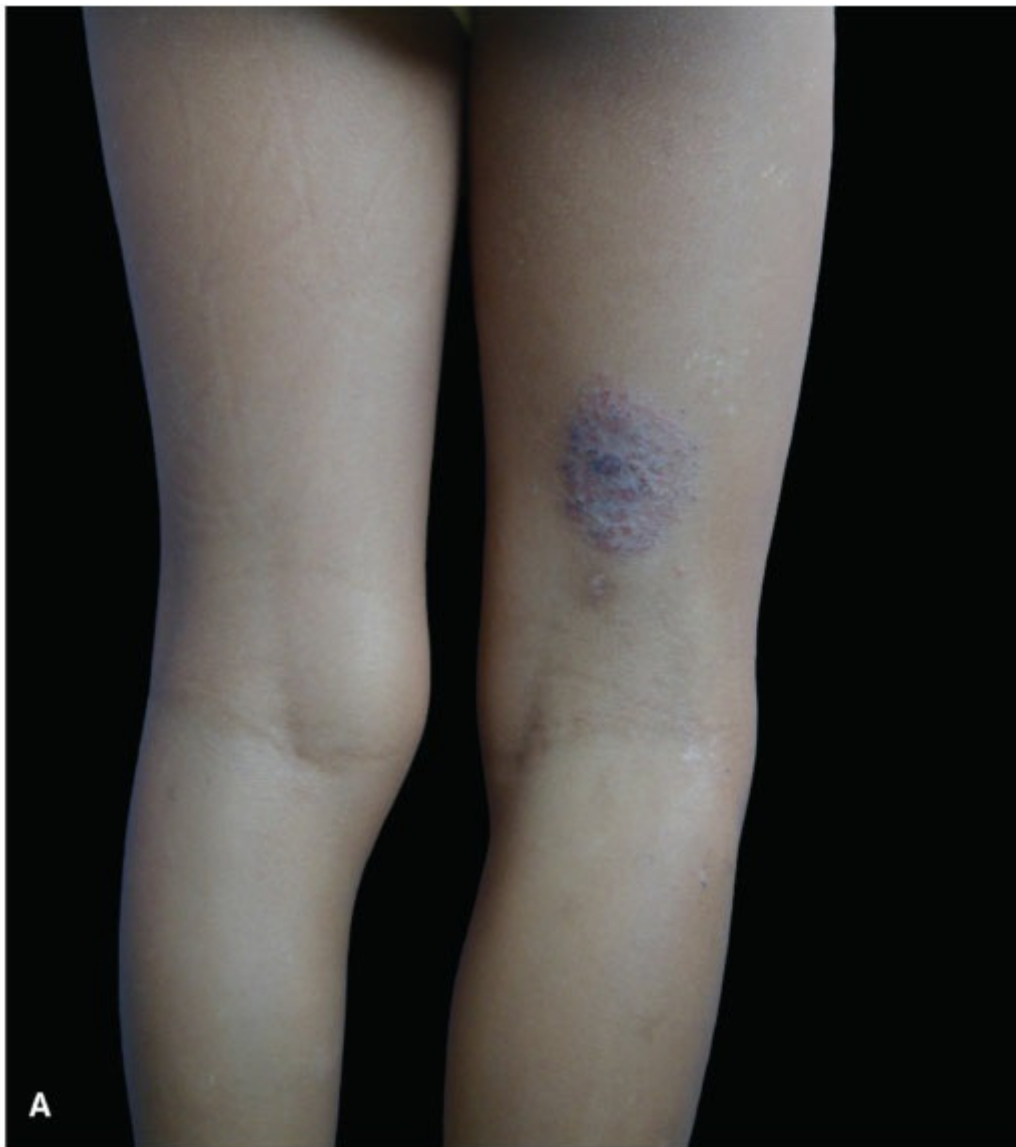


Figura 15.32 A. Eczema numular. B. Detalhe da lesão anterior. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

## ► Eczema de estase

Trata-se de eczema consequente à hipertensão venosa, a qual provoca diminuição no fornecimento de oxigênio aos tecidos e sequestro de leucócitos, com liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres, causando lesão tecidual e reação inflamatória. As placas eritematodescamativas pruriginosas costumam surgir na parte interna do terço distal da perna e, com maior frequência, em mulheres de meia-idade ou idosas, em geral acompanhadas de outras manifestações de insuficiência venosa crônica. Seu surgimento pode ser abrupto ou insidioso, e o quadro clínico, em geral, está modificado pela associação a dermatite de contato medicamentosa, infecções e coçadura. No diagnóstico diferencial, consideram-se outros eczemas, psoríase, líquen plano hipertrófico e dermatofitose. O tratamento deve ser dirigido à insuficiência venosa, além de se prescrever o uso de corticoide de baixa potência, bem como o tratamento das infecções.

## ► **Dermatose plantar juvenil**

Dermatite xerótica fissurada da superfície plantar, associada a eritema e dor. Mais intensa na porção anterior dos pés, poupando os espaços interpododáctilos; é simétrica. Ocorre quase exclusivamente entre os 3 e 14 anos, acreditando dever-se à maceração continuamente provocada pelo uso de material sintético de baixa porosidade e capacidade de absorção de água, utilizado atualmente na confecção de meias e calçados (tênis). A maioria dos casos melhora espontaneamente, podendo, no entanto, persistir na adolescência. Recomenda-se o uso de meias de algodão e calçados de couro. Nos casos graves, há necessidade de repouso. Podem ser tentadas, com resultados variáveis, fórmulas contendo ureia ou coaltar.

## ► **Síndrome eczematosa das mãos e/ou pés (disidrose)**

*David R. Azulay*

### ■ **Conceito**

A síndrome eczematosa das mãos e/ou pés é um conceito abrangente que engloba todas as possibilidades etiológicas que levam ao quadro clínico, quando agudo, de vesículas e mesmo bolhas e, quando crônico, a descamação e fissuras. É definida como dermatite essencialmente restrita a essas regiões.

A etiologia é diversa, podendo apresentar origem exógena ou endógena. Na primeira, teremos eczema de contato (tanto a dermatite por irritante primário quanto a imunológica ou alérgica), alergênicos ingeridos ou inalados, infecções (essencialmente fúngicas – dermatofitose bem mais frequente do que a candidíase) com suas ides assim como as farmacodermias, em especial por penicilina, piroxicam e imunoglobulina intravenosa. Quando a natureza for endógena, teremos como possibilidade diagnóstica psoríase, dermatite atópica, quadros de eczemas idiopáticos como o numular e a dermatite plantar juvenil.

Outra nomenclatura que está englobada dentro deste conceito maior seria denominar *disidrose*



*idiopática* ou *verdadeira*, *eczema disidrótico* ou simplesmente *disidrose* para quando não for possível estabelecer uma etiologia e *erupções disidrosiformes* quando for. Mesmo nessa situação, teremos, na maioria das vezes, um somatório de fatores que desencadeiam ou agravam o quadro clínico.

Nesta seção deste capítulo, abordaremos apenas a disidrose – que é um diagnóstico de exclusão –, visto que as demais entidades já foram estudadas em seus respectivos capítulos.

## ▪ **Epidemiologia**

A disidrose é também conhecida como *pompholyx*, palavra grega que significa bolha, o que dá a conotação de quadro agudo; este termo é empregado principalmente nos casos eruptivos. Embora a hiper-hidroze possa agravar essa condição, não são vistas alterações patológicas no acrossirínio das glândulas sudoríparas écrinas, o que torna bastante imprecisa a denominação disidrose.

Cerca de 20% das lesões eczematosas das mãos acabam por receber esse diagnóstico. Assim como as demais reações eczematosas, predomina na faixa entre os 20 e 40 anos de idade e acomete igualmente ambos os sexos. Ao contrário das erupções disidrosiformes, em que há um nítido predomínio feminino. Acima de 80% dos pacientes são brancos; contudo, talvez isso seja decorrente de um viés demográfico. É mais comum nos meses quentes e se associa, com frequência, à hiper-hidroze. Fatores emocionais podem agravá-la ou até mesmo desencadeá-la.

## ▪ **Fisiopatologia**

Na fase aguda, as vesículas surgem sob a camada córnea, que é caracteristicamente espessa na região palmoplantar, e se tornam dolorosas à medida que aumentam de volume. A migração até a superfície dura em torno de 3 semanas, quando então se tornam secas e ocorre descamação fina nos casos menos intensos. Nos mais intensos, surgem bolhas, por vezes subentrantes e, posteriormente, quando crônico, surge liquenificação representada por ceratose, acantose e paraceratose, quando então na clínica ocorrerá também descamação intensa e fissuras dolorosas.

## ▪ **Clínica**

A clínica da disidrose e das erupções disidrosiformes é caracterizada pelo acometimento, geralmente simétrico e bilateral, mais frequentemente das mãos do que dos pés. Na fase aguda, as vesículas com conteúdo líquido, em geral incolor, são localizadas preferencialmente nas superfícies laterais e dorsais dos dedos (Figuras 15.33 e 15.34). Dependendo do tamanho das lesões, elas serão mais ou menos dolorosas e, se infectadas, tornarão mais intensa a sintomatologia álgica. O prurido quase sempre estará presente e pode ser doloroso, o que lhe confere certa peculiaridade, sendo aliviado com a descompressão das vesículas ou bolhas por perfuração ou incisão.



Figura 15.33 Disidrose, vesículas características nas laterais dos quirodáctilos.



Figura 15.34 Disidrose, descamação e vesículas agrupadas na lateral da mão. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

Na disidrose, os surtos duram em torno de 3 semanas, podendo ser subentrantes; isto leva o processo à cronicidade, que é caracterizada por liquenificação com espessamento da camada córnea (ceratose), crostas, descamação mais intensa e fissuras extremamente dolorosas, que chegam a impossibilitar atividades laborais. Com a ocorrência de bolhas e fissuras contíguas, temos a concomitância de lesões da fase aguda com as da fase crônica.

A infecção por *Staphylococcus aureus* é uma complicação comum e leva à pustulização do conteúdo líquido das lesões, propicia o aparecimento de crostas melicéricas e torna as lesões dolorosas ou ainda mais dolorosas.

Quando as lesões são próximas ao aparelho ungueal, temos o quadro clínico da paroníquia – que pode ser aguda ou crônica. Nesta fase, podem ocorrer episódios de agudização, desencadeados principalmente por infecção. As alterações ungueais variam de irregularidades na superfície ungueal às próprias da paroníquia crônica, caracterizadas por eponíquio hipertrófico, de consistência fibrótica, abaulado, com hiperpigmentação e, em geral, a cutícula está ausente. Forma-se um espaço virtual entre a dobra ungueal proximal e a lâmina ungueal, criando um ambiente propício ao desenvolvimento de leveduras e bactérias com drenagem frequente de pus.

## ■ Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial da disidrose, devemos de imediato separá-la das demais erupções

disidrosiformes, e isso pode ser feito essencialmente pela anamnese, em que é possível estabelecer em 80% dos casos a etiologia, ainda que, por vezes, seja necessário o teste de contato ou, mais raramente, o *pricktest*. Quando houver lesão plantar, o exame micológico direto com cultura é mandatório. *Trichophyton mentagrophytes var. mentagrophytes* (zoofílico) é o dermatófito mais encontrado.

A psoríase palmoplantar; a vulgar, quando ainda restrita à região; assim como a apresentação pustulosa são diagnósticos que, muitas vezes, se definem mais claramente ao longo do tempo; lesões assimétricas, permanentemente no mesmo local, são indicativas desse diagnóstico. A história familiar pode ajudar. O penfigoide bolhoso pode se apresentar de modo localizado também na região palmoplantar e, devido ao aspecto disidrosiforme, recebe a denominação de *penfigoide bolhoso disidrosiforme*. A sífilis secundária poderá entrar momentaneamente no diagnóstico diferencial, se ainda restrita à região palmoplantar. Há raríssimos casos de linfoma cutâneo de células T exclusivamente nesta localização (Capítulo 53 e Figura 53.12).

## ▪ Tratamento

Como medidas gerais, devemos recomendar limitar a lavagem das mãos a 2 a 3 vezes/dia de maneira cuidadosa; evidentemente, o uso de detergentes e sabonetes em contato agrava o quadro, e deve ser evitado por meio de luvas de vinil, que são melhores que as de látex.

Na fase aguda, o tratamento consiste em compressas ou banhos de permanganato de potássio, solução de Burow (acetato de alumínio a 10 a 20%) ou água boricada a 2%, 2 a 3 vezes/dia até a melhoria das lesões, quando então se faz uso de creme de corticoide ultrapotente ou pasta d'água. Nos casos exuberantes, o uso de prednisona 40 a 60 mg/dia está indicado. Nos casos refratários, pode-se optar pelo uso de imunossupressores como azatioprina e ciclosporina.

PUVA-terapia, preferentemente a tópica, que evita eventuais problemas com o uso sistêmico do psoraleno, é um bom método terapêutico e superior ao UVB.

Na fase crônica, são utilizados os cremes e pomadas, sendo possível utilizar coaltar a 2 a 5%. O emprego de cremes hidratantes várias vezes ao dia deve ser estimulado. O uso de tacrolimo a 0,1% e de pimecrolimo a 1%, 2 vezes/dia, tem sido preconizado com bons resultados. Nos casos mais brandos, o uso tópico de alitretinoína (Toctino®) a 0,1% está indicado e, nos mais intensos, em dose única de 30 mg/dia VO por mais de 6 semanas tem se mostrado muito eficaz em 47,7% dos casos não responsivos a terapias prévias.

Radioterapia superficial (raios Grenz) é um método efetivo e deve ser considerada nos casos refratários.

Medidas que combatam a hiper-hidrose como iontoforese e toxina botulínica podem ser consideradas.

## ▶ Eczemas associados a doenças metabólicas e

# sistêmicas

## ▪ Síndrome disabsortiva

Erupção descamativa em 20% dos pacientes com esteatorreia idiopática.

## ▪ Síndrome de Wiskott-Aldrich

Eczema semelhante ao atópico, púrpura trombocitopênica, infecções recorrentes e tendência a neoplasias. Herança recessiva ligada ao X (Capítulo 64).

## ▪ Hipogamaglobulinemia

Eczema semelhante ao atópico.

## ▪ Síndrome de hiper-IgE com infecções recorrentes (síndrome de Job)

Eczema crônico com infecções bacterianas recorrentes cutâneas e respiratórias. Início precoce na infância, com IgE sérica muito elevada (superior a 2.000 UI/mL) (Capítulo 64).

## ▪ Doença de Jung

Piodermite, foliculite e atopia com defeito de função leucocitária e linfocitária. Responde bem a anti-histamínicos H<sub>1</sub> (clorfeniramina).

## ▪ Fenilcetonúria

Eczema em 25% dos casos no primeiro ano de vida (Capítulo 64, item *Fenilcetonúria ou oligofrenia fenilpirúvica*).

## ► Bibliografia

### **Eczema de contato (dermatite de contato)**

Akhavan A, Cohen SR. The relationship between atopic dermatitis and contact dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003 Mar-Apr;21(2):158-62.

Duarte I, Lazzarini R, Buenser R, Pires MC. Dermatite de contato. *An Bras Dermatol*. 2000 Set-Out;75(5):529-48.

Kardaun SH, Tupker RA. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) induced by omeprazole. *Int J Dermatol*. 2012 Sep;51(9):1134-7.

Lagier F, Vervloet D, Lhermet I, Poyen D, Charpin D. Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Sep;90:319-22.

Le Coz CJ, Boos V, Cribier BJ, Grosshans EM, Heid E. An unusual case of mercurial baboon syndrome. *Contact Dermatitis*. 1996 Aug;35(2):112.

Maurer M, Seidel-Guyenot W, Metz M, Knop J, Steinbrink K. Critical role of IL-10 in the induction of low zone tolerance to contact allergens. *J Clin Invest*. 2003 Aug;112(3):432-9.

Oliveira HR, Alchorne AOA. Fundamentos sobre o conhecimento dos aditivos químicos presentes nas luvas. *An Bras Dermatol*. 2011 Sep-Oct;86(5):911-6.

Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(5):327-37.

Phelps RG, Miller MK, Singh F. The varieties of "eczema": clinicopathologic correlation. *Clin Dermatol*. 2003 Mar-Apr;21(2):95-100.

Pontes de Carvalho LC, Rios JBM. *Dermatite de contato: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

Saint-Mizard P, Rosieres A, Krasteva M *et al*. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004 Sep-Oct;14(5):284-95.

Zanini M, Wulkman C, Paschoal LHC, Paschoal FM. Erupção pápulo-ulcerativa na região da fralda: relato de um caso de dermatite de Jacquet. *An Bras Dermatol*. 2003 Mai-Jun;78(3):355-9.

## **Dermatite atópica**

Brehler R, Hildebrand A, Luger TA. Recent developments in treatment of atopic eczema. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jun;36:983-94.

Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol*. 2000 Jun;136(6):763-9.

Hanifin JM. Romper o ciclo: minha conduta em casos difíceis de dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2007 Jan-Fev;82(1):79-85.

Lane JE, Cheyney JM, Lane TN *et al*. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):68-72.

Leung DYM. Infection in atopic dermatitis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2003 Aug;15(4):399-404.

## **Dermatite seborreica**

Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry RM, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1375-9.

Chen TM, Fitzpatrick JE. Unilateral seborrheic dermatitis after decompression of Chiari I malformation and syringomyelia. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2):356-7.

Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul;49(1):145-7.

Ostlere LS, Taylor CS *et al*. Skin surface lipids in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1996 Apr;35(4):276-9.

Piérard GE. Seborrheic dermatitis today, gone tomorrow? The link between the biocene and treatment. *Dermatology*. 2003;206(3):187-8.

Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro SC. Dermatite seborreica. *An Bras Dermatol*. 2011 Nov-Dec;86(6): 1061-71.

## **Síndrome eczematosa das mãos e/ou pés (disidrose)**

Doshi DN, Kimball AB. Vesicular palmoplantar eczema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.

Fowler JF, Storrs FJ. Nickel allergy and dyshidrotic eczema: are they related? *Am J Contact Dermat*. 2001

- Gerstenblith MR, Antony AK, Junkins-Hopkins M, Abuav R. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):312-6.
- Lehucher-Michel MP, Koepfel MC, Lanteaume A, Sayag J. Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study. *Contact Dermatitis*. 2000 Oct;43(4):200-5.
- Minelli L. Disidrose: estudo prospectivo de 600 casos. *An Bras Dermatol*. 1992 Mar-Abr;67(2):73-6.
- Minelli L, Duarte IG, Belliboni N, Riscaia CM. Conduta nas disidroses. *An Bras Dermatol*. 1996;71 Mar-Abr(Supl.2):7-10.
- Minelli L, Florião RA, Sternick M, Gon AS. Disidrose: aspectos clínicos, etiopatogênicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2008;83(2):107-15.
- Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB *et al*. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized multicenter trial. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):808-17.
- Vocks E, Plötz SG, Ring J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index: a score developed for the assessment of dyshidrotic eczema. *Dermatology*. 1999;198(3):265-9.
- Wollima U. Acute paronychia: comparative treatment with topical antibiotic alone or in combination with corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jan;15(1):82-4.
- Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):34-41.

# Parte 7 ■ Dermatoses Eritematosas, Urticária e Farmacodermias

- 16 ■ Doenças Basicamente Eritematosas, 200
- 17 ■ Urticária e Angioedema, 207
- 18 ■ Farmacodermias, 222

## Doenças Basicamente Eritematosas

*Douglas Altchek, Celso Tavares Sodré e David R. Azulay*

Há uma série de quadros mórbidos que se caracterizam basicamente pela lesão elementar conhecida pelo nome de eritema: modificação da cor da pele por vasodilatação arteriocapilar temporária, em virtude de estímulos variados. O assunto pode ser abordado de maneira didática dividindo-se em *eritemas localizados* e *eritemas generalizados*, e o grupo especial dos *eritemas figurados* ou *girados*, que inclui algumas enfermidades com características peculiares. Algumas síndromes como o eritema multiforme e a síndrome de Stevens-Johnson são incluídas neste capítulo, porque sua apresentação inicial pode se dar com lesões basicamente eritematosas, mas que rapidamente evoluem com outros tipos de lesões elementares (edema, bolhas, crostas).

### ▶ **Eritemas localizados**

Em geral, os *eritemas localizados* são resultantes da ação de agentes físicos e químicos, daí as designações *eritema solar*, *eritema calórico* e *eritema tóxico*, que se definem por si. Não é incomum a ocorrência de eritema facial decorrente do uso tópico de corticosteroides fluorados, na policitemia *vera*, assim como, mais modernamente, com as substâncias utilizadas no tratamento da disfunção erétil (sildenafil, vardenafila e tadalafila).

#### ■ *Flushing*

Entende-se por *flushing* episódios súbitos e transitórios de eritema facial, e ocorre com elevada frequência; acomete face, pescoço e tronco superior. Dentre as causas figuram eritema pudico, rosácea, fármacos e síndrome carcinoide.

É comum a ocorrência de *flushing* ao início da menopausa e que, peculiarmente, vem



acompanhado de suores; está associado à elevação da temperatura corporal e pode ter como fatores desencadeantes calor, comidas picantes, bebidas alcoólicas e estresse. Mulheres submetidas à ooforectomia também podem apresentar *flushing* com sudorese. Reposição hormonal é eficaz; para as mulheres que apresentam contraindicação, pode-se usar clonidina na dose de 0,05 a 0,1 mg em 2 vezes/dia. Homens podem também apresentar quadro clínico semelhante após orquiectomias ou terapia antiandrogênica.

A rosácea pode produzir um intenso *flushing* que pode ser desencadeado por comidas picantes, bebidas quentes ou álcool. Podem ser citados como exemplo comidas com pimenta vermelha (capsaicina), nitrato de sódio, sulfitos contidos no vinho, frutas secas, uvas etc.

Certos envenenamentos, como o causado pelo peixe escombroide ou ciguatera, liberam muita histamina e podem desencadear *flushing*.

Eritema facial unilateral espontâneo ou após estímulo deve ser investigado e pode fazer parte da *síndrome de Arlequim* (Capítulo 57, item *Anidrose*).

Estima-se que 7% dos pacientes em uso de tacrolimo ou pimecrolimo apresentem eritema, nem sempre limitado à face, quando da ingestão de álcool (Figura 16.1).



Figura 16.1 Flushing na face e no pescoço associado ao uso de tacrolimo após 5 min da ingestão alcoólica. (Cortesia da Dra. Marcelle Sinder.)

Em relação ao tratamento, inicialmente os fatores desencadeantes, se existentes, devem ser afastados. No tratamento do *flushing* intenso ou da rosácea com eritema persistente, há numerosas terapias medicamentosas, e dentre estas, os bloqueadores beta-adrenérgicos, clonidina (agonista alfa-adrenérgico), naloxona (antagonista opiáceo) e ondansetrona (antagonista da serotonina); ou mesmo cirúrgica (simpatectomia torácica endoscópica), ambas reconhecidamente efetivas. Recente estudo com 11 pacientes demonstrou grande eficácia com carvedilol, que é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo também com atividade bloqueadora  $\alpha_1$  e, também, potente atividade antioxidante e anti-inflamatória (o que justifica o seu uso na rosácea). O início do tratamento deve ser feito com 3,125 mg, 2 a 3 vezes/dia durante 1 semana, seguido de 6,25 mg, 2 vezes/dia durante 1 semana, seguido de 3 vezes/dia durante outra semana até a dose de 31,25

mg/dia, se necessário. A resposta se dá em 10 a 11 dias em média. Apenas um paciente interrompeu o tratamento em decorrência de hipotensão assintomática.

## ▪ Eritema pudico

Quadro agudo de localização facial (às vezes pescoço também), de evolução rápida (minutos), ocasionado por emoções. Tem como sinonímia *flushing* emocional. Nadolol é um betabloqueador não seletivo e pode ser útil na dose de 40 a 80 mg em uma única tomada diária. Psicoterapia está indicada.

## ▪ Eritema palmar

Dentre os eritemas localizados, destaca-se aqui o *eritema palmar*, que é simétrico e acomete, sobretudo, as regiões tenar e hipotenar, podendo ser *adquirido* ou *hereditário*.

O *eritema palmar adquirido* é encontrado, com frequência, quando existem níveis séricos elevados de estrógenos (gravidez, hipertireoidismo, cirrose e outros – Figura 16.2); também pode ser uma *dermatose paraneoplásica* (carcinoma de pâncreas com metástase hepática).



Figura 16.2 Eritema palmar por insuficiência hepática.

Eritema acral, também conhecido como *síndrome eritrodisséptica palmoplantar induzida por quimioterapia*, é uma síndrome clínica caracterizada por eritema acompanhado de edema doloroso e, raramente, formação de bolhas nas mãos e nos pés. São comuns pródromos como a sensação de formigamento ou pinicação e, posteriormente, a sensação de queimação ou dor. Ocorre em pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia, sobretudo 5-fluorouracila, doxorubicina e, em especial, citarabina (Ara-C). É muito frequente e dose-dependente. O vemurafenibe, que é utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadeá-lo

acompanhado de ceratose e eritema nas áreas de maior pressão (Figura 18.23).

Corticoterapia tópica de alta potência está indicada e pode ser insuficiente. Nestes casos pode ser necessária corticoterapia sistêmica ou mesmo suspensão do citostático. Repouso com elevação dos membros e compressas frias podem ajudar.

Em geral, o *eritema palmar hereditário* acomete o sexo masculino e é autossômico dominante; não é acompanhado de qualquer doença.

## ▪ **Rubeose facial**

É relativamente comum no diabético. Caracteriza-se por surtos congestivos, cada vez mais frequentes, de localização centrofacial; telangiectasias se associam.

## ▪ **Eritema a agentes físicos e químicos/eritema ab igne**

Calor, radiações solares e substâncias químicas, e até mesmo fármacos, podem provocar eritema de morfologia e localizações variadas, na dependência da maneira de exposição.

O eritema *ab igne* caracteriza-se por eritema reticulado, hiperpigmentação, telangiectasias, atrofia e descamação nos locais de exposição prolongada ao calor (radiação infravermelha); geralmente é assintomático. Atualmente, a região lombossacra é a mais acometida, em função do uso de bolsas de água quente e por exposições frequentes a calor profundo (ultrassom e ondas curtas) no tratamento de dores crônicas; recentemente foram descritos alguns casos desencadeados pelo uso de *laptops* sobre a coxa em que o disco óptico se apoia, assim como por banhos quentes frequentes e cintos para tratamento de obesidade ou da distrofia ginoide (Figura 16.3).\*



Figura 16.3 Eritema ab igne. (Cortesia da Dra. Chan I Lym.)

\*Nota do autor: é provável que no futuro sejam registrados muitos casos de localização auricular em função do uso de telefone celular.

### ▪ **Eritrose peribucal pigmentar**

Caracteriza-se por lesão eritematosa pigmentar localizada em volta da boca e estendendo-se, às vezes, ao pescoço, de causa desconhecida, incidindo mais em mulheres adultas; em alguns casos, a etiologia decorre de substâncias cosméticas fotodinâmicas; o quadro é resistente à terapêutica.

### ▪ **Eritromelalgia**

Ver Capítulo 37.

### ▪ **Eritema pérmio**

Ver Capítulo 37.

## ▶ **Eritemas generalizados**

Os *eritemas generalizados* caracterizam-se por manchas eritematosas de tamanhos variados ou aproximadamente do mesmo tamanho, com predominância no tronco e nos membros; as causas dos eritemas generalizados são as mais variadas (sífilis, hanseníase, fármacos, vírus etc.).

As doenças exantemáticas apresentam início súbito, geralmente associadas à febre, de natureza viral (maioria), bacteriana ou medicamentosa, caracterizadas por lesões eritematosas ou eritematopapulosas.

Certos termos usados na prática diária têm valor semiótico como:

- **eritema escarlatiforme:** erupção eritematosa difusa, comumente acompanhada de prurido ou sensação de queimação; habitualmente, as mucosas estão comprometidas; semelhante à escarlatina, mas diferencia-se desta pela ausência de sintomatologia geral e etiologia não estreptocócica
- **eritema morbiliforme ou maculopapuloso:** lesões eritematopapulosas de pequenas dimensões, entremeadas por pele sã, acometendo tronco e membros, em geral com prurido; lembra o sarampo, do qual se distingue pela ausência das manchas de Köplik e de sintomatologia geral, muito característico nas farmacodermias pela amoxicilina.

## ■ **Efeito antabuse ou dissulfiram**

É a denominação empregada para as manifestações geradas pelo uso de dissulfiram, para tratamento do alcoolismo crônico, poucos minutos após a ingestão de álcool. O quadro clínico que dura cerca de 30 min a horas, varia de *flushing* intenso a mal-estar, náuseas, vômitos, cefaleia, taquicardia, taquipneia, distúrbios visuais, confusão mental, síncope, e mesmo colapso circulatório.

O álcool é metabolizado no fígado pela enzima desidrogenase alcoólica em acetaldeído que subsequentemente é convertido em ácido acético pela enzima desidrogenase acetaldeído. O efeito farmacológico do dissulfiram consiste no bloqueio desta via, levando ao acúmulo de acetaldeído, que é o maior responsável pelo quadro clínico.

Diversos fármacos provocam o efeito dissulfiram: metronidazol, sulfonilureias, algumas cefalosporinas, tolbutamida, monossulfiram, temposil, griseofulvina.

## ■ **Eritema tóxico neonatal**

É uma dermatose transitória, de etiologia desconhecida, que se manifesta nas primeiras 48 h de vida; é caracterizada por lesões eritematosas, pápulas e pústulas. As áreas mais afetadas são face, tronco, braços e nádegas, sendo raro o envolvimento das regiões palmar e plantar. As lesões regridem espontaneamente em torno do 10<sup>+</sup> dia e raramente persistem por várias semanas. O diagnóstico é clínico e o teste de Tzanck (coloração de Giemsa) do conteúdo da lesão revela numerosos eosinófilos e confirma a suspeita clínica. É observada em aproximadamente um terço de todos recém-nascidos a termo.

## ▪ Síndrome carcinoide

Ver Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*.

## ▶ Eritemas figurados

São representados por quadros eritematosos de morfologia variada; suas características diferenciais estão resumidas no Quadro 16.1. Os clássicos são eritema anular centrífugo (EAC), eritema crônico migratório, eritema *marginatum* e eritema *gyratum repens*. Foi incluído nesta seção por conta do aspecto morfológico de algumas de suas lesões, o eritema necrolítico migratório.

**Quadro 16.1**

Eritemas figurados.

Entidade	Morfologia	Sintomatologia	Localização	Evolução	Outros elementos
Eritema anular centrífugo	Uma ou várias lesões anulares ou em arcos, de tamanhos variados, com crescimento centrífugo rápido	Ausência de prurido	Membros inferiores e tronco	Meses a anos	Dermatofitose, paraneoplasia, doença reumática
Eritema crônico migratório (Capítulo 47)	Lesão anular de crescimento centrífugo rápido, podendo chegar a 60 cm de diâmetro, em média 7 dias após picada de ixodídeos (carrapatos) ou outros vetores	Ardor e prurido	Inicialmente, no local das picadas; dias depois, lesões similares múltiplas	Quatro semanas em média; pode haver recidiva	Agente causal: <i>Borrelia burgdorferi</i> (espiroqueta) Sintomas gerais como febre e fadiga, neurológicos, articulares, oculares e musculares
Eritema <i>marginatum</i>	Lesões anulares ou policíclicas, sem descamação	Podem ser assintomáticas	Tronco, axilas e extremidades	–	Ocorre na fase ativa da febre reumática (critério maior para o diagnóstico da enfermidade)
Eritema <i>gyratum repens</i> (Capítulo 61)	Lesões eritematosas ondulatórias, paralelas e serpiginosas e com descamação	Com prurido discreto	Tronco preferencialmente	Meses e/ou anos, dependendo da neoplasia interna	Paraneoplásico em quase 100% dos casos; regride com a cura do tumor
Eritema necrolítico migratório	Múltiplas lesões circulares com erosões e lesões vesicopustulosas que se rompem facilmente	Com ardor ou prurido	Face, períneo, genitália, membro inferior	Meses	Pode ser paraneoplásico (glucagonoma) ou ocorrer associado a cirrose ou má absorção É devido, possivelmente, a deficiência de

## ■ Eritema anular centrífugo

Caracteriza-se por uma ou várias lesões anulares ou serpiginosas de borda eritematosa, elevada e infiltrada, muitas vezes descamativas, de crescimento lento e centrífugo, que podem chegar a 10 cm ou mais de diâmetro, acompanhadas eventualmente de prurido (Figura 16.4). A localização preferencial é o tronco, e a duração do processo prolonga-se por vários anos.



Figura 16.4 Eritema anular centrífugo. A. No braço. B. Nos membros inferiores. (Cortesia Dr. Cleilton Cirino.)

A histopatologia é característica, embora não específica, e nela é possível encontrar infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, perivascular, “em manguito”, que pode ser superficial e/ou profundo.

Sua patogenia é incerta. Pode associar-se a:

- infecções: fungos (pitirosporo), leveduras (*Candida* sp.), vírus (Epstein-Barr, molusco contagioso), bactérias (estreptococos, tuberculose, infecções dentárias), parasitas intestinais
- alimentos: queijos contaminados por *Penicillium*, tomates
- fármacos: cloroquina, hidroxicloroquina, compostos estrogênicos, cimetidina, penicilina, salicilatos, piroxicam, hidroclorotiazida, clorotiazida, triantereno, furosemida, ácido etacrínico, espirolactona, ampicilina, metecilina, aurotioglucose, ouro etc.
- doenças inflamatórias/autoimunes: IgA linear, lúpus eritematoso, anemia hemolítica, poliarterite

crônica, artrite reumatoide, doenças da tireoide

■ neoplasias/doenças hematológicas: discrasias sanguíneas, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, carcinoma de próstata, carcinoma pulmonar, carcinoma espinocelular, carcinoma de nasofaringe, síndrome hipereosinofílica

■ outras: doença hepática (cálculo biliar). Alguns autores relatam que a doença de Hodgkin está associada ao vírus Epstein-Barr, assim como EAC, sendo esse vírus um agente comum para ambas as doenças, enquanto outros discutem a natureza imunológica do EAC e indagam a antigenicidade cruzada entre pele e tumor e a fixação de haptenos tumorais na pele.

Deve-se tentar identificar a existência de um fator desencadeante associado e, se possível, tratá-lo. O tratamento pode ser feito com corticoides tópicos e anti-histamínicos orais.

## ■ Eritema crônico migratório

Ver Capítulo 47, item *Doença de Lyme*.

## ■ Eritema marginatum

Caracteriza-se por lesões eritematoinfiltradas anulares ou policíclicas, de evolução rápida, acometendo o tronco, as extremidades e mais raramente a face. Constitui um dos critérios maiores de Jones para o diagnóstico de *febre reumática*. Geralmente, ocorre em crianças, 1 a 3 semanas após um episódio de amigdalite estreptocócica. Está frequentemente associado à cardite, a qual constitui a principal complicação do “reumatismo estreptocócico”.

## ■ Eritema gyratum repens

Ver Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*.

## ■ Eritema necrolítico migratório/síndrome do glucagonoma

As lesões podem acometer todo o tegumento, mas privilegiam o abdome inferior, a região inguinocrural e as nádegas. A erupção apresenta períodos de intensificação alternados com períodos de acalmia que podem durar de semanas a meses. As lesões surgem como máculas intensamente eritematosas, com disposição anular, angular ou altamente irregular, apresentando vesículas flácidas na superfície, que raramente podem ser observadas em função da extrema superficialidade das mesmas; em decorrência da ruptura das vesículas, surgem áreas erosadas e crostas. As lesões progridem periféricamente, formando um colarete eritematovesicodescamativo na sua margem ativa, e seu centro cura com tendência à hiperpigmentação; podem ser pruriginosas e dolorosas.

Em grande número de casos, trauma, pressão e fricção podem agravar ou mesmo precipitar as lesões.

Outros sinais, como glossite, queilite angular, anemia normocrômica normocítica, alopecia,



alterações ungueais, conjuntivite, perda ponderal e baixos níveis plasmáticos de aminoácidos, diabetes melito e diarreia, são achados frequentes.

Inicialmente, pensou-se que a síndrome estaria relacionada com o aumento do glucagon circulante, visto que sempre foi descrita associada ao glucagonoma (tumores das células alfa do pâncreas). Manifestações frequentes são tolerância anormal à glicose, perda de peso, anemia, aminoacidúria, diarreia, esteatorreia, doença tromboembólica e alterações psiquiátricas. Atualmente, sabe-se que sua patogenia está relacionada com baixos níveis de determinados aminoácidos, inclusive já tendo sido descrito em portadores de cirrose.

Em 1996 foi descrito o *eritema necrolítico acral*, que se caracterizaria por quadro clínico e patogenia semelhantes aos do eritema migratório necrolítico, porém de localização exclusivamente acral e que tem associação constante à hepatite C, e por este motivo é considerado um marcador desta infecção.

Quando a erupção se deve à presença de glucagonoma, o tratamento consiste em ressecção cirúrgica do tumor e quimioterapia. Caso contrário, o uso de zinco oral mesmo com níveis séricos normais de zinco é útil, inclusive nos casos de eritema necrolítico acral.

## ▶ Eritema multiforme

### ▪ Conceito

Síndrome de instalação aguda, de etiologia nem sempre conhecida, autolimitada, caracterizada por lesões cutâneas e/ou mucosas de morfologia variada, em geral recorrente, com comprometimento visceral ocasional.

### ▪ Epidemiologia

Frequência de 1% em relação às demais dermatoses; indiferença quanto a sexo, raça e distribuição geográfica; mais frequente na 2<sup>a</sup> décadas, podendo, entretanto, ocorrer em crianças e idosos.

### ▪ Etiopatogenia

Em sua forma *minor*, o eritema multiforme (EM) está implicado com infecções (herpes simples, *Mycoplasma pneumoniae*, psitacose, influenza tipo A, adenovírus, histoplasmose etc.) e secundariamente com as substâncias, sobretudo sulfas, penicilinas, fenolftaleína, fenobarbitúricos, alopurinol e dipirona. A etiologia herpética é preponderante. Em sua forma mais grave (*major*) – *síndrome de Stevens-Johnson* –, substâncias, em 58% dos casos, e infecções, em 15%, têm sido relatadas como fatores etiológicos. É descrito o isolamento do *M. pneumoniae* e de herpes-vírus no líquido da bolha. Há indícios da existência de hipersensibilidade. Os seguintes elementos sugerem participação imunológica na patogenia do EM: elevação do título de anticorpos anti-*M. pneumoniae*, recidiva à reexposição a fármacos e, inclusive com maior brevidade, reação local e

bolhosa a distância após injeção intradérmica de antígeno herpético, frequência de crioglobulina, alterações de  $C_{1q}$ , fator sérico com atividade de agregação macrofágica, depósito de  $C_3$  e, às vezes, IgM na microvasculatura superficial revelada pela imunofluorescência. Pode-se observar hemossedimentação elevada, além de leucocitose, albuminúria e hematúria. A citologia do líquido da bolha revela, sobretudo, células mononucleares.

## ■ Clínica

EM é uma doença recorrente, geralmente de adultos jovens e mais frequente na primavera e no outono. É autolimitada e perdura por 1 a 4 semanas. Sintomas prodrômicos podem ocorrer: febre, indisposição e dor de garganta; nas formas graves, podem surgir tosse, vômitos, mialgias e artralgia, assim como sensação de prurido ou ardência.

Inicialmente, as lesões são eritematosas, com expansão centrífuga, podendo chegar a alguns centímetros. Um halo eritematoso forma-se em torno da parte central, que é mais plana, escura e purpúrica. A clássica lesão em “alvo” ou em “íris” apresenta três zonas: púrpura central, halo pálido e elevado e um eritema periférico. Nos casos mais intensos, evoluem com bolhas, chegando à necrose da epiderme. Lesões urticariformes podem estar presentes, por vezes fazendo arranjos arciformes (Figuras 16.5 a 16.7).



Figura 16.5 Eritema multiforme – lesões em alvo.



Figura 16.6 Eritema multiforme. (Cortesia do Dr. Rafael Ramos.)



Figura 16.7 Eritema multiforme por amoxicilina.

A cronologia das lesões é variada, a morfologia é multiforme e a simetria é constante. As localizações preferenciais são: dorso das mãos e dos pés e face extensora dos membros; as mucosas são acometidas em 20 a 45% dos casos. O prurido e a sensação de ardência podem ocorrer com certa frequência (20% dos casos).

A síndrome de *Stevens-Johnson* é um quadro dermatológico típico de EM, associado a comprometimento intenso e extenso de mucosas (orofaríngeoesofágica, laringotraqueobrônquica etc.), com estado geral grave e eventual comprometimento pulmonar (pneumonia atípica), renal (glomerulonefrite aguda e necrose tubular aguda) e cardíaco (arritmia e pericardite). Conjuntivite, irite, vesiculação, ulceração e, excepcionalmente, necrose da córnea, e tardiamente, opacificação desta, com amaurose, raramente podem ocorrer; balanite e vulvovaginite também podem ser

encontradas (Figuras 16.8 a 16.10). Cada surto dura, em média, 4 semanas. Em alguns países, como EUA e Cingapura, o alopurinol é a principal causa (Capítulo 18, item *Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica*).



Figura 16.8 Síndrome de Stevens-Johnson por fenobarbital.



Figura 16.9 Síndrome de Stevens-Johnson – membro superior.



Figura 16.10 Síndrome de Stevens-Johnson – face.

## ■ Histopatologia

A histopatologia é inespecífica; observam-se inicialmente intumescimento endotelial e edema

papilar e da epiderme (espongiose) com alterações da camada basal. Dependendo da intensidade, pode-se ter bolha subepidérmica com necrose de queratinócitos. O conteúdo é de células mononucleares; há infiltração focal perivascular com predominância de linfócitos e histiócitos, às vezes hemorragia em pequenos focos e, ocasionalmente, eosinófilos. Não há vasculite necrosante, e necrose epitelial pode ocorrer em função da intensidade do quadro.

## ▪ Diagnóstico

O início abrupto com lesões simétricas eritematopapulobolhosas polimorfas, localizadas preferentemente no dorso dos pés e das mãos e face extensora dos membros, sugerem o diagnóstico. É de fundamental importância uma anamnese dirigida, visando à identificação do agente causal. No diagnóstico diferencial, devem ser considerados: penfigoide bolhoso (depósitos de IgG e C<sub>3</sub> na camada basal), urticária policíclica (caracterizada por ser pruriginosa), pênfigo (acantólise), síndrome de Behçet (aftas, úlcera na genitália e uveíte), artrite reativa (uretrite, artrite e conjuntivite) e necrólise epidérmica tóxica (grandes áreas desnudas, como nos grandes queimados).

## ▪ Tratamento

Sintomático (hidratação, compressas, banhos) e antibioticoterapia. Quando há suspeita de etiologia herpética, deve ser utilizada a terapia antiviral sistêmica, que, entretanto, pode não modificar o curso depois de iniciado o processo. Há autores que indicam corticoides no início do quadro (prednisona com doses iniciais elevadas: 60 a 80 mg), porém o benefício é controverso. Tem sido preconizado, atualmente, o tratamento com imunoglobulina humana na dose de 0,5 a 0,75 g/kg/dia, por 4 dias ou mais. São possíveis efeitos adversos da terapia com imunoglobulina: cefaleia, dor lombar, câibras, febre, mialgias, náuseas, vômitos e anafilaxia, porém são raros e, em geral, autolimitados, com possibilidade de serem mitigados com o uso prévio de anti-histamínicos.

## ▪ Evolução e prognóstico

Cura em quase todos os casos, exceto quando houver complicações renais, cardíacas e infecções, com possível evolução fatal.

## ► Bibliografia

### Eritemas localizados

Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry M, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1375-9.

Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdoğan TB, Yücelten D, Alpdoğan O, Kurtkaya O, Bayik M. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases. *Int J Dermatol*. 1997 Aug; 36(8):593-8.

Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J*. 1980 Jul; 123(1):23-6.

- Hsu CC, Lee JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective  $\beta$ -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Sep;67(3):491-3.
- Jangtman BA. Erythema ab igne due to a laptop computer. *Contact Dermatitis*. 2004 Feb;50(2):105.
- Knight AK, Boxer M, Chandler MJ. Alcohol-induced rash caused by topical tacrolimus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Sep;95(3):291-2.
- Radmanesh M. Erythema ab igne following Sauna belt use for abdominal obesity and cellulite. *Int J Dermatol*. 2009 Jan;48(1):94-5.
- Stinco G, Piccirillo F, Sallustio M, Patrone P. Facial flush reaction after alcohol ingestion during topical pimecrolimus and tacrolimus treatment. *Dermatology*. 2009;218(1):71-2.
- Weber MB, Ponzio HM, Costa FB, Camini L. Eritema ab igne: relato de um caso. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(2):187-8.
- Wilkin JK. Climateric flushing in a patient with carcinoid tumor. *Br J Dermatol*. 1985 Mar;112(3):357-61.
- Wilkin JK. Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Feb; 20(2Pt 1):202-5.

## Eritemas generalizados

- Landegren J, Borglund E, Storgård K. Treatment of scabies with disulfiram and benzyl benzoate emulsion: a controlled study. *Acta Dermatol Venereol*. 1979;59(3):274-6.
- Pereira LB, Gontijo B. Eritema tóxico e melanose pustulosa transitória neonatal: duas dermatoses frequentes no período neonatal. *An Bras Dermatol*. 2001;76(1):95-103.

## Eritemas figurados

- Alimova E, Le Roux-Villet C, Neuville S, Dubertret L, Petit A. Érythème annulaire récidivant après angine streptococcique: érythème marginé rhumatismal de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jun-Jul;135(6-7):496-8.
- Blackford S, Wright S, Roberts DL. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma: the role of dietary essential fatty acids. *Br J Dermatol*. 1991 Nov. 125(5):460-2.
- Carvalho Fantini B, Matsumoto FY, Arnone M, Sotto MN, Júnior. WB. Necrolytic acral erythema successfully treated with oral zinc. *Int J Dermatol*. 2008 Aug;47(8):872-3.
- el Darouti M, Abu el Ela M. Necrolytic acral erythema: a cutaneous marker of viral hepatitis C. *Int J Dermatol*. 1996 Apr; 35(4):252-6.
- Kszan MS, Azeka TN, Santamarie JR. Eritema anular centrífugo: estudo retrospectivo. *An Bras Dermatol*. 1997; 72(4):337-40.
- Nofal AA, Nofal E, Attwa E, El-Assar O, Assaf M. Necrolytic acral erythema: a variant of necrolytic migratory erythema or a distinct entity? *Int J Dermatol*. 2005 Nov;44(11):916-21.
- Shah KR, Boland R, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:189-210.
- Tsuji T, Kodoya A. Erythema annulare centrifugum associated with liver disease. *Arch Dermatol*. 1986 Nov. 122(11):1239-40.

## Eritema multiforme

- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, for SCAR Study Group. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme

major, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138: 1019-25.

Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1995 Nov;131(11):1268-72.

Lee HY, Pang SM, Thamocharampillai T. Allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59(2):352-3.

Tristani-Ferouzi P, Petersen, MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Oct;47(4):548-52.



## Urticária e Angioedema

*Paulo R. Criado, Roberta F. J. Criado e David R. Azulay*

A *urticária* foi descrita como uma entidade distinta por Hipócrates. Com o aumento da compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese dessa afecção, há evidências crescentes de sua heterogeneidade. Estudos demonstram que em torno de 0,1% da população apresenta urticária e que as taxas de prevalência cumulativas variam de 15 a 20%. Entre os pacientes com urticária, 50% continuarão a apresentar a doença 1 ano após a visita inicial ao médico e 20% continuarão a experimentar episódios da doença por mais de 20 anos. Em 2003, o Consenso da Sociedade Francesa de Dermatologia para o Manejo da Urticária Crônica avaliou a literatura sobre o tema e criou um sistema de gradação de recomendações (Quadro 17.1), o qual adaptamos a este estudo.

### Quadro 17.1

Sistema de gradação de recomendações para estudos clínicos.

Nível de prova científica encontrada na literatura	Grau de recomendação
<b>Nível I</b> Estudos comparativos randomizados com grande casuística Meta-análise de estudos randomizados comparativos Análise de decisões baseadas em estudos bem conduzidos	A (prova científica estabelecida)
<b>Nível II</b> Estudos comparativos randomizados com pequena casuística Estudos bem conduzidos, porém não randomizados Estudos de coorte	B (prova científica presumida)
<b>Nível III</b> Estudos de caso-controle	C (baixo nível de fundamentação científica)
<b>Nível IV</b> Estudos comparativos contendo viés	D (baixo nível de fundamentação científica)

## ► Conceito

A urticária é caracterizada pelo rápido aparecimento de urticas, as quais podem ser acompanhadas por angioedema. O edema da derme superficial é denominado urticária, enquanto o edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal é chamado de angioedema. A urtica é uma lesão elementar dermatológica constituída por três características típicas: (1) edema central de tamanho variado, circundado por um eritema reflexo; (2) prurido associado; (3) natureza efêmera, em que a pele retorna ao aspecto normal geralmente no período de 1 a 24 h. O angioedema é definido por: (1) edema súbito e acentuado da derme profunda e do subcutâneo; (2) maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido; (3) acometimento frequente das mucosas, e (4) resolução do quadro em cerca de 72 h, de modo mais lento em relação às urticas.

## ► Classificação e clínica

A urticária e o angioedema podem ser classificados sob o ponto de vista dos mecanismos etiopatogênicos, conforme proposto por Grattan *et al.* (2001) (Quadro 17.2).

**Quadro 17.2** Etiopatogenia da urticária e angioedema.

### Idiopática imune

IgE-dependente (hipersensibilidade tipo I de Gel e Coombs)  
 Autoimune [autoanticorpos contra o receptor de alta afinidade da IgE nos mastócitos ( $\epsilon R1\alpha$ ) ou contra a IgE]  
 Imunocomplexos (urticária vasculite)  
 Dependente do complemento (deficiência do inibidor da C<sub>1</sub>-esterase)

### Idiopática não imune

Agentes liberadores diretos dos mediadores dos mastócitos (p. ex., opioides e outros)  
 Ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não hormonais e pseudoalergênicos alimentares  
 Inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA)

Adaptado de Grattan C, Powell S, Humphreys F (2001).

Outro tipo de classificação da urticária e angioedema se baseia no espectro das manifestações clínicas dos diferentes subtipos de urticária (Quadro 17.3).

**Quadro 17.3** Classificação da urticária com base em duração, frequência e causas.

### Tipo de urticária

### Duração

#### Urticárias espontâneas

Urticária aguda	Menor que 6 semanas
Urticária crônica	Maior que 6 semanas
Urticária crônica contínua	Diária ou quase que diariamente durante a semana
Urticária crônica recorrente	Períodos livres de sintomas variando de dias a semanas

## Urticárias físicas

Dermografismo	Fator desencadeante: aplicação de forças mecânicas na pele (urticas surgem em 1 a 5 min)
Urticária de pressão tardia	Fator desencadeante: pressão vertical (urticas surgem após 3 a 8 h de período de latência)
Urticária de contato ao frio	Fatores desencadeantes: ar frio, água e vento
Urticária de contato ao calor	Fator desencadeante: calor localizado
Urticária solar	Fatores desencadeantes: ultravioleta (UV) e/ou luz visível
Urticária/angioedema vibratório	Fator desencadeante: forças vibratórias, em geral, dispositivos pneumáticos

## Tipos especiais de urticária

Urticária colinérgica	–
Urticária adrenérgica	–
Urticária de contato (alérgica ou pseudoalérgica)	–
Urticária aquagênica	–

## Doenças distintas relacionadas com urticária por aspectos históricos

Urticária pigmentosa (mastocitose)	–
Urticária vasculite	–
Urticária ao frio familiar	–

Adaptado de Zuberbier T *et al.* (2001).

Outro fator importante nas urticárias é classificar a intensidade da doença. Zuberbier *et al.* propuseram um sistema de escore simples (Quadro 17.4).

Quadro 17.4		Avaliação da intensidade da urticária.	
Escore*	Urticas	Prurido	
0	Nenhuma	Nenhum	
1	Leve (< 20 urticas/24 h)	Leve	
2	Moderada (21 a 50 urticas/24 h)	Moderado	
3	Grave (> 50 urticas/24 h ou grandes áreas confluentes de urticas)	Intenso	

\*Soma de escores (urticas + prurido) = (0 a 6). Adaptado de Zuberbier T *et al.* (2001).

Avaliações clínicas sequenciais devem ser realizadas em horários estabelecidos do dia para certificar-se da acurácia do escore estabelecido. Em geral, urticas grandes indicam uma doença mais grave e mais refratária ao tratamento.

Outro aspecto relevante é a cor da urtica: as induzidas pela histamina são de cor mais clara, circundadas por um eritema róseo secundário à dilatação dos vasos cutâneos (Figura 17.1); as de eritema vermelho acentuado, purpúricas ou violáceas, como, por exemplo, na urticária vasculite, indicam dano vascular intenso e extravasamento de hemácias formando a lesão. O angioedema provoca palidez cutânea e aumento de volume.



Figura 17.1 Urticária.

## ► Etiopatogenia

O Quadro 17.5 resume os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogenia das urticárias.

**Quadro 17.5**

Mecanismos possíveis nas urticárias.

Mecanismos	Exemplos
<b>Imunes</b>	
Induzida por antígenos	Alergia a fármacos, alergia a insetos e alergia alimentar
Mediada por imunoglobulina; Antígeno desconhecido	Algumas urticárias físicas (frio, dermatografismo e solar)
Autoimune	Urticária crônica “idiopática” com autoanticorpos antirreceptor da IgE, anti-IgE, antitireoide,

lúpus eritematoso sistêmico ou febre reumática

<b>Infecções</b>	
Doenças virais	Hepatite A ou B, citomegalovírus, vírus Coxsackie
Doenças bacterianas	<i>Helicobacter pylori</i> , estreptococo
Infecções fúngicas	<i>Trichophyton</i> sp., <i>Candida</i> sp.
Parasitas	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Ascaris</i> , estrogiloides, entamoeba e <i>Trichinella</i>
<b>Pseudoalérgico</b>	
Mediado pelo complemento	Urticária ao calor, angioedema hereditário, reações a hemoderivados
Desconhecido	Anti-inflamatórios não hormonais e alimentos
<b>Outros</b>	
Químicos liberadores da histamina	Policátions, codeína, polimixina B Tumores, sarcoidose
Doenças internas	–

Adaptado de Zuberbier T *et al.* (2001).

## ■ Papel dos mastócitos e outros elementos celulares

O mecanismo básico de formação das urticas é explicado pela *tríplice reação de Lewis*: eritema inicial pela dilatação capilar; resposta secundária produzida por dilatação arteriolar mediada por reflexos nervosos axonais; e formação da urtica causada pelo extravasamento de fluido do intravascular para o extravascular, secundário ao aumento da permeabilidade vascular. Essas reações podem ser reproduzidas pela injeção intradérmica de vários mediadores vasoativos, comuns aos mastócitos, que são considerados os principais responsáveis pela maioria dos casos de urticária e angioedema.

A estimulação dos mastócitos na pele humana pode ocorrer: (1) por estímulo antigênico da IgE ligada ao receptor de alta afinidade para IgE ( $\epsilon R1\alpha$ ); (2) pela ativação do complemento (frações  $C_{3a}$  e  $C_{5a}$ ); (3) por estímulos diretos como a acetilcolina; (4) liberadores diretos da histamina (químicos denominados secretagogos), os quais provocam mobilização do cálcio, tais como a codeína, morfina, meperidina, succinilcolina, d-tubocurarina, polimixina B, ácido acetilsalicílico, quinina, tiamina, dextrana, meios de contraste iodados, composto 48/80, iontóforos do cálcio; (5) por outros compostos como os crustáceos, morangos e corantes; (6) estímulos físicos (calor, frio, vibração, luz, pressão, água); (7) neuropeptídios (substância P); (8) proteína básica principal (MBP) do eosinófilo e (9) citocinas (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF, fator 4 plaquetário) (Figura 17.2).

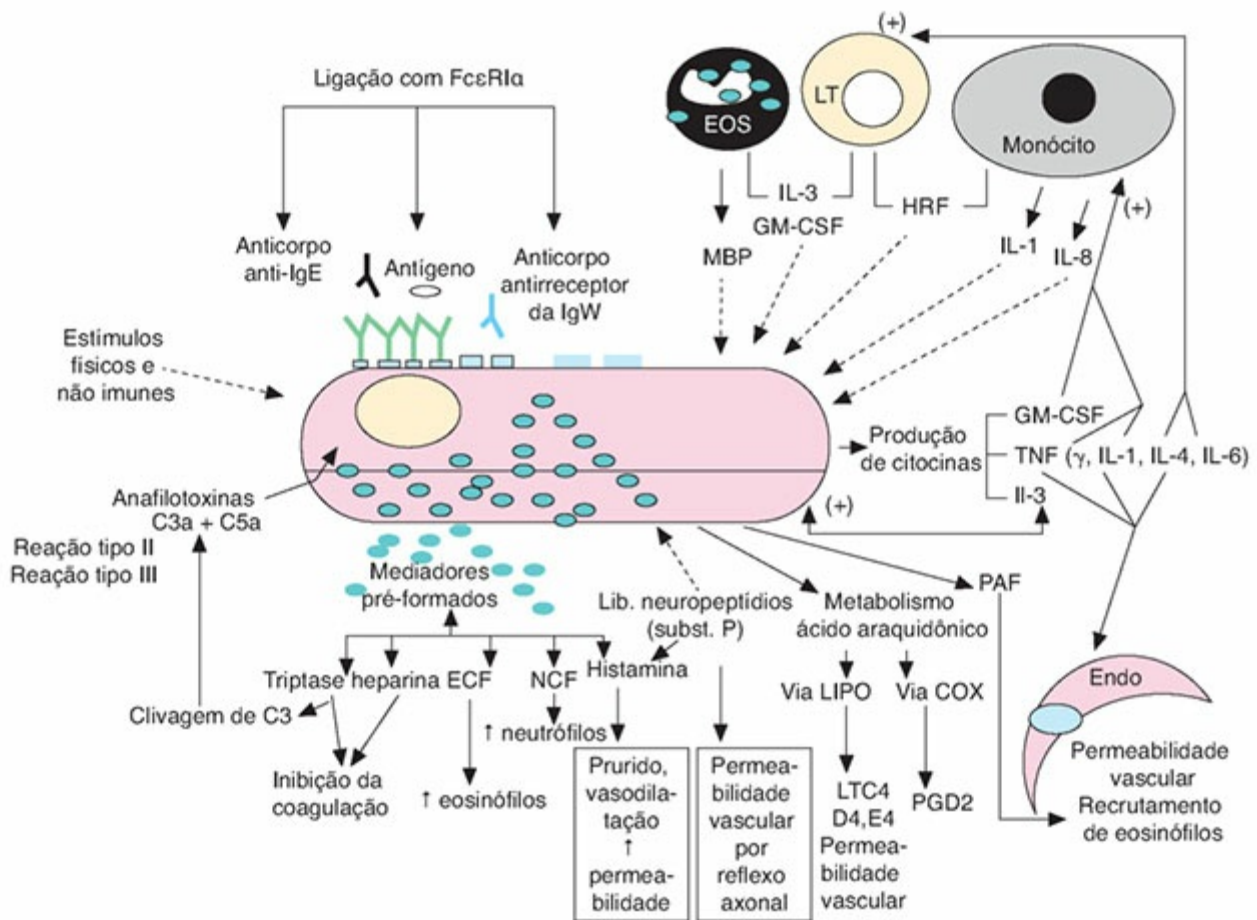


Figura 17.2 Estimulação mastocitária na urticária e eventos subsequentes: uma vez que o mastócito é estimulado por mecanismos imunes ou não imunes ocorre a degranulação, liberando mediadores pré-formados (histamina, triptase e heparina) e neoformados (metabólitos derivados de lipídios, especialmente a prostaglandina D2, leucotrienos e fator ativador de plaquetas [PAF]). Com a persistência da estimulação ocorre a produção de citocinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-8, IL-13, IL-16, TNF- $\alpha$  e GM-CSF, que ativam vários outros elementos celulares (macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, linfócitos B, monócitos e células endoteliais). Adaptada de Huston DP e Bressler RD (1992).

O estímulo imune mais bem caracterizado aos mastócitos é a ligação de antígenos divalentes específicos aos seus receptores  $\epsilon$ RI. Todos os mastócitos teciduais expressam  $\epsilon$ RI na sua superfície, nos quais ocorre a ligação com a porção Fc dos anticorpos IgE. Após o estímulo imune, os mastócitos atravessam um período refratário, o que possibilita a regeneração dos mediadores associados aos seus grânulos.

O processo de degranulação pode ser inibido por epinefrina, teofilina e AMP dibutil cíclico (AMPC), os quais atuam nos nucleotídeos cíclicos, bem como pela citocalasina B e colchicina, as quais interferem no funcionamento dos microtúbulos e na formação da proteína tubulina. A histamina liberada pode inibir uma futura degranulação por mecanismo de retroalimentação negativa, envolvendo os receptores  $H_2$  e elevando os níveis da AMPC. A acetilcolina, por sua vez, aumenta a liberação da histamina por elevar os níveis do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

A degranulação dos mastócitos promove a liberação de mediadores pré-formados e geração de novos metabólitos derivados de lipídios. Os mediadores pré-formados são compostos pela

histamina (determinando prurido, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, secreção mucosa, quimioquese de leucócitos, produção de prostaglandinas, secreção ácida gástrica e imunorregulação), proteases naturais (triptase, a qual pode causar clivagem do  $C_3$  e fibrinólise; quimase e carboxipeptidase A), heparina (anticoagulação local, inibição da ativação do complemento e neutralização da proteína básica maior), fator quimiotático de eosinófilos, fator quimiotático de neutrófilos e hidrolases ácidas (arilsulfatase, betaglucoronidase, beta-hexosaminidase, as quais são responsáveis por degradação enzimática).

Os metabólitos derivados de lipídios gerados pela degranulação dos mastócitos compreendem as seguintes substâncias: prostaglandina  $D_2$  ( $PGD_2$ ) (propriedades de vasodilatação, inibição da agregação de plaquetas, vasopermeabilidade, contração de músculos lisos), leucotrienos  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$  (vasopermeabilidade, contração de músculos lisos e secreção mucosa) e  $LTB_4$  (vasopermeabilidade, quimiotaxia, aderência, ativação e degranulação dos neutrófilos), fator ativador de plaquetas (vasopermeabilidade, contração de músculos lisos, secreção mucosa, agregação de plaquetas, quimiotaxia e ativação de neutrófilos e eosinófilos), tromboxano  $A_2$  (contração de músculos lisos, agregação de plaquetas), metabólitos oxigênio (citotoxicidade celular) e adenosina (vasopermeabilidade, contração de músculos lisos). É provável que a histamina seja a principal mediadora, uma vez que apresenta maiores concentrações teciduais após a degranulação.

A sucessão de mediadores secretados pelos mastócitos ativados inicia uma *resposta imediata* na urticária, e pode ser capaz de desencadear estado mais persistente de inflamação, que, segundo Schwartz (1991), é denominado *resposta de fase tardia* da urticária (Figura 17.3).

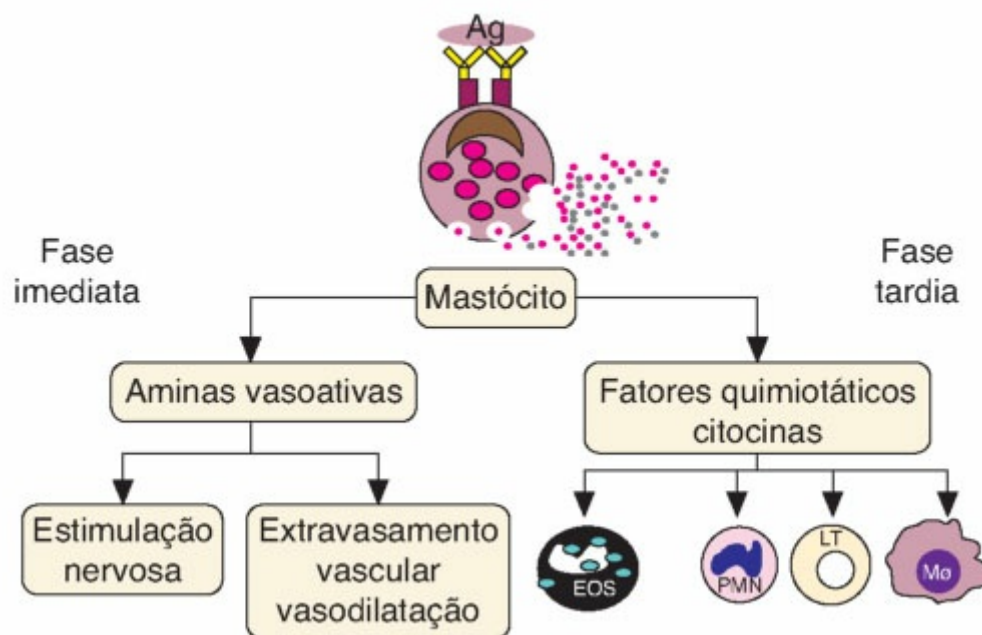


Figura 17.3 A hipersensibilidade imediata apresenta a fase imediata (duração de até 4 h) de liberação mastocitária, em que os principais mediadores envolvidos são os pré-formados (histamina, triptase), os quais estimulam as terminações nervosas que liberam neuropeptídios (substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e outros) que promovem vasodilatação e extravasamento capilar; e a fase tardia (início 4 a 6 h e duração até 24 h), com a liberação dos mediadores neoformados (prostaglandinas e leucotrienos) e

citocinas que ativam elementos celulares (como eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos), os quais são responsáveis pela persistência mais duradoura das lesões urticadas.

Os eosinófilos constituem células associadas às doenças alérgicas dependentes de mastócitos, embora possam ser encontrados em alguns poucos subtipos de lesões urticariformes nos exames de histopatologia de rotina.

## ■ Autoimunidade na urticária

A urticária crônica idiopática constitui cerca de 70% das urticárias crônicas, sendo que 25 a 50% destas demonstram autoanticorpos liberadores de histamina direcionados contra os receptores  $\epsilon$ RI $\alpha$  ou, menos frequentemente, a IgE, ou ainda ambos (Figura 17.4). A existência desses autoanticorpos caracteriza a denominada urticária crônica autoimune. Esses autoanticorpos são do isótipo IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>. O diagnóstico clínico da urticária autoimune (anticorpos anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  ou anti-IgE) é inferido pelo teste cutâneo do soro autólogo, que é realizado por coleta de sangue do paciente, durante episódio de urticária, com separação do soro por centrifugação. Em seguida, injeta-se por via intradérmica, na pele clinicamente não envolvida pela urticária, um volume de 0,05 mL do soro; a reação na pele inoculada é submetida à leitura após 30 min. A formação de uma urtica com um diâmetro de pelo menos 1,5 mm maior que o edema provocado pela injeção de solução salina estéril, usada como controle, é considerada como teste positivo (grau de recomendação B).

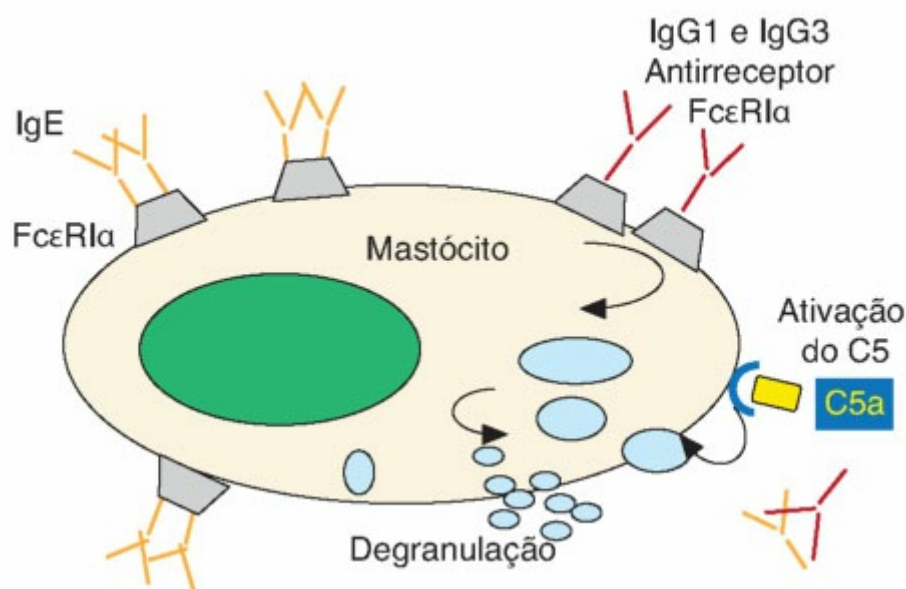


Figura 17.4 Urticárias autoimunes. Postula-se a existência de um subgrupo de pacientes com urticária crônica, no qual há anticorpos da classe IgG secretados em resposta a três possíveis antígenos: (1) à fração  $\alpha$  do receptor de alta afinidade da IgE (Fc $\epsilon$ RI), (2) à própria IgE e (3) ao complexo formado pela IgG anti-IgE. Esses autoanticorpos são da subclasse IgG1 e IgG3, os quais fixam complemento, intensificando mais ainda a degranulação mastocitária. Adaptada de Greaves MW (2000).

## ■ Participação do *Helicobacter pylori* e outras infecções



## **bacterianas**

Hizal *et al.* (2000) demonstraram positividade no teste cutâneo do soro autólogo e altos níveis de anticorpos IgG anti-*Helicobacter pylori* nos pacientes com urticária crônica, concluindo que a relação entre autoimunidade e infecção pelo *Helicobacter pylori* merece mais estudos. O Consenso Francês sobre Urticária (2003) sugere a ausência de relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e o curso da urticária crônica, recomendando a pesquisa da bactéria apenas quando houver sintomas digestivos (grau de recomendação B). Neste mesmo consenso não se encontraram evidências da associação de infecções bacterianas ocultas (infecções dentárias ou sinusais, por exemplo) e urticária crônica.

### **▪ Autoimunidade à tireoide**

Demonstrou-se que em até 20% dos pacientes com urticária crônica refratária ao tratamento podem ser encontrados títulos elevados de anticorpos antitireoide (antiperoxidase e antitireoglobulina), enquanto, na população geral, espera-se encontrá-los em apenas cerca de 3 a 4% dos indivíduos saudáveis. O encontro de autoanticorpos antitireoide e anticorpos anti-FcεRIα, simultaneamente, em alguns pacientes com urticária crônica parece indicar a existência de um estado de doença secundário a um processo autoimune e/ou uma ruptura na regulação imune. Esta ideia é reforçada por Rottem, que não correlacionou a direta participação dos autoanticorpos contra a tireoide na etiopatogenia da urticária crônica, postulando que provavelmente estariam relacionados paralelamente, como eventos autoimunes (grau de recomendação C).

### **▪ Urticária de contato ao látex**

A alergia ao látex da borracha natural afeta pessoas expostas rotineiramente aos produtos feitos com borracha natural, que são obtidos da árvore *Hevea brasiliensis*. Os grupos de maior risco são os profissionais da área de saúde, trabalhadores da indústria da borracha e pessoas submetidas a múltiplos procedimentos cirúrgicos, tais como os portadores de espinha bífida.

A alergia ao látex da borracha consiste em uma reação do tipo I de Gell e Coombs, mediada pela IgE, a qual pode levar à anafilaxia e à morte. As reações ao látex da borracha ocorrem como síndrome da urticária de contato, tipicamente dentro de 1 h após a exposição a essa substância.

As manifestações clínicas dependem da via de exposição: via cutânea (urticária, dermatite e prurido), transportada pelo ar (rinite, conjuntivite, asma) e via mucosa (anafilaxia, taquicardia, angioedema, náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão).

A alergia ao látex é considerada um problema de saúde em países industrializados. O látex causa, pelo menos, 10% de todas as reações anafiláticas intraoperatórias. Anafilaxia tem sido relatada após o contato com bicos de mamadeiras, chupetas, vibradores vaginais, cateteres de Foley, preservativos de látex, bexigas, elásticos odontológicos, tubos endotraqueais, adesivos de eletrocardiógrafos, balões infláveis e alimentos preparados com luvas de borracha.

É oportuno lembrar que o látex causa, menos frequentemente, dermatite de contato imunológica e por irritante primário. O eczema de contacto que pode ocorrer é provocado, com maior frequência, pelos aditivos empregados na fabricação da borracha do que pelos diversos alergênicos que compõem o látex.

As reações ao látex provavelmente obedecem à sequência típica de eventos observados em outras reações imediatas. Após a exposição ao látex da borracha natural (LBN), ocorre a sensibilização a uma das diversas proteínas que compõem o látex. O antígeno induz os plasmócitos a produzirem anticorpos IgE ou IgG<sub>4</sub> específicos ao LBN, que se ligam aos receptores de superfície de alta afinidade nos mastócitos. Após uma reexposição, a elicitação de uma resposta alérgica ocorre quando esses anticorpos são ligados ao antígeno do LBN. Mediadores, tais como a histamina e metabólitos do ácido araquidônico, são liberados de maneira imediata por mastócitos, determinando aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e broncoconstrição, expressos clinicamente como urticária, hipotensão e asma.

Os profissionais de saúde sensibilizados ao látex se beneficiam de luvas à base de elastômero, que são capazes de protegê-los do sangue adequadamente, porém são bem mais caras. Já as luvas de vinil não são tão caras e servem quando forradas por algodão para uso doméstico. Para a realização de exames de mucosas, luvas duplas de vinil proporcionam proteção adequada.

## ▪ **Outros possíveis mecanismos etiopatogênicos**

Tharp *et al.* (1984) sugeriram que a gastrina, um resíduo de peptídeo de 17 aminoácidos, liberada pelas células G do antro gástrico e duodeno proximal imediatamente após a alimentação, poderia estar envolvida nas reações anafiláticas e nas urticárias relatadas após a ingestão de determinados alimentos. Corrobora esta teoria a observação de que uma correlação direta entre os sintomas clínicos com a detecção de IgE específica a um antígeno não é sempre possível nos casos suspeitos de alergia alimentar. Esses autores demonstraram que a injeção intradérmica de gastrina ou pentagastrina provocou a liberação de mediadores dos mastócitos da pele. Sabe-se que a ingestão de proteínas provoca uma secreção significativamente maior da gastrina, em comparação com carboidratos e lipídios. Especularam ainda que síndromes pós-prandiais de hipersensibilidade imediata-símile, tais como a anafilaxia induzida pelo exercício apenas após a alimentação, a hipotensão pós-prandial nos idosos e a urticária inexplicada após a alimentação poderiam ter como substrato a atuação da gastrina, influenciando a expressão clínica da liberação dos mediadores dos mastócitos nesses pacientes (grau de recomendação C).

Nas urticárias recorrentes e crônicas postula-se que possa estar envolvida uma intolerância à histamina, determinada por uma sobrecarga de histamina contida na dieta e/ou metabolismo anormal da histamina (deficiência da diamino-oxidase). Esta é a principal enzima envolvida na degradação da histamina, com uma atividade predominante na mucosa intestinal. O álcool e alguns medicamentos, como imipeném, dobutamina, pancurônio, pentamidina, verapamil, isoniazida,

ácido clavulânico, di-hidralazina, cloroquina, acetilcisteína, metoclopramida e cefuroxima, podem diminuir a atividade dessa enzima e determinar maior sensibilidade a alimentos ricos em histamina ou alimentos geradores de histamina, como peixes (atum, sardinha, anchova), queijos (parmesão, emental, gouda), salame, linguiça, certos vegetais (tomate), vinhos e cervejas. Diversos experimentos têm demonstrado uma deficiência da diamino-oxidase nos enterócitos dos pacientes com urticária crônica ou recorrente (grau de recomendação C).

O mecanismo de associação entre as infecções dentárias e a urticária crônica permanece indefinido. Há relatos de que exacerbações transitórias da urticária ocorreram com febre alta, após tratamento dentário, sugerindo que a bacteriemia e/ou toxemia decorrente do tratamento odontológico resultaria na indução da urticária, tanto por via imune como por mecanismos não imunes. A liberação da histamina pelos mastócitos, através dos lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas da flora bucal, como exemplo a *Veilonella* sp., poderia ser relevante como fator patogênico na urticária nos pacientes com infecção odontogênica ou sinusal, além de essas anafilotoxinas terem um possível efeito vasodilatador agudo direto determinando exacerbações da urticária (grau de recomendação C).

Em 2001, Kozel *et al.* avaliaram 220 adultos com urticária. Destes, 72 (33,2%) apresentavam urticária física; 24 (10,9%), associação de urticária física e crônica idiopática; 78 (36%), urticária crônica idiopática; 20 (9,0%), urticária decorrente de medicamentos; 15 (6,8%), urticária por alimentos; 4 (1,8%) urticária por infecções; 3 (1,4%), urticária devido a doenças internas; e 2 (0,9%), urticária de contato. Uma causa pôde ser identificada em 53,1% dos pacientes. Após 1 ano, 35% dos pacientes estavam curados, e, neste período, os sintomas diminuíram em 28,9%. Remissão espontânea ocorreu em 47,4% dos pacientes nos quais não se identificou causa para a doença, e em apenas 16,4% daqueles com urticária física, os quais, nesse estudo, apresentaram o pior prognóstico em relação à duração da doença: 84% tinham sintomas após 1 ano.

## ► **Histopatologia**

O exame histopatológico da urtica clássica demonstra edema da epiderme e da derme superficial e média, com dilatação das vênulas pós-capilares e vasos linfáticos da derme superficial. No angioedema, alterações similares ocorrem na derme profunda e no subcutâneo. Dependendo da duração da urtica, há um infiltrado inflamatório misto perivascular de intensidade variável, constituído por neutrófilos e/ou eosinófilos, macrófagos e linfócitos do tipo T auxiliares. Na urticária de pressão tardia o infiltrado localiza-se preferencialmente na derme média e na profunda.

## ► **Tipos de urticária**

## ■ Urticária aguda

As lesões são placas eritematoedematosas grandes, pruriginosas, de início súbito e duração efêmera, acompanhadas, com frequência, de fenômenos gerais. O episódio de urticária aguda pode persistir por horas a dias. Não é difícil encontrar o fator desencadeante, sendo frequentemente relacionado com as causas listadas no Quadro 17.6. Em geral, não requer investigação, a não ser a sugerida pelos dados da anamnese. As reações mediadas pela IgE a alérgenos ambientais (tais como o látex, castanhas ou peixe), quando causas da urticária aguda ou de contato, podem ser investigadas pelo teste cutâneo de leitura imediata (*prick test*) ou então pelo RAST (*radioallergosorbent test*) no sangue. Deve-se ressaltar que, para ser valorizado, o resultado de ambos deve ser correlacionado com o contexto clínico.

### Quadro 17.6

#### Causas da urticária aguda.

Origem idiopática

Alimentos: frutas (p. ex., morango), frutos do mar, castanhas, condimentos, chá, chocolate e produtos de laticínios

Medicamentos: antibióticos (p. ex., penicilinas e sulfonamidas), ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais, morfina e codeína

Hemoderivados

Radiocontrastes

Infecções virais e doenças febris

Picadas de abelha e vespa

## ■ Urticária crônica comum

A urticária é considerada crônica quando persiste por mais de 6 semanas. Cerca de 30% dos pacientes com urticária apresentam a forma crônica. De evolução recorrente, pode prolongar-se até mesmo por anos; há tendência a cura espontânea. Raramente, apesar de investigação adequada, a etiologia é encontrada. Em geral, acomete mulheres adultas; seu tratamento é difícil e apenas sintomático. Segundo o *guideline* da British Association of Dermatologists de 2001, não se recomendam investigações para a maioria dos doentes com urticária crônica leve que responda ao uso de anti-histamínicos. Para casos mais graves e que não obtêm melhora com tratamento convencional, um guia útil de investigação consiste em solicitar um hemograma completo (o que auxilia na detecção de neoplasias hematológicas ou eosinofilia indicativa de infecções helmínticas intestinais), velocidade de hemossedimentação (normal na urticária crônica idiopática e geralmente elevada na *urticária vasculite* e na *síndrome de Schnitzler*). A pesquisa de autoanticorpos da tireoide e testes da função tireoidiana pode ser indicada na suspeita de doença dessa glândula (Quadro 17.7). Não há atualmente um teste laboratorial padronizado que avalie a existência dos autoanticorpos liberadores de histamina; porém, em centros de referência o teste intradérmico com o soro autólogo oferece uma razoável sensibilidade e especificidade.

### Quadro 17.7

#### Investigação das urticárias.

Tipo	HMG	VHS	Anticorpos tireoidianos/TSH	C4	AP	Provocação
Urticária aguda e episódica	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urticária crônica	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Urticária física	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Angioedema sem urticas	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Urticária contato	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Urticária vasculite	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)

HMG = hemograma; VHS = velocidade de hemossedimentação; TSH = hormônio estimulante da tireoide; AP = exame anatomopatológico; (-) = sem indicação do exame/teste; (+) = indica-se a execução do exame/teste. Adaptado de Grattan C et al. (2001).

A urticária crônica ou a urticária vasculite pode ser associada a várias doenças imunes sistêmicas ou síndromes raras, além de doenças autoimunes do tecido conjuntivo (Quadro 17.8).

### Quadro 17.8

Urticária crônica e lesões urticariformes como manifestação cutânea de doenças sistêmicas e síndromes raras.

#### Doenças genéticas

Síndrome de Muckle-Wells (OMIM\* 191900)

Síndrome familiar autoimune ao frio (OMIM 120100)

Febre familiar do Mediterrâneo (OMIM 249100)

Síndrome hiper-IgD (OMIM 251170)

Síndrome infantil crônica neurológica, cutânea e articular – CINCA (*chronic, infantile, neurologic, cutaneous, and articular syndrome*) ou doença inflamatória multissistêmica de início neonatal – NOMID (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*)

Síndrome de Prier e Gricelli (OMIM 251170)

#### Doenças imunes

Lúpus eritematoso sistêmico

Síndrome de Sjögren

Dermatomiosite

Doença mista do tecido conjuntivo (síndrome de Sharp)

Artrite reumatoide juvenil (doença de Still)

Síndrome de Cogan

#### Doença do soro

Crioglobulinemia (como precursora da púrpura palpável)

Presença de autoanticorpos contra a tireoide

Policondrite recorrente

#### Vasculites

Granulomatose de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

Arterite de Takayasu

## Doenças hematológicas

Hemoglobinúria paroxística

Policitemia vera (doença de Vaquez)

Síndrome hipereosinofílica

Angioedema episódico com eosinofilia

Síndrome de Schnitzler

## ■ Urticárias físicas

As urticárias físicas formam um grupo heterogêneo de doenças devido à ampla variabilidade de estímulos desencadeantes ou formas clínicas variáveis, bem como sua associação a outros tipos de urticária. Isso sugere que nas formas tradicionais participam mecanismos não específicos, como menor limiar de ativação mastocitária ou maior reatividade das células-alvo. Isso tem sido observado em pacientes com dermatografismo, que também podem sofrer de hiper-reatividade brônquica à histamina ou metacolina. Por outro lado, mecanismos mais específicos podem ser relevantes na urticária solar e na por calor. Contudo, muitos questionamentos em relação aos mecanismos patogênicos das urticárias físicas permanecem não elucidados.

A seguir, é apresentada de maneira resumida a padronização internacional para investigação das urticárias físicas.

### ***Dermografismo sintomático imediato (urticária factícia)***

Aplicação de uma pressão de menos de  $36 \text{ g/mm}^2$ . O teste é realizado no dorso, com um instrumento denominado dermatômetro ou objeto de ponta romba (Figura 17.5).



Figura 17.5 Dermografismo.

## ***Urticária de contato ao frio adquirida***

Aplicação de cubo de gelo envolvido em saco plástico sobre a pele por um período de 5 min. A resposta ocorre dentro de 10 min. Caso o teste do cubo do gelo seja negativo, pode-se imergir o braço em água fria (5 a 10°C) por 10 min.

## ***Urticária ao frio reflexa***

Apenas a exposição do corpo ao frio induz a urtica, sendo o teste do cubo do gelo negativo. As urticas podem ser provocadas pelo resfriamento do corpo em uma sala a 4°C, por 30 min.

A *urticária ao frio* (UF) é uma entidade clínica distinta caracterizada por eritema, prurido e urticas na pele exposta ao frio. As lesões podem ser exclusivamente limitadas à área de contato com o frio ou podem ser generalizadas, com maior risco de sintomas sistêmicos, tais como cefaleia, calafrios, taquicardia e diarreia. As mucosas orais podem ser envolvidas. Diferentes manifestações clínicas da UF têm sido descritas, incluindo o dermatografismo induzido pelo frio, UF localizada, UF perifolicular, UF colinérgica, UF tardia familiar autossômica dominante. A UF tardia tem uma latência de 3 a 24 h após a exposição ao frio e dura em torno de 24 h.

Na UF familiar sistêmica há uma erupção maculopapulosa diferente da urticária clássica, e pode ser desencadeada por ventos frios. O diagnóstico pode ser estabelecido pelo teste do cubo do gelo ou água fria (15 min, 8°C). Por sua vez, a UF pode preceder a presença de crioglobulinas ou mieloma múltiplo por vários anos e desaparecer com a redução das crioglobulinas. A UF tem sido descrita em associação a mononucleose infecciosa, hepatite, sarampo, HIV, borreliose, sífilis e infecções bacterianas. Exames subsidiários indicados incluem hemograma, reações sorológicas para sífilis, hepatite, HIV, vírus de Epstein-Barr, pesquisa de crioglobulinas, aglutininas ao frio e criofibrinogênio.

## ***Urticária de pressão tardia***

Pode ser testada aplicando-se perpendicularmente sobre o dorso ou a coxa do paciente uma roda de 1,5 cm de diâmetro, com peso de 2,5 a 4,5 kg, por 20 ou 15 min, respectivamente. Se surgir urtica na área testada em até 6 h, o teste é considerado positivo.

## ***Urticária solar***

Pode ser testada por meio de provocação com luz solar natural, luz monocromática ou ainda simulador solar artificial, por um período de 10 min, quando se espera o surgimento de urticas.

## ***Urticária aquagênica***

Aplica-se água através de uma gaze embebida em água a 37°C, por 20 min, ou banha-se o paciente em água na temperatura corporal.

## ***Urticária de contato ao calor adquirida***

Aplica-se um frasco contendo água aquecida a 38°C a 50°C por 1 a 5 min. As urticas surgem em

minutos no local da aplicação.

## **Angioedema vibratório**

Aplicação de um estímulo vibratório (de preferência um vibrador de vórtex laboratorial) sobre o antebraço do doente por 15 min. Surgem urticas no local da aplicação dentro de 10 min após o teste.

## **Urticária colinérgica**

Submete-se o paciente a exercício físico (p. ex., corrida) até provocar sudorese para produzir aumento da temperatura, ou então, à imersão parcial do corpo em água aquecida a 42°C por 10 min. O teste provoca rápido aparecimento de urticas. Caracteristicamente surge grande eritema que pode ser encimado por pequenas pápulas; tem duração efêmera de cerca de 30 min. Dermografismo caracteristicamente acompanha o quadro. Caso o teste seja negativo deve ser repetido em outro dia, para confirmação.

### **▪ Urticária de contato**

É a que ocorre em consequência do contato com determinada substância específica (plantas, pelo de animais, leite, trigo etc.). Aparece poucos minutos após o contato e desaparece no período de 1 a 4 h. Em geral, ocorre sob uma forma localizada na área do contato, iniciando-se dentro de minutos a 1 h após a exposição ao agente causal. As reações, na maioria dos casos, são de intensidade leve. As preparações alimentares, especialmente proteicas, ou o uso de luvas de látex constituem causas comuns da urticária de contato nas mãos. A urticária de contato pode ocorrer tanto por mecanismos não imunes como imunes. As reações não imunes podem surgir *de novo* após a manipulação de substâncias como o persulfato de amônio (soluções utilizadas para realizar permanente nos cabelos), aldeído cinâmico e ácido benzoico (encontrado em cosméticos e alimentos), embora muitas outras substâncias possam causar essas reações. Geralmente acomete adolescentes, e suas lesões são mais efêmeras do que as dos outros tipos de urticária. Em muitos casos se obtém transferência passiva através de uma IgE (ver item *Urticária de contato ao látex*, anteriormente).

### **▪ Urticária vasculite/vasculite urticariforme**

Abordada no Capítulo 35, já que o processo patogênico é primariamente o de uma vasculite leucocitoclásica.

## **▶ Reações adversas a medicamentos e urticária**

A antigenicidade de determinada substância depende de fatores inerentes a ela e de fatores específicos do paciente, incluindo dose, duração do uso, número de exposições, via de administração, propriedades químicas do fármaco, bem como idade, sexo, diátese atópica e polimorfismos genéticos específicos do paciente em questão. As substâncias mais frequentemente



responsáveis por episódios de urticária e/ou angioedema são os agentes antimicrobianos (particularmente a penicilina e seus derivados e sulfonamidas), fármacos anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e analgésicos (ácido acetilsalicílico, dipirona e opiáceos), inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA), produtos hemoderivados ou substitutos do sangue. Menos frequentemente, a urticária e/ou angioedema podem ser precipitados por relaxantes musculares e anestésicos, sedativos e hipnóticos, substâncias antiepilépticas, anticoncepcionais hormonais, anticorpos monoclonais e mesmo, raramente, agentes anti-histamínicos. Recentemente, alguns casos relacionados com agentes da denominada terapia biológica, em especial omalizumabe, foram descritos.

A urticária ou angioedema induzidos por fármacos são bons exemplos de urticárias não imunes. Menos de 10% dos pacientes com reações urticariformes após exposição medicamentosa são verdadeiramente alérgicos (têm IgE específica ligada aos mastócitos e basófilos). A urticária quase nunca é um sintoma isolado nesses pacientes, que frequentemente desenvolvem sintomas sistêmicos de anafilaxia. De modo oposto, mais de 90% dos doentes com urticária após exposição medicamentosa apresentam-se unicamente com urticária, sem sinais de anafilaxia, e não têm IgE específica à substância, sendo na verdade *intolerantes ao medicamento*, e não têm alergia verdadeira. Nesse contexto de intolerância medicamentosa a substância até pode ser reintroduzida e geralmente é bem tolerada. Esses pacientes intolerantes a medicamento têm frequentemente um histórico de urticária crônica ou urticária “idiopática”, sugerindo que sejam mais propensos à ativação mastocitária por substâncias químicas com propriedades tóxicas (xenobióticos).

Estima-se que os AINH, incluindo o ácido acetilsalicílico (AAS), agravem a urticária crônica comum em cerca de 20 a 30% dos casos durante a fase de atividade da doença, mas provavelmente não o fazem durante a sua remissão. Isso possivelmente ocorre devido à inibição da prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), a qual inibe a degranulação mastocitária por via imune ou a produção dos cisteinil leucotrienos, que causam diretamente aumento da vasopermeabilidade. Evidências recentes indicam que inibidores da ciclo-oxigenase tipo 2 (inibidores da COX-2), como rofecoxibe e celecoxibe, parecem ser bem tolerados em pacientes com conhecida resposta adversa tipo urticária ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não hormonais. O AAS e outros AINH são também causa comum de urticária aguda e reações anafilactoides. O mecanismo desses eventos não se encontra esclarecido, mas parece não envolver a IgE. O AAS pode ser um cofator, juntamente com o alimento e o exercício, na *anafilaxia induzida por alimento e exercício*.

## ► Angioedema

É um quadro que se caracteriza pelo edema, em geral volumoso, que acomete primordialmente a hipoderme. São pontos de eleição lábios, língua, pálpebras e genitália; localização grave é a laringe (asfixia). As lesões aparecem abruptamente e desaparecem em horas, podendo, entretanto,

durar dias. Em geral, não há prurido. Acompanha cerca de 50% dos casos de urticária crônica idiopática. Quando isso é observado, o prognóstico é pior: 75% dos casos apresentam episódios recorrentes por mais de 5 anos. A abordagem para os pacientes com angioedema pode ser similar à de pessoas com urticária. Entretanto, várias possibilidades diagnósticas podem estar envolvidas, e devem ser lembradas: por exemplo, no angioedema hereditário, causado pela deficiência do inibidor da C<sub>1</sub>-esterase, o uso de esteroides anabólicos é efetivo. A Figura 17.6 demonstra um algoritmo de procedimento na investigação do angioedema.

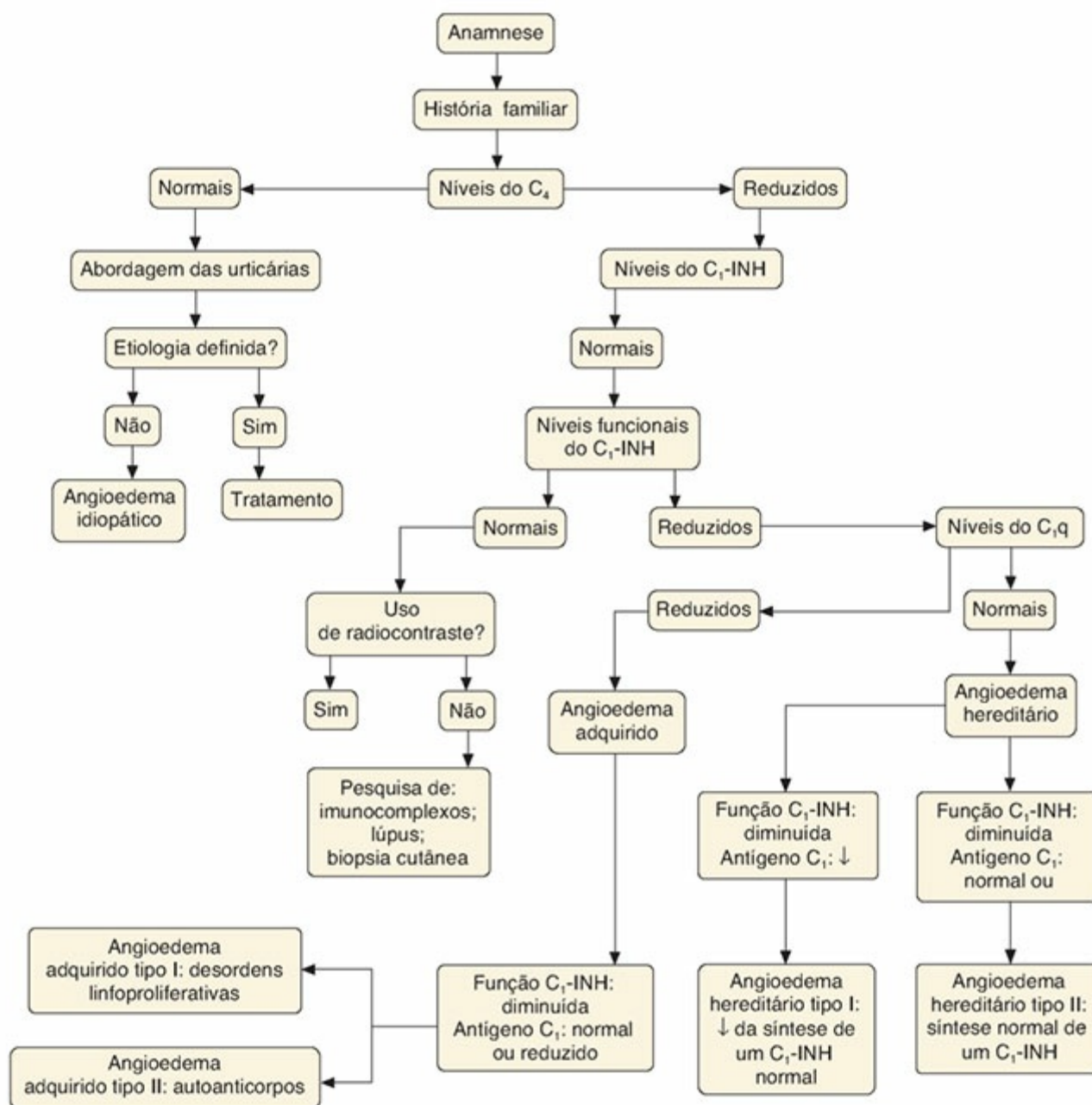


Figura 17.6 Algoritmo de investigação do angioedema. Adaptada de Cooper KD (1991) e Markovic SN et al. (2000).

O primeiro passo consiste em uma anamnese cuidadosa sobre a existência de história familiar da afecção e exame físico minucioso. Se os níveis do quarto componente do complemento (C<sub>4</sub>) são normais, pode-se proceder à mesma investigação orientada para as urticárias. Caso os níveis do C<sub>4</sub> sejam diminuídos, deve-se proceder à dosagem da proteína inibidora da C<sub>1</sub> esterase (C<sub>1</sub>-INH).

Se a quantidade da proteína é normal e ainda os níveis de  $C_4$  são baixos, um teste funcional do inibidor da  $C_1$  esterase deve ser obtido, uma vez que um subgrupo de pacientes com angioedema hereditário produz quantidades normais do  $C_1$ -INH, porém com função alterada. Caso um resultado normal seja novamente obtido, conclui-se que o paciente não apresenta angioedema hereditário.

Níveis diminuídos do  $C_2$  ou  $C_4$  conjuntamente com níveis normais do  $C_1$ -INH podem resultar da exposição a contrastes radiológicos, bem como de síndromes com formação de imunocomplexos. Caso os resultados das provas funcionais ou da dosagem do  $C_1$ -INH resultem em valores reduzidos, os níveis séricos do  $C_1q$  devem ser medidos, para se distinguir o angioedema hereditário, mais facilmente tratável, da associação rara do angioedema adquirido com neoplasias, tais como linfomas de células B.

Um nível reduzido do  $C_1q$  pode derivar de uma síndrome paraneoplásica que consome o  $C_1q$  e assim depleta secundariamente o  $C_1$ -INH. Assim, níveis baixos do  $C_1q$  devem conduzir a uma investigação de neoplasia interna. Além dessa condição, McDuffie descreveu, em 1973, a síndrome da *urticária vasculite hipocomplementêmica*, na qual há anticorpos (precipitinas) dirigidos contra o  $C_1q$ , com ou sem diminuição dos níveis do primeiro componente do complemento. Esses anticorpos são dirigidos contra a porção colágeno-símile do  $C_1q$  e são encontrados em 100% dos portadores dessa síndrome. Os níveis do  $C_3$  e  $C_4$  podem variar do indetectável ao normal.

O diagnóstico de angioedema hereditário pode ser feito se o nível de  $C_1q$  for normal e os níveis de  $C_2$  e/ou  $C_4$  e do  $C_1$ -INH encontrarem-se reduzidos. Exceto pela idade de início e pela história familiar, o angioedema adquirido e a forma hereditária são duas síndromes clinicamente indistinguíveis. Este diagnóstico é fundamental, uma vez que constitui uma doença potencialmente fatal e responde bem ao tratamento com esteroides anabólicos como o danazol e o estanozolol.

Outra causa de angioedema adquirido ocorre entre 0,1 a 0,5% dos pacientes que usam inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA). A maior ocorrência de angioedema entre afro-americanos parece dever-se aos menores níveis de bradicinina endógena nesses indivíduos e conseqüente maior sensibilidade às elevações de bradicinina induzidas pelos inibidores da ECA. Nos pacientes em que o angioedema se deve ao inibidor da ECA deve-se retirá-lo e substituí-lo por terapia alternativa.

O angioedema pode representar uma das manifestações clínicas da anafilaxia, a qual pode ser graduada de acordo com os parâmetros descritos no Quadro 17.9.

<b>Quadro 17.9</b>	
Sinais e sintomas de gravidade da anafilaxia.	
<b>Grau</b>	<b>Sintomas e sinais</b>
Leve (pele)	Urticária, eritema generalizado ou angioedema
Moderado (achados sugerindo envolvimento respiratório, cardiovascular ou	Dispneia, estridor, sibilos, náuseas, vômitos, lipotimia, diaforese, desconforto torácico ou de laringe ou dor abdominal

Há três tipos de angioedema bem individualizados, abordados a seguir.

## ■ Angioedema adquirido

Pode ocorrer como entidade autônoma, habitualmente alérgica, ou associada a qualquer outro tipo de urticária, doenças do colágeno ou neoplasia interna, em especial linfomas. O angioedema alérgico é a apresentação mais frequente e é desencadeado por alimentos, medicamentos, picadas, calor/frio por serem capazes de provocar uma liberação de histamina, levando a urticária e/ou prurido.

## ■ Angioedema hereditário

É autossômico dominante e concorre para menos de 1% dos casos totais de angioedema. Cerca de 25% dos casos é decorrente de mutação espontânea; o gene que codifica a protease encontra-se no cromossomo 11. Aparece na infância e ocorre em surtos, na pele, porém, em determinadas ocasiões pode haver edema de glote que leva à asfixia e, conseqüentemente, torna-se uma ameaça à vida. O edema é não depressível, recorrente, episódico, autolimitado e, geralmente, dura de 12 a 72 h; não há eritema nem prurido. É assimétrico, único e não responde aos anti-histamínicos; podem ocorrer náuseas, vômitos, cólicas, urgência urinária e outras manifestações. O estresse e o trauma são em muitas vezes fatores desencadeantes. Deve-se a uma redução da atividade funcional do inibidor do primeiro componente (inibidor da C<sub>1</sub>-esterase que é uma protease) do sistema complemento.

O angioedema hereditário (AEH) é subdividido em: *tipo I*, que corresponde a mais de 80% de todos os casos e que se caracteriza por redução na produção da C<sub>1</sub>-esterase (quantitativo); *tipo II* que compreende cerca de 20% dos casos de AH e em que o nível da enzima está normal ou mesmo elevado, mas esta não é funcionante (qualitativo); *tipo III*, que foi recentemente descrito e tem natureza familiar, predominando em mulheres. Não há defeito quantitativo ou qualitativo na enzima, mas, sim, em uma expressão exagerada do gene do fator XII que leva a uma produção exagerada de bradicinina.

## ■ Angioedema por inibidores da enzima conversora da angiotensina

A incidência de angioedema entre os usuários de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) é de 0,1 a 0,5%, e em cerca de 20% pode ser grave, o que tende ocorrer nos IECA de metabolização lenta como enalapril e lisinopril. Cerca de 50% dos casos ocorrem na primeira semana de tratamento, embora possa surgir tardiamente; corresponde a cerca de 8% dos casos de todos os angioedemas.

A patogênese está relacionada com o acúmulo de bradicinina devido a sua degradação reduzida quando do uso de IECA. O inibidor da C<sub>1</sub>-esterase costuma ser normal.

Icatibanto é um decapeptídeo, um antagonista competitivo seletivo do receptor B<sub>2</sub> da bradicinina e por isso indicado no tratamento das crises do angioedema hereditário, assim como no induzido por IECA. É empregado na dose de 30 mg por via subcutânea, preferencialmente aplicado no abdome; raramente requer mais de uma dose nas crises agudas cujos resultados são muito bons.

Seu uso não é recomendável em pacientes com cardiopatia isquêmica nem em pacientes com acidente vascular cerebral recente. Entre os efeitos colaterais mais comuns podem ser mencionados náuseas, dor abdominal, astenia, aumento de CPK e enzimas hepáticas, cefaleia e reações cutâneas. No local frequentemente ocorrem eritema, edema, calor, dor e prurido.

Dadas as semelhanças clínicas das crises, pacientes que apresentam sintomas em decorrência de defeitos funcionais (não quantitativos) do inibidor de C<sub>1</sub>-esterase são também incluídos nesta nomenclatura como AEH tipo 2 e AEH tipo 3, respectivamente, e ainda o angiodema adquirido (Grumach, 2009). O diagnóstico diferencial baseia-se na existência de sinais e sintomas compatíveis e da investigação laboratorial, como mostrado no Quadro 17.10.

<b>Quadro 17.10</b>	Diagnóstico das formas de angioedema hereditário ou adquirido a partir da análise de proteínas do sistema complemento.			
	<b>AEH tipo I</b>	<b>AEH tipo II</b>	<b>AEH tipo III</b>	<b>AEA</b>
Inibidor de C <sub>1</sub> -esterase (C <sub>1</sub> -INH)	Baixo	Normal	Normal	Baixo
Níveis séricos de C <sub>2</sub> , C <sub>4</sub>	Baixos	Baixos	Normais	Baixos
Nível Sérico de C <sub>1q</sub>	Normal	Normal	Normal	Baixo

AEH = angioedema hereditário; AEA = angioedema adquirido.

As crises de AEH podem representar risco significativo para o paciente, especialmente nos casos com acometimento de vias respiratórias superiores. O edema observado nestes pacientes não responde a anti-histamínicos ou corticoides, o que dificulta o manejo das crises.

Assim, para tratamento das crises de angioedema hereditário pode-se utilizar a reposição de inibidor de C<sub>1</sub> (concentrado obtido a partir do plasma humano processado ou recombinante) ou ainda a intervenção sobre a via da bradicinina por intermédio do seu antagonista (ecalantide) ou do antagonista de seu receptor (icatibanto). Alguns inibidores de fibrinólise podem ser empregados nas crises de AEH (ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocaproico).

Nos episódios de angioedema, a profilaxia para realização de procedimentos cirúrgicos pode ser feita com a reposição de C<sub>1</sub>-INH. Para profilaxia de longo prazo, podem ser usados andrógenos atenuados (Grumach, 2009).

## ► Diagnóstico etiológico das urticárias

A história detalhada do paciente e o exame físico completo são fundamentais para o diagnóstico etiológico das urticárias. Exames laboratoriais e testes de provocação orientados pela anamnese e pelo exame físico complementam a investigação.

Os dados a serem inquiridos ao paciente devem incluir os seguintes itens:

- tempo do início da doença
- frequência e duração das lesões
- variação durante o dia/noite
- forma, tamanho e distribuição das lesões
- angioedema associado
- sintomas associados às lesões (prurido, queimação, dor)
- história familiar e pessoal de urticária e atopia
- história prévia ou concomitante de alergia, infecções, doenças internas ou outras causas possíveis
- indução por agentes físicos ou exercício
- alimentos relacionados com a urticária e hábitos alimentares
- exposição a inalantes
- uso de medicamentos (anti-inflamatórios não hormonais, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, imunizações, hormônios, laxantes, supositórios, colírios e instilações nasais e auriculares e medicamentos de medicina alternativa)
- tabagismo
- tipo de atividade profissional
- atividades recreativas
- ocorrência relacionada com fins de semana, férias ou viagens ao exterior
- implantes cirúrgicos
- reações a picadas de inseto
- relação com ciclo menstrual
- resposta à terapêutica
- estresse
- qualidade de vida em relação à urticária.

Os passos subsequentes dependem da natureza do subtipo de urticária e encontram-se resumidos na Figura 17.7. Diversos autores reiteram a recomendação contra o uso de protocolos gerais extensos e dispendiosos na investigação etiológica da urticária. Os exames subsidiários mais bem recomendados para os vários subtipos de urticária estão resumidos no Quadro 17.11. Exames adicionais devem ser reservados a pacientes selecionados. A alergia do tipo I de Gel & Coombs constitui uma causa rara de urticária crônica contínua, porém deve ser investigada na urticária crônica intermitente, enquanto as reações pseudoalérgicas a alimentos e aditivos alimentares podem ser relevantes na urticária crônica contínua (grau de recomendação B). A frequência das

doenças infecciosas varia entre os diferentes grupos de pacientes e em diferentes regiões do planeta. Como exemplo, as infecções pelos vírus da hepatite B e C são causas frequentes de urticária crônica no sudeste da Europa e incomuns no nordeste desse mesmo continente (grau de recomendação B). A necessidade de investigar infestações intestinais parece variar entre os diferentes grupos de pacientes de acordo com a endemicidade dessas doenças. Atualmente, o único teste disponível para inferir a presença de autoanticorpos contra o receptor da IgE é o teste cutâneo do soro autólogo.

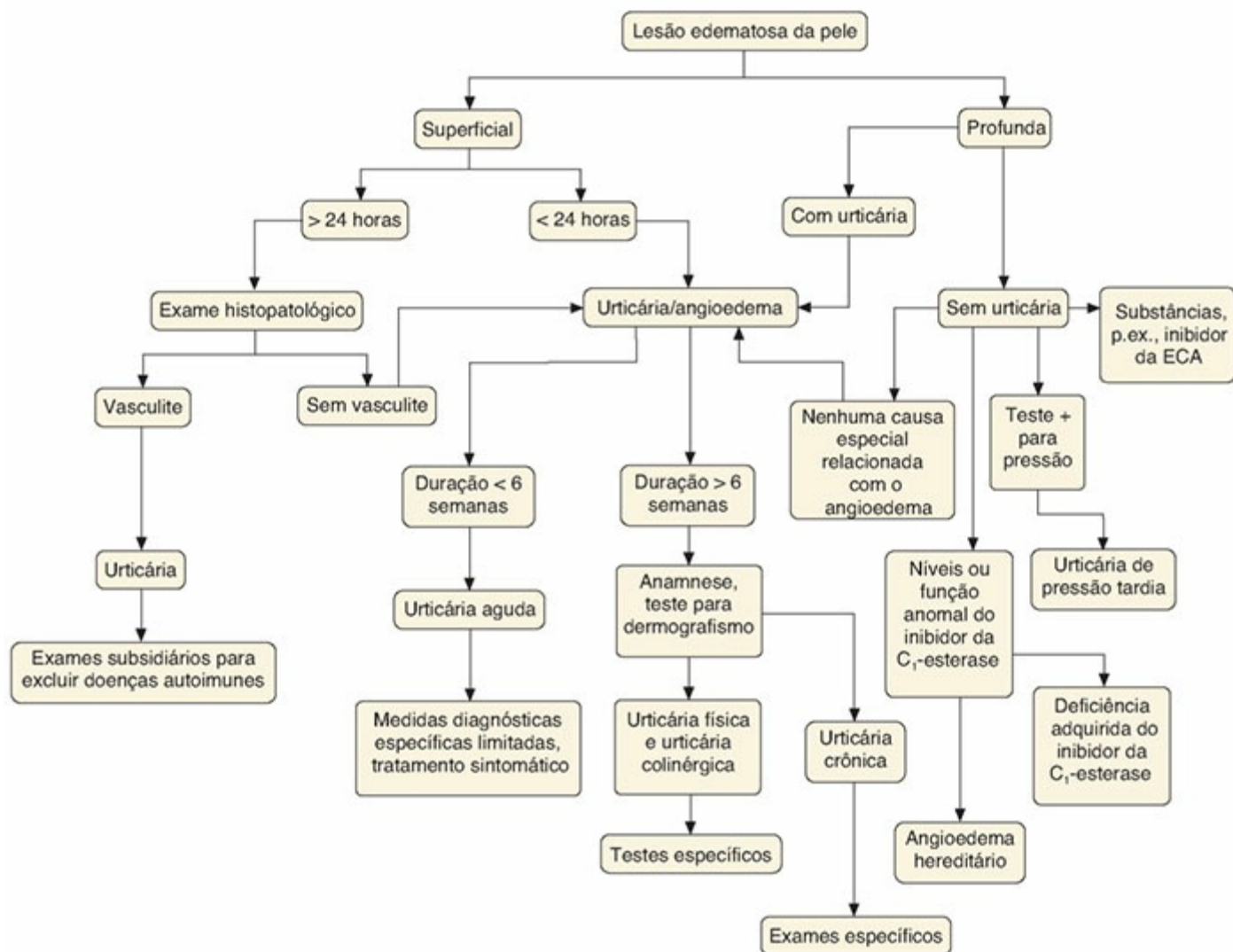


Figura 17.7 Etapas no diagnóstico das urticárias.

Quadro 17.11	
Avaliação diagnóstica dos tipos mais comuns de urticária.	
Tipo de urticária	Avaliação
<b>Urticária espontânea</b>	
Urticária aguda	Nenhum teste diagnóstico de rotina (a menos que fortemente sugerido pela história do doente)
Urticária crônica	Hemograma; VHS (elevada em doença sistêmica); avaliar omissão de fármacos suspeitos (p. ex., anti-inflamatórios não hormonais, inibidores da ECA); possivelmente: teste cutâneo do soro autólogo, teste para <i>Helicobacter pylori</i> e endoscopia digestiva alta se houver sintomas dispépticos, protoparasitológico seriado, hormônios tireoideanos e autoanticorpos contra a tireoide se houver história familiar de tireoidopatia, testes cutâneos e IgE específica se a história clínica indicar nexos causais; dieta livre de pseudoalergênicos por 3 semanas, se os hábitos alimentares indicarem ingestão relevante dessas substâncias

## Urticárias físicas

Dermografismo	Fatores desencadeantes: provas específicas físicas
Urticária de pressão tardia	–
Urticária de contato ao frio	Fatores desencadeantes: teste do cubo do gelo ou água fria, hemograma, VHS e crioglobulinas
Urticária de contato ao calor	–
Urticária solar	–
Urticária/angioedema vibratório	–

## Tipos especiais de urticária

Urticária colinérgica	Fator desencadeante: exercício ou banho de imersão de acordo com a história do paciente
Urticária aquagênica	
Urticária adrenérgica	–
Urticária de contato (alérgica ou pseudoalérgica)	–

## Outras

Urticária vasculite	Exame histopatológico de lesão cutânea, imunofluorescência direta, hemograma, VHS, FAN, complemento e urina tipo I
---------------------	--

VHS = velocidade de hemossedimentação; ECA = enzima conversora da angiotensina; FAN = fator antinuclear. Adaptado de Zuberbier T *et al.* (2001).

## ▶ Diagnóstico diferencial

### ■ Diagnóstico diferencial das urticárias

Embora identificar uma erupção cutânea como a urticária não seja difícil, algumas condições podem ser morfológicamente similares à urticária, de modo a causar confusão (Quadro 17.12).

#### Quadro 17.12

Diagnósticos diferenciais da urticária.

Prurigo estrófulo

Eritema polimorfo

Penfigoide bolhoso

Mastocitose

Vasculites e poliartrite

Lúpus eritematoso

Erupções morbiliformes a substância

### ■ Diagnóstico diferencial do angioedema

Casos típicos de angioedema são facilmente diagnosticados. O edema agudo dos tecidos profundos deve ser distinguido da anafilaxia e deve ser considerada a possibilidade de obstrução das vias respiratórias. Enquanto as lesões do angioedema duram tipicamente entre 48 e 96 h, as doenças que constituem diagnósticos diferenciais (Quadro 17.13) são mais duradouras.



Anafilaxia
Síndrome de Melkersson-Rosenthal
Erisipela
Celulite infecciosa
Dermatite de contato
Fotodermatite
Linfedema
Angiossarcoma

## ▶ Tratamento

A abordagem terapêutica das *urticárias agudas* é fundamentada no uso dos anti-histamínicos de segunda geração (não sedantes) como abordagem padrão. O uso dos anti-H<sub>1</sub> de segunda geração na urticária aguda constitui a única intervenção terapêutica que apresenta grau de recomendação B, em virtude de estudos controlados randomizados. Um tratamento alternativo àqueles que não respondem ao uso dos anti-H<sub>1</sub>, ou em que a apresentação da doença aguda é grave com angioedema associado, é o uso de corticosteroide oral (prednisolona) na dose de 50 mg/dia VO para adultos e 1 mg/kg/dia para crianças, por 3 dias. Poon e Reid (2004) revisaram a literatura sob o ponto de vista da melhor evidência científica do uso de corticosteroides na urticária aguda e concluíram que a adição da prednisolona ao tratamento anti-H<sub>1</sub> na urticária controla mais rapidamente os sintomas e propicia resolução mais rápida da doença (grau de recomendação B).

Se houver *angioedema com sinais de evolução para anafilaxia* (edema de laringe, edema de glote, broncospasmo, náuseas, vômitos, hipotensão arterial), deve-se administrar epinefrina (primeira medida terapêutica medicamentosa a ser adotada) em solução 1:1.000 (1 mg/mL) por via subcutânea ou, *de preferência*, intramuscular na coxa anterolateral (absorção mais rápida e níveis plasmáticos melhores que a injeção subcutânea ou intramuscular no braço): 0,2 a 0,5 mL em adultos a cada 5 min; 0,01 mg/kg (máximo de 0,3 mg de dose total) em crianças. A anafilaxia pode ser graduada conforme o Quadro 17.9. Dependendo da resposta à epinefrina, podem ser necessárias outras medidas como:

- elevar as extremidades inferiores, o que previne a hipotensão ortostática e auxilia o desvio da circulação da periferia para a cabeça, o coração e os rins
- manter da permeabilidade das vias respiratórias. Máscara facial unidirecional com entrada de oxigênio. A intubação endotraqueal ou cricotomia pode ser considerada por médicos adequadamente treinados
- administrar oxigênio em fluxo de 6 a 8 L/min
- estabelecer acesso venoso
- usar solução salina intravenosa para reposição de fluidos. Podem ser necessários grandes

volumes de cristaloides (1 a 2 L de solução salina fisiológica para adultos, que pode ser administrada em volume de 5 a 10 mL/kg nos primeiros 5 min; crianças podem receber cerca de 30 mL/kg na primeira hora.

Caso persista a hipotensão, pode ser necessário o uso de expansores (soluções coloides). Ainda considerar:

- infusão de epinefrina preparada, adicionando-se 1 mg (1 mL) de epinefrina diluída a 1:1.000 a 250 mL de solução glicosada a 5%, o que determina uma concentração de 4 µg/mL. A solução é infundida intravenosamente na taxa de 1 a 4 µg/min (15 a 60 gotas por minuto com dispositivo de microgotas [60 microgotas por minuto = 1 mL = 60 mL/h]), aumentando até um máximo de 10 µg/min para adultos e adolescentes. Devido ao risco de arritmias potencialmente letais a epinefrina deveria apenas ser usada intravenosamente durante colapso cardiovascular ou em doentes profundamente hipotensos, que não responderam à infusão de volume e a várias doses da epinefrina injetadas por via intramuscular, e sempre sob monitoramento cardíaco
- considerar ranitidina, 1 mg/kg, a qual pode ser diluída em dextrose a 5% em um volume total de 20 mL e injetada intravenosamente em cerca de 5 min. Cimetidina (4 mg/kg) pode ser usada intravenosamente em adultos
- broncospasmo resistente à epinefrina: albuterol 2,5 a 5 mg em 3 mL de solução salina e repetir quando necessário
- hipotensão refratária à infusão de volume e injeções de epinefrina; usar dopamina 400 mg em 500 mL de soro glicosado a 5%, que pode ser administrado por via intravenosa de 2 a 20 µg/kg/min, com rígido controle hemodinâmico
- em caso de pacientes que utilizam betabloqueadores, o que pode complicar o tratamento: glucagon 1 a 5 mg (20 a 30 µg/kg [máximo de 1 mg]), por via intravenosa por cerca de 5 min seguido por uma infusão (5 a 15 µg/min)
- considerar o uso de glucocorticoides para pacientes com história de anafilaxia idiopática e asma e para os que experimentam anafilaxia grave e prolongada. Os glucocorticoides não atuam agudamente, porém podem prevenir anafilaxia recorrente ou protraída. Quando usados, devem ser administrados a cada 6 h em dose equivalente à metilprednisolona (1,0 a 2,0 mg/kg/dia). O uso oral de prednisona 0,5 mg/kg pode ser suficiente para situações menos críticas
- considerar transporte à unidade de terapia intensiva.

Nas *urticárias crônicas* o tratamento deve compreender as informações gerais dadas ao paciente (orientações) e a farmacoterapia. Várias intervenções farmacológicas e não farmacológicas são possíveis, contudo nenhuma é invariavelmente de sucesso. O tratamento deve ser individualizado às características do paciente.

## ► **Orientações gerais ao paciente**

Estas são as orientações gerais que devem ser transmitidas aos pacientes:

- remover a causa identificada
- explicar sobre a doença
- reduzir o estresse emocional, o sobreaquecimento do corpo e a ingestão alcoólica
- evitar o uso do ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não hormonais, codeína e morfina. Os analgésicos agravam a urticária crônica em 30% dos pacientes. Aqueles que utilizam ácido acetilsalicílico em baixa dose com finalidades antitrombóticas podem geralmente continuar o tratamento regular, embora esteja disponível alternativa ao ácido acetilsalicílico, tal como o clopidogrel
- pacientes com angioedema devem evitar o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da eca). O angioedema pode se apresentar vários meses após o início do tratamento
- dietas de exclusão (apenas se a anamnese sugerirnexo causal) e excluir, quando possível, aditivos alimentares como conservantes, salicilatos naturais e corantes, entre eles: metabissulfito de sódio, benzoato de sódio, glutamato monossódico, nitrato de sódio, tartrazina, eritrosina, ácido sórbico e hidroxianisol butilado. Em relação ao glutamato monossódico não se concluiu relação de causa em um estudo controlado em doentes com urticária crônica (grau de recomendação B). A alergia alimentar verdadeira é excepcional na urticária crônica, em contraste com a aguda, não havendo exames complementares específicos (grau de recomendação B).

## ▶ Tratamento medicamentoso

Ver Quadro 17.14.

Quadro 17.14		Passos para o tratamento farmacológico da urticária crônica.	
1+ passo	2+ passo	3+ passo	4+ passo
Tratamento anti-histamínico	Antileucotrieno	Corticosteroide	Medicamentos imunomoduladores
<p><b>1a linha</b></p> <p>Maximizar o bloqueio dos receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> com <i>agentes anti-histamínicos</i>, dependendo da gravidade dos sintomas da urticária:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doença leve: desloratadina 5 mg/dia <b>ou</b> fexofenadina 180 mg/dia <b>ou</b> cetirizina 10 mg/dia, como monoterapia</li> <li>doença moderada: desloratadina 5 mg <b>ou</b> fexofenadina 180 mg pela manhã e cetirizina 10 mg na hora do almoço ou antes de dormir</li> </ul>	<p><b>2a linha</b></p> <p>Adicionar montelucaste 10 mg/dia (antileucotrieno)</p> <p>Em caso de persistência dos sintomas com interferência na qualidade de vida, introduzir corticosteroide oral em regime de dias alternados: prednisolona 20 mg/dia ou equivalente. Após o controle desejado, reduzir a prednisolona em 2,5 a 5,0 mg por semana, até a retirada completa</p>	<p><b>3a linha</b></p> <p>Sendo a doença refratária ao uso de corticosteroide, ou suas doses muito elevadas para se obter controle da urticária, deve ser considerado o uso de medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores, especialmente quando comprovada a existência de urticária crônica autoimune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciclosporina por, no mínimo, 3 meses (4 mg/kg/dia durante 4 semanas, depois 3 mg/kg/dia durante 4</li> </ul>	

- doença grave:  
desloratadina 5 mg **ou**  
fexofenadina 180 mg pela  
manhã, associada à  
hidroxizina 25 mg, 3 a 4  
vezes/dia; se necessário,  
associar cimetidina 400  
mg **ou** ranitidina 150 mg 2  
vezes/dia. Pode-se, ainda,  
utilizar a doxepina 10 a 30  
mg/dia, porém não deve  
ser associada à cimetidina

- semanas e, finalmente, 2  
mg/kg/dia durante mais 6  
semanas, **ou**
- metotrexato 7,5 a 15 mg  
VO por semana, do  
mesmo modo que  
empregado na psoríase,  
**ou**
- imunoglobulina  
intravenosa na dose de 0,4  
g/kg por 5 dias, **ou**
- outros agentes:  
hidroxicloroquina,  
colchicina, dapsone,  
sulfassalazina **ou**  
nifedipino

VO = via oral.

## ■ Tratamento medicamentoso de primeira linha

Os anti-histamínicos orais são os medicamentos fundamentais no tratamento da urticária crônica, havendo resposta boa ou razoável em 44 a 91% dos casos, avaliando-se todos os tipos de urticária. Podem ser utilizados os anti-histamínicos de segunda geração não sedantes ou pouco sedantes como a cetirizina, fexofenadina, loratadina, mizolastina e, mais recentemente, levocetirizina, desloratadina e ebastina, todos por via oral (grau de recomendação A). Pode-se iniciar o tratamento com um desses medicamentos: cetirizina 10 mg/dia, fexofenadina 180 mg/dia, desloratadina 5 mg/dia, loratadina 10 mg/dia, ou epinastina 20 mg/dia. Apresentam eficácia similar. Contudo, devido à ausência de metabolismo hepático, a fexofenadina e a desloratadina são indicadas nos hepatopatas.

Caso a resposta não seja satisfatória com os anti-H<sub>1</sub> não sedantes, pode-se introduzir um anti-H<sub>1</sub> clássico à noite, em virtude de suas propriedades mais sedativas, sendo preferida a hidroxizina 25 mg antes de dormir; quando há angioedema associado optamos também pelo uso do anti-H<sub>1</sub> clássico, particularmente a hidroxizina, 25 mg a 100 mg/dia por via oral, fracionando-se 25 mg a cada 6 ou 8 h. São ainda opções a clemastina, a dexclorfeniramina e a cipro-heptadina. Podemos utilizar a doxepina, antidepressivo tricíclico, com potente efeito anti-histamínico (não deve ser associada à cimetidina).

O uso dos anti-histamínicos de primeira geração na gestação deve ser restrito. A clorfeniramina e a difenidramina são considerados medicamentos de categoria B pela FDA (medicamentos cujos estudos em animais não mostraram efeitos adversos, mas sem dados disponíveis em humanos). Quanto aos anti-histamínicos de segunda geração, são considerados também categoria B da FDA a cetirizina e a loratadina.

A fexofenadina e a loratadina (e conseqüentemente a desloratadina) são considerados medicamentos compatíveis com o aleitamento materno.

A associação de antagonistas dos receptores  $H_1$  e  $H_2$  (cimetidina, ranitidina) tem respaldo teórico, porém eficácia discutida na literatura (grau de recomendação C). Os receptores  $H_2$  na pele influenciam a vasodilatação e a vasopermeabilidade, porém, não determinam prurido nem eritema. (Capítulo 84).

## ▪ Tratamento medicamentoso de segunda linha

Os corticosteroides orais podem ser necessários sob a forma de curtos períodos de uso (7 a 14 dias) em exacerbações importantes da urticária crônica que não responde completamente aos anti-histamínicos. O uso por períodos prolongados deve ser evitado.

Tedeschi *et al.* (2003) encontraram boa resposta aos antileucotrienos (montelucaste) em cerca de 20 a 50% dos pacientes que não respondiam à terapêutica apenas com anti-histamínicos (grau de recomendação B).

## ▪ Tratamento medicamentoso de terceira linha

Diz respeito ao tratamento que faz uso de imunossuppressores/imunomoduladores. Nos portadores de doença grave e curso persistente, com falência terapêutica às medidas anteriores, ou em que a investigação demonstrou ter a urticária base autoimune, a terapia imunossupressora tem-se tornado uma opção, especialmente no contexto de estudos em centros universitários. No intuito de reduzir o uso de corticosteroides sistêmicos há estudos com ciclosporina, plasmaférese e imunoglobulina intravenosa (grau de recomendação C). A ciclosporina pode ser utilizada em dose inicial de 4 mg/kg/dia durante 4 semanas, sendo reduzida para 3 mg/kg/dia durante 6 semanas e finalmente para 2 mg/kg/dia durante mais 6 semanas. A imunoglobulina intravenosa é administrada 0,4 g/kg/dia durante 5 dias, em infusão lenta.

Outros medicamentos com efeito imunomodulador, porém, sem estudos controlados de casuística pequena e de eficácia não totalmente comprovada, são empregados de modo alternativo ao insucesso da terapêutica convencional, como sulfassalazina, hidroxicloroquina, metotrexato, varfarina, colchicina e sulfona (grau de recomendação C).

## ▪ Tratamento do angioedema hereditário

As medicações de eleição para o tratamento do período intercrítico são os androgênios com baixo potencial virilizante, tais como danazol, estanazol e oximetolona (Quadro 17.15). A dose diária de manutenção eficaz dos androgênios é de 2,5 mg para o estanazol e de 200 mg para o danazol. O uso deles em mulheres e crianças deve ser bem avaliado, pois há risco de virilização e fechamento precoce das epífises ósseas. O ácido épsilon-aminocaproico tem indicação secundária no angioedema hereditário. No angioedema com deficiência do inibidor da  $C_1$ -esterase, deve-se conduzir profilaxia antes de uma cirurgia eletiva ou procedimentos odontológicos, utilizando-se para isso o ácido tranexâmico 3 a 4 dias antes ou aumentando-se a dose dos esteroides anabólicos (danazol 600 mg/dia). No tratamento de emergência de crises graves de angioedema com

deficiência do inibidor da C<sub>1</sub>-esterase, deve-se utilizar concentrado do inibidor do C<sub>1</sub>, ou plasma fresco congelado, ou profilaxia antes de uma cirurgia de urgência, especialmente quando se necessita de intubação endotraqueal.

#### Quadro 17.15

#### Tratamento do angioedema hereditário nos períodos intercríticos (profilático).

Profilaxia de curta duração (traumas esperados, como cirurgia ou procedimento odontológico)	Andrógenos anabólicos: danazol 200 mg de 3 em 3 h/dia VO, por 5 a 7 dias antes do procedimento <b>ou</b> estanozolol 2 mg de 3 em 3 h/dia VO
	Terapia de reposição: plasma fresco congelado 2 U IV antes do procedimento <b>ou</b> inibidor da C <sub>1</sub> -esterase (C <sub>1</sub> -INH) purificado derivado de plasma 1.000 U IV
Profilaxia de longa duração (mais que 1 crise de edema relevante em 3 meses)	Andrógenos anabólicos: danazol 200 mg VO, 1 ou 2 vezes/dia <b>ou</b> estanozolol 2 mg/dia VO
	Antifibrinolíticos: ácido épsilon-aminocaproico 1 g VO, a cada 3 h <b>ou</b> ácido tranexâmico 25 mg/kg VO, a cada 2 a 3 h no dia

## Bibliografia

- Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Sep;110(3):531-2.
- Bindslev-Lensen C, Finzi A, Greaves M *et al*. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 May;14(3):175-80.
- Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Nov;21(6):424-6.
- Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):371-6.
- Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol*. 1969 Aug;81(8):588-97.
- Claudy A. Cold urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):141-2.
- Cohen DE, Scheman A, Stewart L *et al*. American Academy of Dermatology's position paper on latex allergy. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Jul;39(1):98-106.
- Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Jul;25(1 Pt 2):166-74.
- Criado PR. Resposta inflamatória na urticária aguda desencadeada por exposição a medicamentos: estudo ultraestrutural. Dissertação de mestrado. São Paulo: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, 2002.
- Criado RF, Criado PR, Sittart JA, Pires MC, de Mello JF, Aun WT. Urticaria and systemic diseases. *Rev Assoc Med Bras*. 1999 Oct-Dec;45(4):349-56.
- Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):861-4.
- Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3): 311-40.
- Goga D, Vaillant L, Pandraud L, Mateu J, Ballon G, Beutter P. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1988;89(5):273-5.
- Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic

disorders. *Drugs*. 2005;65(3):341-84.

Grabbe J. Pathomechanisms in physical urticarias. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):135-6.

Grattan C. Chronic urticaria: general principles and management. In: Greaves W, Kaplan AP (eds.). *Urticaria and angioedema*. New York: Marcel Dekker, 2004.

Grattan C, Powell S, Humphreys F. British Association of Dermatologists. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):708-14.

Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5):645-57.

Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Apr;105(4):664-72.

Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy*. 2000 Apr;55(4):309-20.

Greaves MW. Immunology and inflammation: type I allergy and intolerance. *J Dermatol Treat* 2000;11:S27-S30.

Greaves MW, Sabroe RA. ABC of allergies. Allergy and the skin. I – Urticaria. *BMJ*. 1998 Apr 11;316(7138):1147-50.

Haas N, Motel K, Czarnetzki BM. Comparative immunoreactivity of the eosinophil constituents MBP and ECP in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(2):180-5.

Hauser C. Chronic urticaria. In Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, Williams H (eds.). *Evidence Based Dermatology*. 1<sup>st</sup> ed. BMJ Publishing Group, 2003. Disponível em: [http://www.bmjpb.com/chapters/0727914421\\_sample.pdf](http://www.bmjpb.com/chapters/0727914421_sample.pdf).

Hizal M, Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y. The relationship between Helicobacter pylori IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2000 Jun;39(6):443-5.

Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am*. 1992 Jul;76(4):805-40.

Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3 Suppl 2):S483-523.

Karim MY, Masood A. Fresh-frozen plasma as a treatment for life-threatening ACE-inhibitor angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2): 370-1.

Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):387-91.

Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515-36.

Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy*. 1990 Jul;20(4):373-6.

Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000 Jan 18;132(2):144-50.

Oliveira HR, Alchorne AOA. Fundamentos sobre o conhecimento dos aditivos químicos presentes nas luvas. *An Bras Dermatol*. 2011 Sep-Oct;86(5): 911-6.

Parish LC. Hereditary angioedema: diagnosis and management-a perspective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):843-50.

Poon M, Reid C. Do steroids help children with acute urticaria? *Arch Dis Child*. 2004 Jan;89(1):85-6.

Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev*. 2003 Mar;2(2):69-

- Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Jul;25(1 Pt 2):190-203.
- Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr*. 2000 Apr;130(4S Suppl):1063S-6S.
- Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2203-17.
- Simons FER. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):703-6.
- Société Française de Dermatologie. Consensus Conference: management of chronic urticaria. Wednesday 8 January 2003. Institut Pasteur-Paris, France. Recommendations (short version). *Eur J Dermatol*. 2003 Jul-Aug;13(4):385-92.
- Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):297-305.
- Tharp MD, Thirlby R, Sullivan TJ. Gastrin induces histamine release from human cutaneous mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Aug;74(2):159-65.
- Turktas I, Gockora N, Dermisoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997 Mar;36(3):187-90.
- Warshaw EM. Latex allergy. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Jul;39(1):1-24.
- Zuberbier T. Urticaria. *Allergy*. 2003 Dec;58(12):1224-34.
- Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L *et al*. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):123-7.
- Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 1996 Jul;76(4):295-7.



## Farmacodermias

*Ciro M. Gomes, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

Desde o século 19, Jadassohn e Almkvist já haviam observado alterações cutâneas provocadas pelos mercuriais; do mesmo modo, Brocq e Naegeli haviam constatado as erupções fixas a certos medicamentos. Em 1920, Milian descreveu o biotropismo e o eritema do nono dia. Desde então, crescem, dia a dia, as publicações sobre reações medicamentosas adversas (RMA); praticamente todos os medicamentos são capazes de produzir alterações cutâneas, pelos mais diversos mecanismos.

Em muitos países, foram criadas agências para receber notificação voluntária de médicos. No início dos anos 1960, o choque decorrente dos numerosos casos de teratogenicidade provocados pela talidomida, bem como da possibilidade de outros fármacos terem o mesmo efeito, levou vários países a criarem órgãos para o controle de medicamentos.

Nos EUA, a organização responsável pelo controle sobre a liberação de produtos farmacêuticos e alimentares é a Food and Drug Administration (FDA). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) compromete-se com a regulação sanitária e econômica dos medicamentos comercializados. A Organização Mundial da Saúde (OMS) publica a cada quadrimestre referências a novas RMA por meio do periódico *WHO Drug Information*. Antes de lançar um novo preparado, a própria indústria farmacêutica realiza diversos ensaios; entretanto, mesmo que sejam bem conduzidos, esses ensaios podem, eventualmente, não detectar efeitos tardios ou relacionados com a reexposição ao medicamento, bem como certas interações medicamentosas.

### ► Conceito

As *farmacodermias* são doenças tegumentares (pele e/ou mucosa) e/ou sistêmicas desencadeadas, direta ou indiretamente, de diferentes maneiras, pelo uso de remédios. Etimologicamente, o conceito de farmacodermia não condiz com o termo em si, de maneira que talvez fosse melhor designá-la como RMA. A OMS define RMA como uma reação não intencional causada por medicamentos utilizados em doses usuais para o homem. A maioria dessas reações é evitável e dose-dependente. As RMA podem, ainda, ser subclassificadas em dois tipos: as do tipo A, que representam 80% dos casos, são consideradas previsíveis e dose-dependentes; as do tipo B são imprevisíveis, não dependem da dose de medicação administrada e compreendem as reações de hipersensibilidade e as idiossincrásicas não imunes.

As RMA de potencial gravidade são reunidas por meio do acrônimo SCAR (do inglês *severe cutaneous adverse reactions*), sendo incluídas nesse grupo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a síndrome de hipersensibilidade a fármacos (SHF) ou erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (conhecida em inglês pelo acrônimo DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Pelo fato de o *rash* nem sempre ser notável, esta palavra foi substituída por *reaction*. Alguns autores incluem ainda neste grupo a pustulose exantemática generalizada aguda (em inglês AGEP – *acute generalized exanthematous pustulosis*).

## ► Epidemiologia

É difícil precisar a verdadeira incidência das RMA. Estudos estimam que as RMA representem de 3 a 6% de todas as admissões hospitalares. Dos doentes hospitalizados, 5 a 30% vêm a apresentar farmacodermias; por outro lado, os hospitalizados em consequência de farmacodermias adquirem outra em 30% dos casos. Em determinados hospitais, 1/7 do tempo de internação é consumido por esse tipo de doente. As RMA estão entre as principais causas de morte em vários países.

Com o surgimento da AIDS, houve modificação nas estatísticas, pois os pacientes, ao fazerem uso continuado de numerosos medicamentos com grande potencial de desencadear RMA, frequentemente apresentam tais reações, o que não significa que eles tenham maior predisposição às RMA, apenas que estão mais suscetíveis por ser o grupo de pessoas que toma a maior quantidade de medicamentos a longo prazo. É digno de nota que, apesar da manutenção do uso da substância desencadeadora de RMA, pode ocorrer, em alguns casos, o desaparecimento destas.

RMA são menos frequentes em crianças (imaturidade imunológica e ausência de exposição prévia), com uma incidência estimada em torno de 1,5%, que aumenta com a idade. Apesar da falência imunológica relativa, as RMA prevalecem no idoso em função das alterações relacionadas com a farmacocinética dos medicamentos e com o uso de múltiplos fármacos. Mulheres são mais frequentemente acometidas. O clima e o ambiente têm importância no desencadeamento de determinadas farmacodermias (como fotossensibilização).

Há fatores que predisõem ao aparecimento de RMA, como ocorre nos casos de substâncias indutoras de lúpus eritematoso. A deficiência genética da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase leva à instalação de anemia hemolítica com o uso de determinados fármacos. Hoje já são descritos alelos HLA de classe I e II que conferem predisposição genética para RMA. Um dos exemplos mais bem detalhados consiste na identificação do HLA-B\*1502 como fator de predisposição para desenvolvimento da SJS com o uso de carbamazepina.

## ► **Mecanismos**

RMA são desencadeadas por mecanismos imunológicos e não imunológicos. As reações de natureza imunológica são chamadas de alergia medicamentosa. RMA por mecanismos não imunológicos são muito mais frequentes, e incluem as interações medicamentosas. A utilização de fármacos costuma desencadear a produção de anticorpos, embora sem expressão clínica.

O teste laboratorial mais empregado na demonstração de causa medicamentosa para determinada dermatose é o que se baseia na quantidade de liberação do interferon-g por linfócitos expostos (no sobrenadante da cultura após incubação com o possível agente) comparados a não expostos. A sensibilidade desse teste varia em função do fármaco. Outras provas podem ser úteis em determinadas situações, como o teste de contato (*patch test*) nos casos de eritema pigmentar fixo. Apesar dessa disponibilidade, a maioria dos casos de RMA, inclusive os graves, são manejados apenas com o exame clínico, seja pela indisponibilidade dos testes citados, seja pela rápida evolução do quadro clínico. Uma anamnese atenciosa é a principal ferramenta para identificação do agente causal.

As vias pelas quais os medicamentos são administrados relacionam-se, de certo modo, com a forma de RMA; registrando-se anafilaxia com medicamentos injetáveis, eczema de contato com tópicos etc.

## ► **Reações imunológicas**

As reações alérgicas podem ser alérgicas ou cruzadas, como apresentado a seguir.

### ■ **Reações alérgicas**

Todos os quatro tipos de hipersensibilidade descritos por Gell e Coombs estão representados nas farmacodermias:

- tipo I – anafilática: pode ser produzida por analgésicos, aminopirina, penicilinas, soros etc.
- tipo II – citotóxica: tem sido encontrada nos casos de púrpura trombocitopênica pelo sedormide
- tipo III – por imunocomplexos: tem sido relativamente frequente, como no caso da doença do soro pela penicilina
- tipo IV – celular retardada: é dos mais frequentes; é o mecanismo que ocorre em todos os casos

de eczema de contato (sulfas, irgasan etc. – Capítulo 2).

Cabe aqui, ainda, citar que a classificação apresentada representa uma simplificação da resposta imune desencadeada após diversos estímulos. Os tipos relacionados por Gell e Coombs tratam dos mecanismos predominantes de uma complexa interação celular e humoral presente em todas as reações imunológicas a substâncias.

## ■ **Reações cruzadas**

Ocorrem quando medicamentos diferentes compartilham um mesmo radical, por exemplo, a sulfá, a fenolftaleína e a anilina compartilham o anel parafenilenodiamina. Pacientes com alergia à penicilina apresentam reação cruzada com cefalosporina em 10% dos casos, eczema de contato a timerosal (antiga substância do mertiolate) e piroxicam. O metabolismo dos inibidores da bomba de prótons gera sulfonamidas (mais detalhes no Capítulo 15, item *Dermatite de contato alérgica*).

## ▶ **Reações não imunológicas**

### ■ **Efeito colateral ou secundário**

É decorrente da ação secundária e não terapêutica do medicamento, por exemplo, eflúvio anágeno e alopecia secundários ao uso de citostáticos e sonolência pelo uso de anti-histamínicos.

### ■ **Alterações metabólicas**

Fármacos podem alterar o *status* nutricional ou metabólico por vários mecanismos, como retinoides sistêmicos, levando ao aparecimento de xantomas, e hidantoína, interferindo na absorção de folato e desencadeando estomatite aftosa.

### ■ **Interações medicamentosas**

Existem três mecanismos pelos quais os medicamentos podem interagir e causar RMA:

- uma substância interferir na excreção de outra: probenecida reduzindo a excreção de penicilina pelo rim
- uma substância inibir ou estimular enzimas importantes na degradação de outra: rifampicina ou griseofulvina diminuindo a eficácia de pílula anticoncepcional; fluconazol potencializando a ação de hidantoína e da clorpropamida
- medicamentos competindo pelo mesmo local, que pode ser o da proteína plasmática transportadora; nesse caso, potencializando o efeito ou o deslocamento do receptor e, portanto, diminuindo a ação do fármaco deslocado. Por exemplo, fenilbutazona ou ácido acetilsalicílico deslocando cumarínicos, causando sangramento; folato administrado concomitantemente com metotrexato reduz a ação deste, por deslocá-lo do receptor.

### ■ **Exacerbação de doença preexistente**

Como a griseofulvina e os barbitúricos na porfiria latente por ativação enzimática; lítio e agentes betabloqueadores desencadeando psoríase.

## ▪ Alterações de equilíbrio ecológico

Aparecimento de candidíase e diarreia decorrentes de alteração da flora intestinal por uso prolongado de antibiótico. Clindamicina desencadeando quadro de colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*.

## ▪ Mecanismos farmacológicos

Decorrem de ação farmacológica direta de determinada substância; um exemplo é a urticária não alérgica provocada pela desgranulação dos mastócitos, liberando histamina em decorrência do uso de opiáceos, atropina, ácido acetilsalicílico e outros.

## ▪ Fotossensibilidade

Como o nome indica, é necessário um componente lumínico. Substâncias fotossensibilizantes podem afetar a pele tanto pela via tópica quanto sistêmica. A quase totalidade das reações fotoquímicas mediadas por fatores exógenos é induzida pelo raio ultravioleta A. Esta reação adversa pode ser desencadeada por dois mecanismos distintos: fototóxico e fotoalérgico.

### **Fototóxico**

Certas substâncias têm a capacidade de absorver radiações, produzindo lesões cutâneas diretas somente nas áreas expostas, semelhantes à queimadura solar. É dose-dependente, não requer sensibilização prévia e ocorre poucas horas após a exposição. São exemplos as tetraciclinas, as quinolonas, os tiazídicos, as sulfas etc.

### **Fotoalérgico**

É desencadeado por mecanismo imunológico (tipo IV), ocorrendo 24 a 48 h após a reexposição ao fotoalérgeno e acomete também áreas não expostas. Não é dose-dependente e pode apresentar reações cruzadas com outros agentes. São exemplos a clorpromazina, as sulfas, as salicilamidas etc. (Capítulo 74 e Quadro 74.3).

## ▪ Efeito tóxico

Trata-se de um termo abrangente, inespecífico, utilizado de modo heterogêneo. A toxicidade ocorre quando o contato com determinado composto desencadeia resposta do organismo, seja por dosagem excessiva (aparecimento de zumbido com o uso de ácido acetilsalicílico), falhas de metabolismo ou mecanismo alérgico (aplasia de medula pelo cloranfenicol).

## ▪ Superdosagem

Ocorre após ter sido ultrapassado, a curto prazo ou após uso prolongado (efeito cumulativo), o limite de tolerância do organismo. É o que ocorre na ingestão acidental ou não de barbitúricos,

levando ao coma ou quando a clofazimina causa hiperchromia. Exemplo clássico de efeito cumulativo tardio, embora raro, é o aparecimento da doença de Bowen muitos anos após a ingestão de arsênico inorgânico.

## ▪ **Idiosincrasia**

É uma resposta individual peculiar e, às vezes, até paradoxal a uma substância, como sedativos provocando euforia.

## ▪ **Intolerância**

É uma resposta individual exagerada às doses normais da medicação, como ocorre quando a eritromicina causa intolerância gástrica em adultos.

## ▪ **Teratogenicidade**

Malformações podem ser desencadeadas por fármacos, sobretudo quando administrados no período de organogênese, isto é, entre a 4<sup>a</sup> semana de gestação. Retinoides, talidomida e substâncias citotóxicas são reconhecidamente teratogênicas, enquanto isso é uma probabilidade ao se tratar de lítio, quinina, cumarínicos e hidantoína. Fármacos só devem ser administrados na gravidez quando estritamente necessário e, além de não terem potencial teratogênico comprovado, não desencadearem efeitos colaterais importantes no conceito ou a relação risco/benefício seja justificável (Capítulo 78, item *Terapêutica dermatológica na gestação e lactação*).

## ▪ **Reação de Jarisch-Herxheimer**

Ver Capítulo 41, item *Sífilis*.

## ▶ **Formas clínicas**

Praticamente todos os tipos de eflorescências podem ser provocados por remédios, de maneira que o dermatologista, diante de um quadro clínico atípico, deve primeiro pesquisar a causa medicamentosa. Do mesmo modo, não é um exagero afirmar que os remédios são capazes de provocar alterações em quase todos os órgãos e sistemas: rins, pulmões, fígado e órgãos hematopoiéticos merecem atenção especial. Destacam-se os quadros clínicos apresentados a seguir.

## ▪ **Eritema pigmentar fixo**

O eritema pigmentar fixo é uma variante de RMA que acomete uma localização específica após exposição ao agente causal. Está associado, principalmente, ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), dipirona e sulfas. Reações cruzadas e reativação após exposição a medicamentos de classes distintas são descritas.

O quadro caracteriza-se por uma lesão inicialmente eritematoedematosa que evolui para

hipercromia de natureza melânica e tende a se intensificar mediante novas reexposições (Figuras 18.1 a 18.3). A lesão é caracteristicamente arredondada, medindo alguns centímetros de diâmetro, que se *reacende*, ou seja, fica eritematosa, sempre no mesmo local. Em casos muito intensos, pode levar à formação de bolha (Figura 18.4); a lesão involui e deixa sempre uma área arredondada pigmentar que volta a exacerbar-se com nova exposição ao fármaco. As lesões podem ser numerosas, e seu número pode aumentar a cada surto. Já foram registrados casos em que a pele normal é que parecia ser a doente, apresentando-se com aspecto tigrado, quadro denominado *eritema fixo invertido*.



Figura 18.1 Eritema pigmentar fixo, fase inicial. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

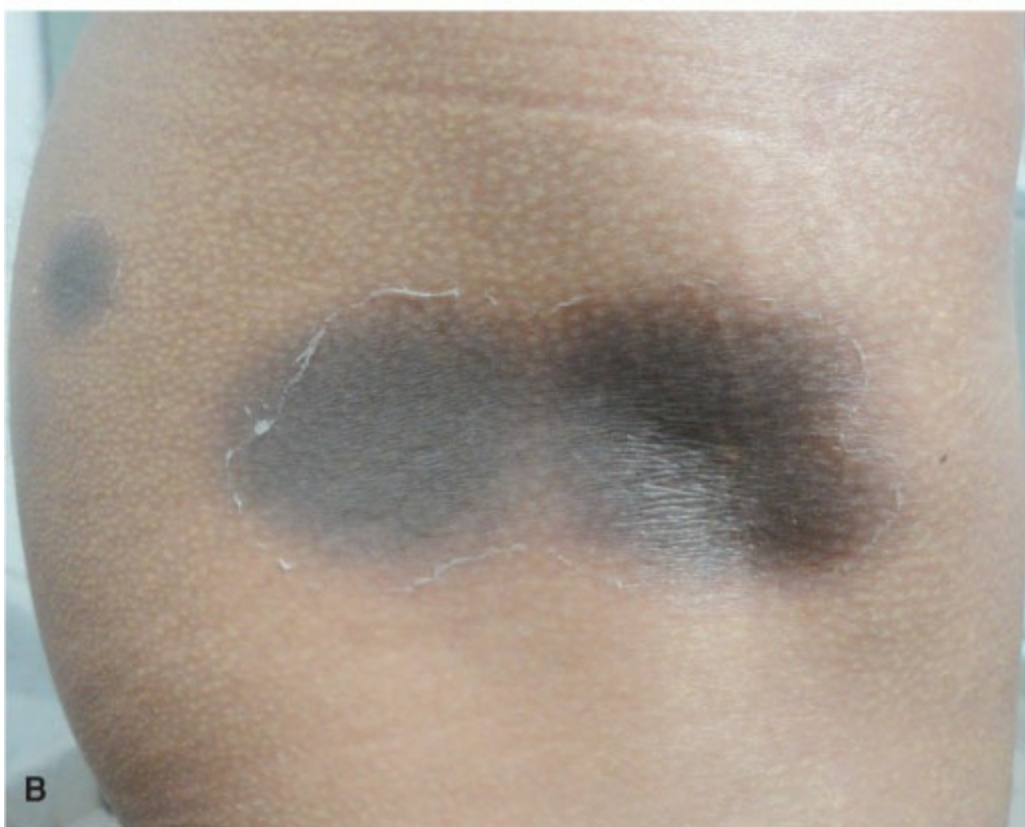


Figura 18.2 Eritema pigmentar fixo. A. Fase inflamatória já após alguns episódios pelo uso de diclofenaco. B. Hiperpigmentação residual 2 semanas após suspensão da medicação envolvida.





Figura 18.3 Eritema pigmentar fixo, localização típica (mucosas), fase mais tardia.



Figura 18.4 Eritema pigmentar fixo bolhoso por dipirona. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

A principal característica do eritema fixo é, como o nome indica, a fixidez do local da lesão. Seu mecanismo é alérgico, mas ainda não totalmente esclarecido; trata-se, provavelmente, de vasculite. O teste de contato (*patch test*) feito com a substância causal, posteriormente, no local da lesão, é positivo em cerca de 43% dos casos.

A patologia apresenta excelente correlação com a clínica. Nas fases agudas do processo ocorre vacuolização de células da camada basal acompanhada de necrose de queratinócitos, ruptura da camada basal com consequente queda de pigmento melânico na derme a ser fagocitado por macrófagos teciduais (melanófagos), o que produz o tom azulado da lesão e a vasodilatação, o

eritema. A sequência de sucessivos surtos leva a um maior acúmulo de melanóforos na derme sem o componente vascular, sobretudo quando longe de algum período de reexposição (ver no Capítulo 6, item *Glossário de dermatopatologia*, a definição de vacuolização da camada basal).

O prognóstico da reação é excelente e o quadro tende a se resolver dias após descontinuação da substância causadora. A hiperpigmentação residual pode perdurar por um período muito longo.

## ■ **Urticária**

A erupção urticariforme é caracterizada pelo aparecimento de pápulas e placas eritematosas, infiltradas, associadas a prurido intenso (Figura 18.5). O caráter transitório é característico e as lesões individuais tendem a desaparecer em menos de 24 h. Pode ser uma das diversas manifestações das RMA, mais comumente, por hipersensibilidade mediada por IgE, por ação direta nos mastócitos ou por complexos imunes circulantes. A condição pode estar associada a quadros mais graves, como angioedema e anafilaxia. A duração individual das lesões por mais de 24 h, dor ou intensa queimação local devem chamar atenção para hipótese diagnóstica de urticariforme vasculite (Capítulo 35).

Tanto na sua forma aguda como na crônica, a urticária, inclusive com sintomatologia sistêmica, pode ser produzida por medicamentos como penicilina, estreptomicina, tetraciclina, fenotiazinas, nitrofuronas, brometos, barbitúricos e outros.



Figura 18.5 Urticária.

## ■ **Eczema de contato**

É uma erupção eritematovesiculosa, pruriginosa, circunscrita à área de contato do remédio; decorre de um mecanismo de hipersensibilidade retardada (tipo IV de Gell e Coombs). As medicações agem como haptenos (antígenos incompletos) e, portanto, só passam a alergizar quando se conjugam a proteínas da própria pele do paciente que se expôs previamente ao remédio (no mínimo com 8 a 10 dias de antecedência); assim, podem então, como antígeno completo, sensibilizar o linfócito T. O diagnóstico de certeza é feito pelo *teste de contato*, isto é, a aposição

da substância à pele em um quadrado de alguns milímetros, pelo prazo de 48 h. A resposta positiva é dada pelo *minieczema*, ou seja, pela reação eritematovesiculosa, no local do teste.

Já foi destacado o que se costuma designar como *morfotopografia*, quando a lesão é reproduzida com a forma e a localização do contatante. Assim, há a morfotopografia *em lágrimas*, nos casos de eczemas de contato aos colírios; a morfotopografia do eczema de contato *escorrido*, quando o contatante é líquido; o eczema de contato em *pulseira*; e outros tipos de morfotopografia que orientam o diagnóstico do contatante (ver *erupção medicamentosa simétrica encantemática intertriginosa ou síndrome do babuíno* no Capítulo 15, item *Dermatite de contato alérgica*).

## ▪ **Atrofias**

Ocorrem, sobretudo, em consequência do uso de corticoides fluorados tópicos; estrias atróficas, principalmente de localização na região inguinocrural, são relativamente comuns, em decorrência do acréscimo de corticoides aos antimicóticos locais, com uso recorrente (Figura 29.7).

## ▪ **Erupções acneiformes**

As erupções acneiformes são apresentações clínicas que mimetizam o quadro clínico da acne vulgar. Medicações tópicas e sistêmicas podem estar envolvidas e devem ser diferenciadas pelo aparecimento súbito de inúmeras pústulas ou cistos de aspecto monomórfico, ausência de comedões, idade e acometimento de áreas atípicas para a acne vulgar.

Certos medicamentos tópicos com veículo oleoso ou contendo substâncias comedogênicas (enxofre, corticoide), por oclusão, podem provocar lesões acneicas que desaparecem com o seu desuso. Medicamentos orais, como iodetos, brometos, fluconazol, cianocobalamina, ciclosporina, corticoides, tacrolimo etc. são acnegênicos, apresentando efeito tóxico direto sobre o folículo piloso.

Os inibidores do fator de crescimento epidérmico (utilizados no tratamento de neoplasias, sobretudo, metastáticas e leucemias) também constituem uma causa. Nesses casos, o quadro pode ser acompanhado de prurido, ardor e, por vezes, resultar em infecção secundária (ver item *Reações cutâneas por inibidores do EGFR e inibidores da multiquinase*, adiante).

## ▪ **Fotonicólise**

Pode ocorrer em indivíduos que, em uso de determinados medicamentos, expõem-se ao sol. Em geral há dor, seguindo-se o descolamento da lâmina ungueal cerca de 10 dias após a exposição; há também descoloração. As tetraciclinas são os agentes causais mais frequentes; o mecanismo é fototóxico (Figura 18.6). Outras substâncias causais são: antineoplásicos (em especial paclitaxel – classe taxanos), quinolonas, AINE, psoralenos etc.



Figura 18.6 Fotonicolise por doxiciclina – primeiros dias.

## ▪ Reações liquenoides

Ver Capítulo 14, item *Erupção liquenoide*.

## ▪ Ictiose adquirida

Ver Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*.

## ▪ Hidradenite écrina neutrofílica

Ver Capítulo 57.

## ▪ Discromia

Pode ocorrer com o uso de hidroquinona e derivados nos casos de melasma; em certos pacientes, ocorre despigmentação permanente “em confete” quando usado o monobenzil éter de hidroquinona; por outro lado o seu uso continuado pode levar a hiperpigmentação decorrente de ocronose exógena. A quinina pode provocar hiperpigmentação na região pré-tibial e palato, e a clofazimina, pigmentação difusa de tonalidade alaranjada. Tetraciclinas causam hiperpigmentação permanente nos dentes do concepto, quando administradas a gestantes, ou das crianças de até 10 anos. A amiodarona, rica em iodo, se liga à lipofuscina, gerando uma pigmentação azul-acinzentada principalmente na face, que é infrequente (Figura 5.5). Inúmeros agentes antineoplásicos resultam em hiperpigmentações, com destaque à melanoníquia adquirida. Outros fármacos, menos comumente, também podem provocar discromia, a exemplo dos AINE (Figura 18.7).

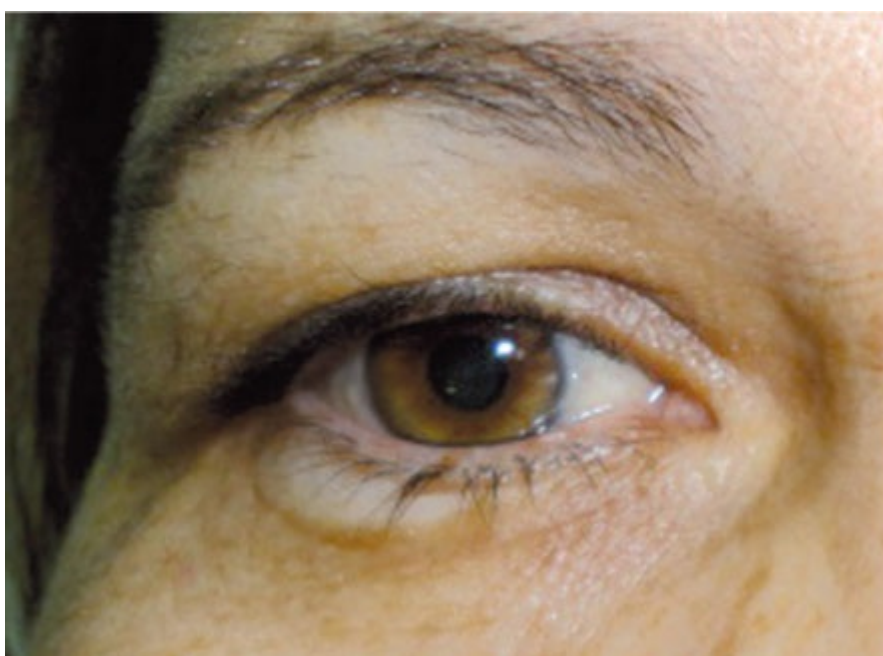


Figura 18.7 Hipopigmentação da pálpebra inferior por uso de colírio com diclofenaco. O exame histopatológico demonstrou queratinócitos necróticos e eosinofilia. A suspensão do medicamento levou à resolução do quadro.

### ▪ **Pustulose exantemática generalizada aguda**

Para saber mais sobre pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP – *acute generalized exanthematic pustulosis*), ver Capítulo 22.

### ▪ **Necrose cutânea induzida por anticoagulantes**

Heparina e cumarínicos podem induzir estados de hipercoagulabilidade, resultando em infarto vascular e necrose cutânea. A clínica é semelhante e se caracteriza por placas eritematosas e dolorosas que evoluem para bolhas hemorrágicas, ulceração e necrose. Quando causada por cumarínicos, tem localização preferencial nas áreas ricas em panículo adiposo (mamas, nádegas e coxas). Em geral, surge entre 3 e 5 dias do início do tratamento, ao passo que a causada pela heparina geralmente ocorre após 5 a 10 dias. Não é incomum que a causada por heparina ocorra nas áreas das injeções, porém é raro quando generalizada.

A patogenia é distinta entre ambos os fármacos. A causada pela heparina parece estar relacionada com a agregação plaquetária, com diminuição da contagem de plaquetas e demais testes de coagulação normais. A causada pelos cumarínicos parece ocorrer, com maior frequência, em pacientes com deficiência da proteína C ou, ainda mais frequentemente, da proteína S. Essas proteínas são consumidas antes que o efeito anticoagulante pleno seja alcançado, podendo gerar eventos tromboembólicos.

O tratamento consiste em suspender o anticoagulante; quando a necrose é causada por heparina, devem-se administrar antiagregantes plaquetários e cumarínicos. Quando causada por cumarínicos, devem-se administrar heparina e vitamina K.

### ▪ **Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica**

Consideradas, por alguns anos, como entidades distintas, a SJS e a NET parecem espectros opostos de uma mesma doença. Quando o destacamento epidérmico for  $< 10\%$  da superfície corporal (SC), os pacientes são classificados como SJS,  $> 30\%$  da SC como NET e entre 10 e 30% da SC como formas transicionais. São caracterizadas por necrose de queratinócitos que resultam no destacamento da epiderme, acometimento mucoso (uretrite, estomatite, balanite, vulvovaginite, conjuntivite, uveíte e até mesmo pan-oftalmia com cegueira subsequente) e por sintomas gerais como febre, mialgias e artralgias.

A maioria dos casos é causada por fármacos, principalmente os betalactâmicos, os anticonvulsivantes aromáticos, as sulfonamidas, o alopurinol e os AINE. Predisposição genética pode aumentar a chance dessa interação. Alguns antígenos leucocitários humanos (HLA – *human leukocyte antigens*) já foram relacionados com a maior predisposição para SJS/NET após contato com determinadas substâncias. Podem-se citar o HLA-B\*1502 associado ao uso de carbamazepina e sulfas, HLA-B\*3801 à lamotrigina, HLA-B\*5901 à metazolamida, HLA-B\*7301 aos AINE da categoria dos oxicans e HLA-B\*3802 ao sulfametoxazol.

A possibilidade de etiologia infecciosa deve ser considerada, principalmente em casos de lesões que mimetizem o eritema polimorfo, o que justifica a classificação controversa da SJS como eritema multiforme *major*. Diversos autores divergem sobre a patogenia de quadros clínicos denominados “eritema multiforme”. Alguns advogam que ambos, agentes infecciosos virais e medicações, são fatores etiológicos, enquanto outros consideram que os medicamentos causam apenas quadros mimetizadores do eritema multiforme e não estão relacionados com a forma clássica.

O mecanismo desencadeador inicial parece ser mediado por linfócitos citotóxicos, que, por meio das linfocinas IL-6, IL-10 e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), induziriam à apoptose maciça pela ativação dos receptores *Fas*.\* Embora seja difícil avaliar tal afirmação em função da exposição exagerada a medicamentos, alguns relatos mostram maior frequência de SJS e NET em pacientes com AIDS.

Além das localizações mucosas, pode-se ter comprometimento grave de outros órgãos (pneumonites, necrose tubular aguda etc.), levando à morte. Dentre as substâncias desencadeadoras do quadro, citam-se: sulfas, penicilina, pirazolonas, barbitúricos, hidantoína, alopurinol e dipirona.

A NET consiste em quadro grave sistematizado por Lyell e caracterizado por erupção generalizada (Figura 18.8), com bolhas extensas rasas e vastas áreas de necrose epidérmica, lembrando um grande queimado; o estado geral é grave, podendo ir ao êxito letal (Figuras 18.9 e 18.10). São substâncias desencadeadoras desse quadro: alopurinol, sulfas, pirazolona, barbitúricos, penicilina, aminopirina, salicilatos e outros. Por se tratar de um quadro potencialmente fatal, o diagnóstico deve ser feito prontamente e a diferenciação se faz necessária, principalmente em crianças com suspeita de síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS)

(Quadro 18.1).



Figura 18.8 Necrólise epidérmica tóxica. Fase inicial.



Figura 18.9 Necrólise epidérmica tóxica.





Figura 18.10 Necrólise epidérmica tóxica. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

**Quadro 18.1**

Diferenças entre SSSS e NET.

	<b>SSSS</b>	<b>NET</b>
Etiologia	Esfoliativa (toxina) do <i>S. aureus</i> grupo II, fagótipo 71	Fármacos e soros
Idade preferencial	Crianças	Adultos
Clivagem histológica	Intraepidérmica	Subepidérmica
Sinal de Nikolsky	Positivo, inclusive em pele aparentemente sã	Positivo, apenas na pele comprometida
Curso e prognóstico	Breve (4 dias) Bom, se tratado	Protraído (15 dias) Grave
Tratamento	Antibióticos e cuidados hidreletrolíticos	Imunoglobulina e cuidados hidreletrolíticos

SSSS = síndrome da pele escaldada estafilocócica; NET = necrólise epidérmica tóxica. Convém chamar a atenção para o fato de que a SSSS está relacionada no capítulo que trata das piodermites e da NET e é considerada, por alguns, como uma forma grave de Stevens-Johnson (Capítulos 39 e 16, respectivamente).

Fatores prognósticos devem ser sempre avaliados, o que facilita a adoção das medidas necessárias. O escore de gravidade SCORTEN considera o descolamento da epiderme > 10%, idade > 40 anos, neoplasias, frequência cardíaca > 120 bpm, dosagem da ureia > 28 mg/dL, glicemia > 252 mg/dL e bicarbonato sérico > 20 mg/dL como fatores intimamente relacionados com a mortalidade e morbidade dos pacientes acometidos. Essas características devem ser identificadas assim que possível e consideradas no manejo do paciente e na decisão por terapia intensiva.

Cuidados gerais e medidas de suporte são fundamentais para que o paciente sobreviva aos quadros mais graves. A corticoterapia sistêmica é extremamente controversa e, em alguns casos, aumentou taxas de infecção secundária e sepse. A imunoglobulina humana, por conter naturalmente

anticorpos contra o receptor *Fas*, mostrou-se eficaz na dose de 0,75 a 1 mg/kg/dia IV, por 4 dias ou mais, em alguns estudos. A heterogeneidade de preparados e doses aplicadas pode explicar resultados controversos sobre o uso da imunoglobulina humana em alguns estudos.

## ► **Farmacodermias miméticas de quadros clínicos importantes**

A seguir, são destacados alguns quadros, como: erupção exantemática, lúpus induzido por drogas (LID), dermatomiosite-símile, eritrodermia esfoliativa, púrpuras, vasculites, doença do soro, choque anafilático, erupções vesicobolhosas, iododerma/bromoderma, eritemas multiforme e nodoso, SHF, fotodermatites, porfiria, pênfigo e psoríase.

### ■ **Erupção exantemática**

A erupção exantemática por fármacos é considerada a mais frequente forma de apresentação clínica das RMA. Pode apresentar-se como uma farmacodermia distinta ou preceder e completar casos mais graves como NET e síndrome de hipersensibilidade sistêmica. Consiste no aparecimento de máculas e pápulas eritematosas, por vezes urticariformes, frequentemente simétricas. A manifestação tende a poupar mucosas e ocorre entre 1 e 2 semanas da exposição primária à substância, mas pode ser mais precoce na reexposição.

A erupção exantemática assume papel importante em pacientes internados que recebem polimedicação pela frequência aumentada. Na faixa pediátrica, a reação é importante, uma vez que faz diagnóstico diferencial e pode ser exacerbada por infecções virais. Determinadas substâncias podem reproduzir fielmente o quadro objetivo das doenças exantemáticas; ocorrem, desse modo, as erupções escarlatiniforme e morbiliforme, inclusive acompanhadas de febre, artralgias e cefaleia, produzidas pelo uso de alguns medicamentos, como sulfas, analgésicos, derivados de pirazolona, antibióticos, tioureia, tranquilizantes e outros. A ampicilina é a principal causa de erupção morbiliforme, ocorrendo até quando empregada em pacientes com mononucleose infecciosa ou concomitante ao uso do alopurinol (Capítulo 16).

### ■ **Lúpus induzido por drogas**

Certos fármacos desencadeiam quadros clínico, patológico e sorológico praticamente idênticos ao do lúpus eritematoso. O LID também pode ser classificado como crônico, subagudo ou agudo. A forma crônica é rara e pode apresentar-se com lesões discoides ou túmidas; a subaguda é a forma relatada mais comum e apresenta-se de forma clínica e imunológica semelhante à forma idiopática; já o lúpus sistêmico fármaco-induzido apresenta-se com intensidade mais branda em comparação ao quadro idiopático, e, por vezes, não completa os critérios diagnósticos definidos. Inicia-se após exposição prolongada e contínua ao agente causal e acomete faixa etária mais avançada. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e renal é menos frequente. Células

LE e FAN são positivas. A presença de anticorpos anti-histona é característica, embora possa ser também positivo contra DNA de cadeia única e contra ribonucleoproteínas. Ao contrário do que ocorre no lúpus sistêmico idiopático, o anticorpo antiduplo DNA é excepcionalmente positivo. Dentre as substâncias desencadeadoras desses quadros, destacam-se: procainamida, hidralazina, quinidina, isoniazida, metildopa, griseofulvina, sulfas, difenil-hidantoína, penicilina, reserpina, fenilbutazona, procainamida, bloqueadores de TNF- $\alpha$  etc. Em geral, está relacionado com a acetilação lenta da substância. O quadro tende a resolver-se após suspensão do uso do fármaco.

## ▪ **Dermatomiosite-símile**

Exposição a certas substâncias pode cursar com condição que mimetiza a dermatomiosite. Na maioria dos quadros, o envolvimento é exclusivamente cutâneo com pápulas de Gottron ou heliótropo, por exemplo. Menos comumente ocorre acometimento musculoesquelético, com elevação das enzimas musculares. São descritos o desencadeamento pela hidroxiureia (50% dos casos), a vacinação com BCG, a etoposida, a ciclofosfamida, assim como d-penicilamina e alguns antilipêmicos (estatina e fibrato), entre outros.

## ▪ **Eritrodermia esfoliativa**

Caracteriza-se por erupção universal, isto é, acometendo mais de 75% de todo o tegumento, eritematoescamosa, com prurido intenso; além da descamação abundante, há comprometimento das unhas e certo grau de alopecia e adenopatia discreta, porém generalizada; o quadro é crônico, com fases exsudativas às vezes intensas, levando a desequilíbrios hidrossalinos e oncóticos. Além de outras etiologias, os fármacos podem produzir eritrodermias por mecanismos provavelmente alérgicos, porém ainda não determinados com precisão; se, em alguns casos, a interrupção do uso dos fármacos determina o término com o quadro patológico, em outros, entretanto, a doença permanece, às vezes, por anos; na experiência dos autores, já foi observado um caso relacionado com ouro (na época em que era usado na terapêutica da tuberculose), no qual o paciente manteve-se com eritrodermia vários anos após a supressão da substância. Dentre as substâncias produtoras das eritrodermias, destacam-se: cloroquina, nitrofuronas, ácido paraminossalicílico, fenilbutazona, sulfas, barbitúricos etc. (Capítulo 13, item *Eritrodermia esfoliativa*).

## ▪ **Púrpuras**

São erupções circunscritas ou generalizadas, limitadas, às vezes, à pele e/ou às mucosas, acometendo, outras vezes, diferentes órgãos, como articulações, rins, pulmões, coração, intestinos e outros. Têm como característica comum as petéquias (lesões purpúricas puntiformes); seus tipos clínicos são muito variados, assim como sua patogênese. Quando desencadeadas por fármacos, o mecanismo pode variar até para uma mesma substância. Assim, a sedormida combina-se com as plaquetas, o que origina a formação de anticorpos antiplaquetários, levando à púrpura trombocitopênica. Em outros casos, a patologia instala-se nos vasos, produzindo-se púrpura por deposição de imunocomplexos, como ocorre com a púrpura anafilactoide de Henoch-Schönlein

causada por quinina, penicilina, ácido acetilsalicílico e outros. É possível afirmar que praticamente totalidade das púrpuras palpáveis é decorrente de vasculite leucocitoclástica (Capítulo 34).

## ▪ Vasculites

São erupções decorrentes do comprometimento da parede dos vasos por processo de hipersensibilidade, em geral do tipo de imunocomplexos circulantes. Terapias medicamentosas são descritas como potenciais causadores de vasculites e vasculopatias. Tendem a se manifestar clinicamente como púrpura palpável, resultante de uma vasculite leucocitoclástica e são reconhecidas pelo acometimento de médio e pequenos vasos. Quadros de vasculopatia puramente linfocítica também são descritos. A vasculite por fármacos pode ser ANCA-positiva, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com certos quadros idiopáticos.

Sem entrar na descrição clínica de todas as formas de vasculite, chama-se a atenção para um sinal frequente de progressão da doença – a necrose (*escara*); na realidade, pápulas eritematosas, bolhas, nódulos eritematosos, úlceras, púrpuras e outras lesões podem ocorrer nas vasculites, com as mais variadas localizações. Em casos de vasculites ditas idiopáticas, sobretudo nas granulomatosas e ANCA-positivas (Wegener, Churg-Strauss, poliangiite microscópica e outras), há comprometimento visceral importante (pneumonite, nefrites, cardite etc.). Vale salientar o papel de determinados fármacos, como os salicilatos (Capítulo 35).

## ▪ Doença do soro

Caracteriza-se por urticária, artralgia, febre, mal-estar, linfadenopatia generalizada decorrente da hipersensibilidade por imunocomplexos. Dentre as substâncias causadoras figuram os imunossoros e a penicilina. Pode ser diferenciada da doença do sorossímile pelo consumo de  $C_3$  e  $C_4$ .

## ▪ Choque anafilático

A urticária com edema de glote, hipotensão, sudorese e hipotermia leva, às vezes, à morte; sua etiopatogenia enquadra-se na reação tipo I (anafilaxia).

De outra feita, pode haver formação de imunocomplexos (tipo III) à custa da antigenia de certos medicamentos, como os imunossoros, ou à custa da ligação de outros medicamentos haptênicos com proteínas, passando, então, a provocar a formação de anticorpos. Dessa maneira, podem ser registrados o eritema nodoso, as angites, a urticária e outros (Capítulos 2 e 17).

## ▪ Erupções vesicobolhosas

Podem ter aspecto bizarro, assemelhando-se a pênfigo, penfigoide e dermatite polimorfa de Duhring e Brocq. São exemplos de substâncias desencadeadoras do quadro: iodetos, brometos, fenolftaleína, salicilatos, mercuriais, penicilina, captopril, d-penicilamina, sulfas etc. (Figura



Figura 18.11 Erupção bolhosa por sulfa.

## ▪ Iododerma/bromoderma (halogenodermas)

São erupções peculiares e raras causadas essencialmente pelo iodo e pelo bromo, sendo o flúor excepcionalmente capaz de desencadeá-las; fazem parte do grupamento químico denominado *halogênio*.

O *iododerma*, que é bem mais frequente que o *bromoderma*, é um quadro clínico que se desenvolve após exposição a compostos que contêm iodo e iodetos pela via oral, parenteral e, mais raramente, tópica. Os iodetos são usados contra a radiação, em tireoidopatias, como expectorantes; a solução saturada de iodeto de potássio é usada no tratamento de esporotricose, síndrome de Sweet, eritema nodoso etc. (Capítulo 82).

Causas adicionais de iododerma incluem uso de amiodarona, ingestão de iodetos, limpeza de feridas com iodopovidona, exposição a contrastes iodados e frutos do mar. O bromo é encontrado em sedativos e outros medicamentos.

As manifestações clínicas são erupção acneiforme (Figura 18.12), pústulas e, menos frequentemente, placas por vezes vegetantes, úlceras e até bolhas (Figuras 18.13 e 18.14). Entretanto, as lesões mais comuns são as erupções pustulosas ou papulopustulosas com predileção por áreas da pele com alta concentração de glândulas sebáceas, como face e tronco.



Figura 18.12 Iododerma. Erupção acneiforme. (Cortesia da Dra. Luciana de Abreu.)



Figura 18.13 Iododerma. Lesões ulcerovegetante e bulonecroticas. (Cortesia da Dra. Eloisa L. Ayres.)

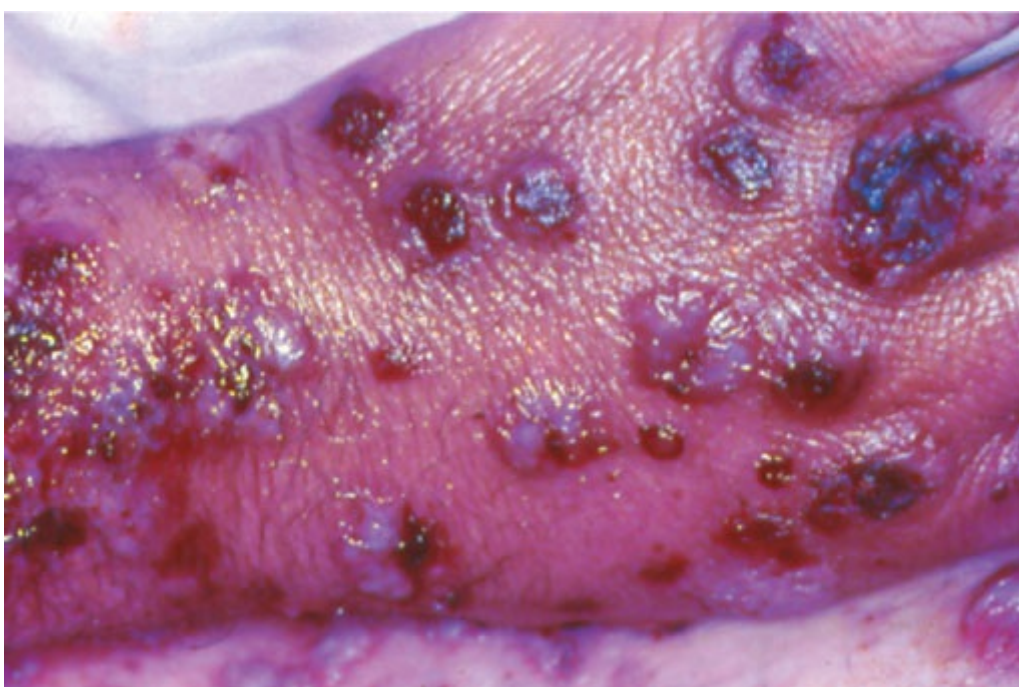


Figura 18.14 Bromoderma. Lesões bulonecroticas.

Mais caracteristicamente as placas são mais vegetantes no *bromoderma*, enquanto no *iododerma* são mais bulonecroticas, podendo vir acompanhadas de sintomatologia geral e, inclusive, de infiltrados pulmonares ricos em eosinófilos. Podem ser localizadas ou generalizadas.

A patologia é sugestiva e há exocitose de neutrófilos com eventuais coleções de neutrófilos e de eosinófilos tanto intraepiteliais quanto na derme; nas lesões mais duradouras ou vegetantes ocorre papilomatose.

Halogenodermas fazem diagnóstico diferencial com foliculite, paracoccidiodomicose, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet e pênfigo vegetante e podem persistir por semanas após descontinuação do fármaco em função da taxa de eliminação lenta de iodetos e brometos. A erupção aparece alguns dias após readministração do halogênio em indivíduos sensibilizados. A insuficiência renal aguda ou crônica é importante fator de risco para desenvolvimento dessas reações.

O prognóstico é bom. O tratamento consiste em afastar o halogênio desencadeador e, na maioria das vezes, administração de corticoide sistêmico (ver *Brometos* e *Iodeto*, no boxe *Relação entre medicamentos e tipos eruptivos*, no final deste capítulo).

## ▪ Eritemas multiforme e nodoso

Dentre as causas dessas manifestações (Figuras 18.15 A e B e 18.16) destacam-se os fármacos; uma anamnese bem conduzida pode revelar a etiologia medicamentosa; distinguem-se as sulfas, a penicilina, as fenotiazinas, a isoniazida, o ácido acetilsalicílico e outros (Capítulos 16 e 32, respectivamente).



Figura 18.15 A. Eritema multiforme B. Evolução de lesões periorais de paciente com o eritema multiforme.





Figura 18.16 Eritema nodoso por contraceptivo oral.

### ▪ **Síndrome de hipersensibilidade a fármaco**

Representa um quadro de difícil reconhecimento, em parte pela grande variedade de denominações, como SHF, entre outros. É conhecida na literatura inglesa pelo acrônimo *DRESS* e caracteriza-se, em sua forma completa, por erupção cutânea eventualmente grave, linfadenopatia generalizada, hepatite, artralgia, febre e eosinofilia não só no sangue periférico, mas também como infiltrados em órgãos como pulmões, rins etc. (Figura 18.17).



Figura 18.17 DRESS por anticonvulsivante.

Em geral, surge antes dos 2 primeiros meses de uso do medicamento. É mais frequente em negros e pode ser fatal em cerca de 10 a 20% dos casos.

Há uma tendência a subdividi-la em duas formas. A primeira, já descrita anteriormente, e a segunda, de início mais tardio, baseia-se na presença de linfócitos atípicos nas lesões sobretudo cutâneas, que podem ser pápulas, placas e nódulos. Nesse caso, a patologia das lesões cutâneas é indistinguível daquela da micose fungoide, assim como a do gânglio dos linfomas, daí ser incluída entre as causas de pseudolinfoma.

A erupção cutânea pode ser morbiliforme, descamativa e evoluir para eritrodermia, infiltração, bolhas superficiais sem necrose (o que a diferenciaria da NET) ou mesmo purpúrica. A hepatite pode evoluir para insuficiência hepática com consequente óbito. A leucocitose pode atingir números maiores que  $50.000/\text{mm}^3$ , com 40% de eosinófilos.

É tipicamente causada por anticonvulsivantes aromáticos como fenitoína, fenobarbital e carbamazepina, mas também por sulfonamidas. Outras substâncias eventualmente relacionadas são minociclina, talidomida, dipirona, ranitidina, alopurinol, indinavir, nevirapina, zalcitabina, inibidores de canal de cálcio etc. Estudos evidenciaram que na DRESS causada por alopurinol a mortalidade tende a ser mais alta. Atualmente reconhece-se uma possível associação das etiologias referidas à infecção pelos herpes-vírus humano tipos 6, 7, EBV e CMV com possível efeito sinérgico aos fármacos em pessoas com determinados HLA.

O pronto reconhecimento dessa síndrome se faz necessário, mas é extremamente difícil pelas já citadas gamas de denominações e heterogeneidade das formas de erupção cutânea. Alguns sistemas de classificação, como o sistema europeu RegiSCAR (*severe cutaneous adverse reactions*), podem auxiliar nesta classificação com base nos achados clínicos.

O tratamento consiste na pronta interrupção do fármaco envolvido, associado ao uso de corticosteroides sistêmicos (1 a 1,5 mg de prednisona ou equivalente), devendo ser mantido até

absoluto controle da doença (4 a 6 semanas) antes de se iniciar uma redução lenta e gradual. Em caso de piora do quadro, deve-se considerar pulso de corticoide ou uso de imunoglobulina.

O processo de recuperação do paciente acometido é moroso e com frequentes exacerbações. Esta característica justifica suporte clínico rigoroso, essencial para o manejo dessa doença potencialmente fatal (Capítulo 53, item *Pseudolinfomas*).

## ▪ **Porfíria**

Os vários tipos de porfíria podem ser desencadeados ou exacerbados pelo uso de alguns medicamentos, como barbitúricos, cloroquina, griseofulvina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, voriconazol e outros. Desses, alguns são capazes também desencadear pseudoporfíria (Capítulo 63).

## ▪ **Pênfigo**

Ver Capítulo 19.

## ▪ **Psoríase**

Ver Capítulo 13.

## ▪ **Reação granulomatosa intersticial a fármaco**

Ver Capítulo 28.

## ▪ **Fotodermatites**

Erupções eritematosas, eritematopapulosas e vesicobolhosas em áreas expostas ao sol podem ocorrer com o uso de medicamentos ativos fotoquimicamente e capazes de absorver luz; entre esses medicamentos, destacam-se a clorotiazida, as tetraciclina, as fenotiazinas, as sulfonamidas, a griseofulvina, os retinoides e outros (Figuras 18.18 e 18.19; Capítulo 74, item *Fotodermatoses induzidas por substâncias químicas*).



Figura 18.18 Fototoxicidade por tiazídico.



Figura 18.19 Fotoalergia por sulfametoxazol-trimetropima.

► **Manifestações cutâneas do tratamento antineoplásico**

O aumento de incidência das neoplasias sólidas e as novas estratégias terapêuticas disponíveis justificam a preocupação com o crescente número de reações cutâneas relacionadas com os quimioterápicos. Há que se considerar que essas substâncias podem atuar como qualquer outro composto mencionado e causar as clássicas RMA mediadas ou não por vias imunes. Os mecanismos específicos adicionais dos quimioterápicos, como a citotoxicidade e ligação aos receptores de proliferação celular, têm grande influência no ciclo fisiológico do tegumento e justificam o grande potencial de RMA atribuídas a essa modalidade terapêutica.

A classificação e o prognóstico da RMA por quimioterápico é o primeiro passo para atendimento adequado do paciente acometido. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (National Cancer Institute) publica e atualiza classificação denominada *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), que também gradua as manifestações com base em sua gravidade. Trata-se de um bom padrão para realização de pesquisas e para definição do prognóstico e da terapêutica necessária. São ainda consideradas interferências nas atividades de vida diária e autocuidado. A Anvisa também adota esta classificação (Quadro 18.2).

Os agentes citotóxicos ainda são considerados a base do tratamento quimioterápico e agem na proliferação celular descontrolada das neoplasias malignas. Esse mecanismo é responsável, ainda, pela maioria das reações adversas aos quimioterápicos. A terapia citotóxica, além de frear a proliferação celular neoplásica e a formação de metástases, atinge as células que apresentam maior proliferação fisiológica, como pele, cabelos e unhas. Esse mecanismo explica a patogenia de alterações comuns, previsíveis e nem sempre evitáveis como a pancitopenia, o eflúvio anágeno, a estomatite, os sulcos de Beau e a onicomadese. São consideradas reações causadoras de grande estigma social, desconforto e podem gerar complicações, além de atuar como porta de entrada para infecções secundárias (Figuras 18.20 a 18.22).



Figura 18.20 Início de eflúvio anágeno em paciente utilizando substância citostática.



Figura 18.21 Linhas de Mee em paciente usando paclitaxel e cisplatina. Alterações da proliferação celular aparecem conforme a periodicidade da quimioterapia.



Figura 18.22 Hemorragia subungueal em paciente utilizando medicação da classe dos taxanos.



Figura 18.23 Síndrome eritrodissésica por uso de 5-fluorouracila sistêmico.



Outros tipos de reações e seus mecanismos também devem ser reconhecidos. Dentre eles, podem-se citar os quadros de dermatite pós-irradiação, síndrome eritrodisséptica palmoplantar (Figura 18.23 e Capítulo 16, item *Eritemas localizados*), dermatose flagelada pela bleomicina (Figura 18.24), entre outros.

As novas substâncias com alvo molecular como os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico agem na sinalização da proliferação celular neoplásica e não apresentam grande efeito citotóxico. No entanto, o tegumento apresenta grande riqueza desses receptores e sinalizadores. Essa interação resulta em alterações do ciclo normal da queratinização e explica achados como a erupção acneiforme e paroníquia crônica não infecciosa. A dermatite pós-irradiação, as reações cutâneas por inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e as reações pelos inibidores da multiquinase serão pormenorizadas a seguir (Capítulo 22).

## ► **Recall dermatitis, reativação de queimadura solar e dermatite pós-irradiação**

São três quadros clínicos bastante peculiares cujo processo a própria denominação em inglês traduz perfeitamente (*recall dermatitis*).<sup>\*</sup> A *reativação de queimadura solar* pode ocorrer em casos de queimadura por raios ultravioleta que aconteceram até 1 mês antes do uso do medicamento, mas, em geral, ocorre após poucos dias da queimadura e pode ser, inclusive, mais intensa. O metotrexato é, definitivamente, o principal responsável; ciclofosfamida, etoposida, suramina e associados, ciprofloxacino, piperacilina, tobramicina e cefazolina com gentamicina já foram causas descritas na literatura. Na *dermatite pós-irradiação*, ocorre uma reação cutânea recorrente localizada no local de radioterapia prévia (dias a anos), após utilização, em geral, de citostáticos (forma que tende a ser mais intensa). Como exemplo podem ser citados docetaxel, pemetrexede, doxorubicina, dacarbazina, 5-fluorouracila, metotrexato, interferon alfa 2-b, tamoxifeno, sinvastatina, erlotinibe etc. *Extravasamento de agente citotóxico* decorrente de ruptura de veia pode levar a um processo inflamatório neste local quando o paciente utilizar, em outro local, o medicamento por via intravenosa; em geral são medicamentos citostáticos (Quadro 18.3 e Capítulo 75, item *Reativação da dermatite pós-irradiação*).

## ► **Reações cutâneas por inibidores do EGFR e inibidores da multiquinase**

*Ciro M. Gomes, Eduardo Bornhausen-Demarch e David R. Azulay*

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) é uma glicoproteína transmembrana envolvida no controle do crescimento e da proliferação celular.



É encontrada em diversos tecidos, incluindo células do folículo piloso, glândulas sebáceas, écrinas e queratinócitos. Em algumas neoplasias há descontrole na expressão do EGFR, que se encontra muito aumentada, o que, em última instância, propicia a proliferação de células tumorais no organismo.

Nos últimos anos, novos medicamentos quimioterápicos capazes de inibir seletivamente o EGFR vêm sendo utilizados no tratamento de diversas neoplasias, em geral aquelas de grau avançado ou metastático. Por outro lado, o uso de tais medicamentos tem como efeito adverso inúmeras reações cutâneas, muitas das quais sem protocolo de tratamento definido até o momento, mas que em geral são reversíveis com a diminuição da dose ou, dependendo da gravidade, com a suspensão da medicação; a intensidade da resposta está relacionada com a boa resposta do tumor frente ao fármaco. Além disso, esses medicamentos não apresentam a citotoxicidade sistêmica dos quimioterápicos convencionais, apesar de poderem favorecer o aparecimento de neoplasias cutâneas e em outros locais.

Esses agentes são, de acordo com o mecanismo de ação, divididos em duas classes: *anticorpos monoclonais* e *inibidores da tirosinoquinase*. Os anticorpos monoclonais têm sua ação no domínio extracelular do receptor. Agem como antagonistas competitivos, ligando-se ao domínio extracelular do EGFR. Já os inibidores da tirosinoquinase agem no domínio intracelular, por ação inibitória na fosforilação da tirosinoquinase. Ambos impedem o estímulo exagerado à angiogênese, a proliferação celular, a inibição da apoptose deflagrada pelas células tumorais e a formação de metástases (Figura 18.25).

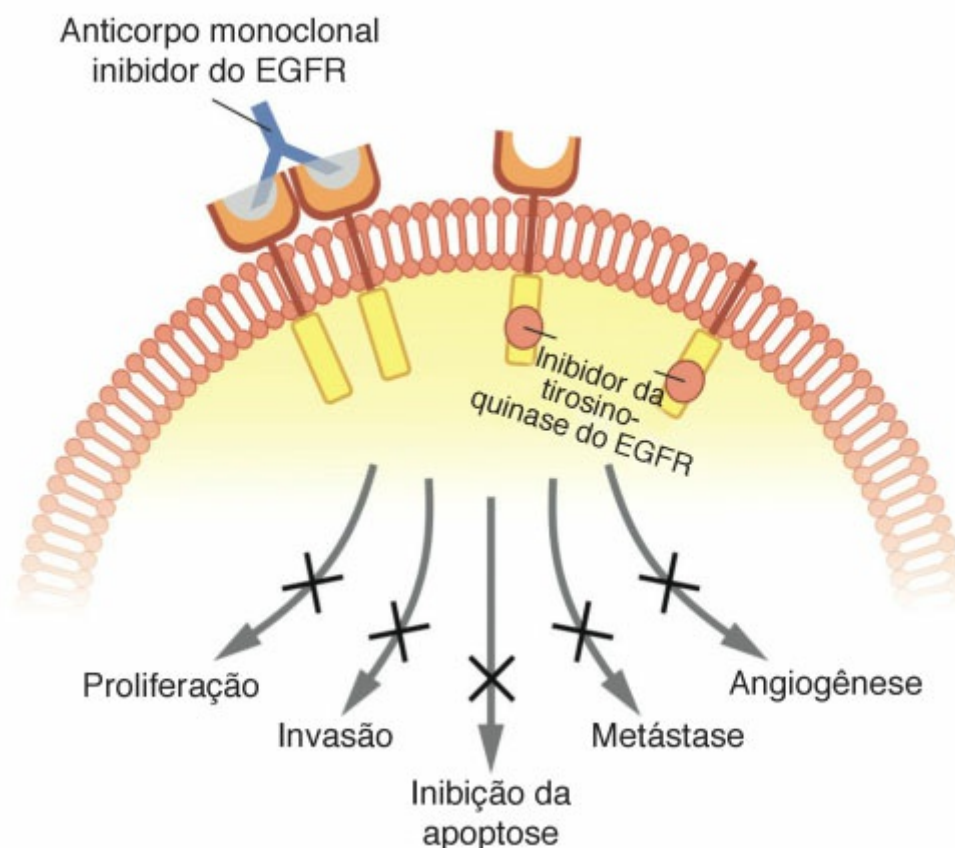


Figura 18.25 Mecanismo de ação dos inibidores dos EGFR: agem impedindo diversas etapas da proliferação

tumoral.

O bloqueio da via de ligação do EGFR tem como consequência o desenvolvimento de reações cutâneas justamente por se expressar nas células da pele e anexos. Por outro lado, tais reações representam um sinal clínico da efetividade do tratamento. O já bem conhecido acrônimo PRIDE (*papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth; itching, and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors*) traduz bem o quadro clínico desencadeado pelos medicamentos do grupo.

Na erupção acneiforme (manifestação mais frequente e intensa, 60 a 80%), não são vistos comedões e os locais mais acometidos são a face e o tronco (Figura 18.26 A). Essa manifestação é mais intensa em uso de cetuximabe. Infecção bacteriana secundária por *Staphylococcus aureus* pode ocorrer. Os pelos, por sua vez, tornam-se finos e quebradiços, com relatos de alopecia em alguns pacientes (Figura 18.26 B). Pode ocorrer aumento de cílios.

Alterações ungueais, como paroníquia e granuloma piogênico, costumam ocorrer nos quirodactilos. Xerose cutânea acompanhada de prurido é outra manifestação comum nos membros superiores e inferiores e pode ser tratada com o uso de cremes emolientes. Mucosite ocorre com pouca frequência e fotossensibilidade, eventualmente (Figura 18.26 C).

<b>Quadro 18.3</b>		Alterações tegumentares causadas por quimioterapia.					
<b>Classe do fármaco</b>	<b>Alopecia</b>	<b>Estomatite</b>	<b>Hiperpigmentação</b>	<b>Angioedema e/ou urticária</b>	<b>Irritação local*</b>	<b>Alterações ungueais**</b>	<b>Fotossensibilidade</b>
<b>Antimetabólitos</b>							
Metotrexato	×	×	2	×	–	–	×
5-fluorouracila	×	×	1	–	–	–	×
<b>Agentes alquilantes</b>							
Mostarda nitrogenada	×	×	1	×	×	–	–
Bussulfano	–	–	1	–	–	–	–
Nitrosureia	×	×	3	–	×	–	–
<b>Antibióticos</b>							
Bleomicina	×	×	2	–	–	×	–
Actinomicina-D	×	×	–	×	×	–	–
Doxorrubicina	×	×	1	–	×	–	–
Alcaloides da vinca	×	×	–	×	×	–	×
<b>Outros agentes</b>							
Hidroxiureia	×	–	2	×	×	×	–

x = relatados; 1 = pigmentação difusa; 2 = unhas apenas; 3 = pele e/ou mucosas; A = porfiria cutânea *tarda*; B = reativação de queimadura e da dermatite pós-irradiação; C = esclerose acral e fenômeno de Raynaud; D = erupção liquenoide; E = eritema acral. \*Irritação química, necrose, celulite e flebite. \*\*Não pigmentares.

Observação: ver itens *Dermatite flagelada*, no Capítulo 12; *Eritema acral*, Capítulo 16; *Hidradenite écrina*, Capítulo 57; *Ceratose seborreica*, Capítulo 50.

Adaptado de: Wintroub BU, Stern RS. Cutaneous reactions to drugs. *In*: Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1987, p. 1363.





Figura 18.26 Alterações pelo uso de inibidor do EGFR em uma paciente do sexo feminino. A. Erupção acneiforme. B. Alopecia. C. Fotossensibilidade discreta. (Cortesia da Dra. Bruna Duque Estrada.)

O tratamento deve visar à redução dos sintomas cutâneos e, principalmente, erradicar infecções secundárias. Anti-histamínicos, emolientes com reduzida ação comedogênica, fotoprotetores e corticosteroides tópicos são rotineiramente utilizados. A aplicação de tópicos contendo menadiona, um precursor da vitamina  $K_2$ , ou creme contendo vitamina  $K_1$  a 0,1% aplicado 2 vezes/dia na face, parece ser efetiva na redução do *rash* causado pelos inibidores do EGFR. Antibioticoterapia sistêmica deve ser instituída em casos de infecção secundária. A suspensão do tratamento antineoplásico pode ser necessária em caso de reações intensas.

As alterações ungueais devem ser conduzidas com proteção a traumas e cuidados locais. Corticosteroides tópicos são úteis nos casos de paroníquia não infecciosa. Intervenção cirúrgica pode ser necessária em casos de onicocriptose e formação de granuloma piogênico. Devem-se privilegiar estratégias conservadoras, como infiltração de corticosteroides e fenolização.

Ensaio clínicos randomizados sugerem o tratamento profilático como estratégia promissora, que evita suspensão do fármaco, otimiza o tratamento antineoplásico e melhora a qualidade de vida dos pacientes tratados. A profilaxia consiste no uso de fotoprotetores livres de PABA, corticosteroides de baixa potência e antimicrobianos da classe das tetraciclina antes da aplicação dos inibidores do EGFR. A doxíciclina mostrou-se efetiva por sua provável ação na quimiotaxia e redução de casos de neutropenia febril.

Os inibidores da multiquinase, como o sorafenibe e o sunitinibe, agem nas diversas proteínas tirosinoquinases responsáveis pela diferenciação celular e angiogênese. As reações cutâneas descritas são descamação, edema, hiperpigmentação e proliferação de células escamosas atípicas em 7% dos casos. Hemorragias em estilha são as alterações ungueais mais características e podem ocorrer em cerca de 70% dos usuários de sorafenibe.

## ► **Acometimento extracutâneo nas farmacodermias**

Conforme já mencionado, praticamente todos os órgãos e sistemas podem ser acometidos, isoladamente ou simultaneamente. Destacam-se aqui glomerulonefrite, necrose tubular, cardite e pericardite, aplasia medular total ou específica, distúrbio da coagulação, gastrenterite, hepatite, pancreatite, miosite, encefalite, meningite, disendocrinia, uveíte, irite, catarata e outros.

## ► **Medicações “naturais”, nutracêuticos, cosméticos e cosmecêuticos**

Diversas classificações são atribuídas às novas estratégias terapêuticas disponíveis. No entanto, cabe salientar que a maioria das agências reguladoras internacionais considera apenas três classes bem estabelecidas: alimentos, cosméticos e medicamentos. A denominação de tópicos, comprimidos ou injetáveis como “medicações naturais”, nutracêuticos, cosméticos e cosmecêuticos não garante que esses compostos tenham sido submetidos à fiscalização rigorosa despendida às substâncias classificadas como medicamentos antes da comercialização.

Esse fato deve chamar a atenção do dermatologista, já que nenhum composto, mesmo derivado de vegetais em sua forma natural, pode ser considerado inócuo, principalmente em categorias especiais. A ausência de evidências científicas impossibilita estimar o real risco dessas substâncias para a saúde humana. Cabe ao dermatologista ter cautela no uso dessas estratégias, principalmente em casos de pacientes com comorbidades ou gestantes. Algumas bases de dados já se dedicam ao estudo dessa questão e publicações sobre esse quesito podem ser consultadas

quanto aos efeitos colaterais e interações medicamentosas (*Natural Medicines Comprehensive Database* <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>).

## ► **Nanotecnologia**

Diversas formulações vêm sendo produzidas com o auxílio da nanotecnologia. São denominadas *nanopartículas* as partículas que apresentam diâmetro aerodinâmico médio de 1 a 100 nm. Na dermatologia, elas vêm sendo utilizadas na formulação de tópicos (principalmente os fotoprotetores) na tentativa de melhorar a cosmética dos protetores físicos como o dióxido de titânio e óxido de zinco.

Não existe evidência científica suficiente para assegurar a inocuidade desses compostos à saúde humana. Alguns estudos sugerem que as nanopartículas insolúveis utilizadas nos fotoprotetores não acarretam risco aumentado ao usuário. Ao que parece, a incidência de efeitos colaterais depende mais das propriedades químicas do composto do que do tamanho das partículas utilizadas, apesar de alguns estudos *in vitro* já terem demonstrado a possibilidade de dano ao DNA. A intoxicação por via inalatória dessas diminutas partículas ainda causa preocupação. Pela falta de relatos consistentes sobre a influência da nanotecnologia e RMA, essas medicações devem ser utilizadas com extrema cautela, principalmente nos pacientes com conhecida sensibilidade a substâncias e gestantes.

## ► **Abordagem diagnóstica e terapêutica das farmacodermias**

### ■ **Diagnóstico**

A anamnese é, isoladamente, o elemento de maior valia no diagnóstico de uma farmacodermia. A concomitância do aparecimento da erupção com a ingestão de um fármaco deve despertar a atenção do profissional para o diagnóstico de farmacodermia; ocasionalmente, a farmacodermia surge anos após o uso esporádico ou continuado de determinado fármaco. Outros dados devem ser considerados, como os tipos eruptivos mais frequentes nas farmacodermias serem exantemas (45%), urticárias e afins (27%), eritema fixo (9%) e eritema multiforme (5%); a exclusão de outras causas; o enquadramento do tipo do fármaco ao tipo eruptivo (boxe *Relação entre medicamentos e tipos eruptivos*, adiante); o diagnóstico diferencial bem conduzido com outras dermatoses; a eliminação do remédio como teste; a reexposição como teste diagnóstico só poder ser feita em determinados casos; às vezes, essa reexposição é acidental.

O diagnóstico laboratorial, apesar de útil em alguns casos, é de menor valia do que o diagnóstico clínico; destacam-se os seguintes exames: histopatologia, em que os achados variam com o tipo de reação e podem ajudar no diagnóstico, pois, além de serem eventualmente bastante correlacionáveis, podem afastar outras hipóteses. Testes cutâneos, compreendendo escarificação,

intradérmico e de contato; os de contato são realmente de valor indiscutível quando positivos. Outros testes são: técnica da janela cutânea, hemograma, níveis séricos de IgE e outras imunoglobulinas; imunofluorescência, teste de desgranulação basofílica, testes de liberação de histamina e serotonina; teste radioalergossorbente (RAST) para anticorpo IgE-específico.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Modelos evolutivos dos mais variados podem ser observados: superagudo, agudo, crônico, recidivante, persistente etc. O prognóstico pode ser benigno, como no eczema de contato ou na erupção fixa à substância, ou grave e mortal, como no choque anafilático, na NET, nas angiites e em outros, existindo uma ampla gama de variações entre esses extremos.

As doenças classificadas dentro do acrônimo SCAR devem ser prontamente reconhecidas, bem como seus sinais maiores. O dermatologista deve estar atento a sinais potenciais de gravidade como febre, linfonodomegalia, edema labial, comprometimento mucoso extenso, eritrodermia, púrpura, destacamento cutâneo maior que 30%. Esses achados costumam sugerir a necessidade de internação hospitalar ou cuidados intensivos.

## ▪ **Terapêutica**

Deve basear-se preliminarmente na interrupção do uso do fármaco. Em casos agudos e graves, a terapêutica deve ser imediata e heroica (epinefrina, corticoide venoso, massagem cardíaca, traqueostomia etc.). Conforme já visto, as farmacodermias mimetizam praticamente todas as erupções cutâneas, por isso exigem terapêutica adequada a cada caso, levando-se em consideração o mecanismo patogênico, a natureza e extensão das lesões cutâneas e o comprometimento de outros órgãos.

## ▪ **Profilaxia**

A frequência com que ocorrem as RMA e a gravidade de algumas impõem ao médico reflexão antes de se indicar qualquer terapêutica. O primeiro passo é fazer o diagnóstico correto da doença, evitando-se, assim, a polifarmácia; em segundo lugar, a indicação deve ser precisa, o que também reduz muito a polifarmácia; em terceiro lugar, deve-se procurar realizar anamnese sobre o uso anterior de remédios e seus possíveis efeitos colaterais; e, finalmente, o uso de determinadas substâncias (penicilina injetável, antissoros etc.) exige vigilância armada imediata (torniquete, epinefrina, corticoide venoso, anti-histamínico parenteral etc.).

<b>Relação entre medicamentos e tipos eruptivos</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Tipo eruptivo</b>
Ácido acetilsalicílico	Urticária, ulceração oral, púrpura e vasculite; trombocitopenia e hemorragia gastrointestinal
Ácido paraminossalicílico	Urticária e afins; erupção fixa, eritrodermia, prurido, conjuntivite e febre
Ampicilina	Erupções eritematosas, papuloeritematosas, urticária, púrpura, doença do soro

Anfotericina B	Urticária, alopecia, comprometimentos renal, hepático e hematopoiético
Antipirina	Despigmentação e eritema
Barbitúricos	Erupções maculopapulosas e bolhosas; urticária, angiite, eritema polimorfo, púrpura, erupção fixa, fotodermatite, choque anafilático, lúpus eritematoso-símile
Bleomicina	Alopecia, estomatite, erupção vesicobolhosa, hemorragia
Brometos	Erupções bolhosa, acneiforme e eczematosa, eritema nodoso e angiite
Canamicina	Urticária e afins; eczema
Cetuximabe	Eritema e erupção acneiforme, principalmente, facial
Citostáticos	Quadro 18.3
Cloroquina	Fotodermatite, alopecia, clareamento dos cabelos, urticária e afins; degeneração da retina, atrofia do nervo óptico, discrasias sanguíneas e neuropatias
Codeína	Urticária e erupção fixa
Contraceptivos	Angiite, telangiectasia, urticária, despigmentação, acne, eritema nodoso, eczema, acidentes vasculares cerebrais, icterícia, lúpus eritematoso-símile
Corticoides	Estrias atróficas, eritema, telangiectasia, púrpura
Cumarínicos	Erupções urticariformes e afins; alopecia, necrose, discrasias sanguíneas
D-penicilamina	Ver <i>Penicilamina</i>
Dapsona	Urticária e afins; erupção liquenoide, anemia hemolítica
Diazepam	Pruridermia, urticária e afins
Digitais	Erupções bolhosa e exantemática; urticária e alterações visuais
Eritromicina	Urticária e afins; prurido e hepatite
Estatinas	Dermografismo, NET, AGEP, queilite, reação liquenoide, porfiria cutânea <i>tarda</i> , fototoxicidade, síndrome dermatomiosite-símile, lúpus-símile etc.
Etambutol	Púrpura e neurite retrobulbar
Fenilbutazona	Urticária e afins; eritema polimorfo, NET, púrpura, vasculite, estomatite, erupção fixa, eritrodermia, alterações renais, hepáticas e agranulocitose
Fenolftaleína	Urticária e afins; erupções bolhosa e fixa
Fenotiazinas	Urticária e afins; fotodermatites, eritema polimorfo, erupções eczematosa, esfoliativa, liquenoide e purpúrica; hipotensão, hepatite, psicoses e icterícia
Griseofulvina	Fotodermatite, erupção fixa, urticárias e afins
Heparina	Urticária, alopecia, púrpura e necrose
Hidralazina	Fotodermatite, púrpura, erupção eritematopapulosa, eritrodermia, síndrome lúpus-símile
Indometacina	Urticária e afins; púrpura, vasculite, alopecia e agravamento da psoríase
Insulina	Pruridermia, urticária e afins; púrpura
Iodeto	Erupções bolhosa e acneiforme; pruridermia, urticária, acne, foliculite, vasculite, eritema nodoso
Isoniazida	Erupções eritematosas, urticária, prurido, acne, dermatose semelhante à pelagra



Mepobramato	Eritema multiforme, urticária, erupção fixa, eczema, febre e insônia
Mercuriais	Estomatite, eritema polimorfo, erupção fixa e púrpura
Metotrexato	Estomatite, urticária e afins; púrpura, alopecia, fibrose hepática, depressão medular e ulcerações gastrintestinais
Nitrofuranos	Urticária e afins; eczema e eritrodermia
Ouro	Urticária e afins; erupções eritematosa, liquenoide e purpúrica; eritrodermia e estomatite
Penicilamina	Estomatite, bolhas hemorrágicas sob atrito, linfadenopatias, neurites e alterações gastrintestinais; principal causadora do pênfigo induzido por medicamentos
Penicilina	Erupções eritematosas, urticariformes, eritodérmicas, bolhosas e purpúricas; erupção fixa, pruridermia, NET, doença do soro, choque anafilático, febre
Polimixina	Urticária, pruridermia, alterações tóxicas neurais e renais
Propranolol	Urticária, pruridermia, púrpura, acne, erupção eritematosa e psoriasiforme; depressão, fadiga, tontura e asma
Reserpina	Urticária e lúpus eritematoso-símile; depressão e alterações psíquicas
Rifampicina	Urticária e afins; trombocitopenia e neurite
Salicilatos	Vasculite, púrpura e urticária; irritação e sangramento gástricos
Sulfametoxipiridazina	Erupções bolhosa, purpúrica e urticariforme; NET, eritrodermia, lúpus eritematoso-símile, hepatite focal
Sulfonilureia	Fotodermatite, urticária e afins; NET, eritema polimorfo, eritrodermia, erupção bolhosa, alterações hepáticas e hematopoiéticas
Tetraciclina	Erupções urticariformes, exantemáticas, porfíria-símile, eritema polimorfo, prurido anal, fotodermatite e fotonicolise
Trimetadiona	Eritema polimorfo, alopecia, vasculite, eritrodermia, acne, lúpus eritematoso-símile, síndrome nefrótica e hepatite
Vacinas e soros	Reações anafiláticas, urticária e doença do soro
Vancomicina	Urticária e afins; neuropatia do VIII par, tromboflebite e síndrome do homem vermelho ou do pescoço vermelho que consiste em eritema súbito generalizado ou mais intenso no pescoço e prurido; há eventualmente angioedema e choque. Ocorre também em crianças e mulheres. É dose-dependente e também se relaciona à velocidade de administração
Vitamina A	Alopecia, xerodermia, cefaleia, anorexia
Vitamina B	Anafilaxia e acne

NET = necrólise epidérmica tóxica; AGEP = pustulose exantemática generalizada aguda.

## ► Bibliografia

### Mecanismos

Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, Salas M, Canto G, Blanca M. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013 Jan;43(1):85-91.

Charfi R, El Aïdli S, Zaïem A, Kastalli S, Sraïri S, Daghfous R, Lakhal M. Adverse drug reactions in older adults: a retrospective study from pharmacovigilance. *Therapie*. 2012 Sep-Oct;67(5):471-6.

- Imbaraj SD, Muniappan M, Muthiah NS, Amutha A, Glory Josephine, Rahman F. Pharmacovigilance of the cutaneous drug reactions in outpatients of dermatology department at a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res*. 2012 Dec;6(10):1688-91.
- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700.
- Wei CY, Ko TM, Shen CY, Chen YT. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):132-41.

## Reações não imunológicas

- Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther*. 2012 Jan-Feb;25(1):12-22.
- Hempel C, Martin C. Getting under the skin of adverse drug reactions. *Orthopedics*. 2012 Oct;35(10):872-6.
- Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5): 1225.

## Formas clínicas

- Barbaud A. Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Aug-Sep;136(8-9):635-44.
- Cheung MJ, Taher M, Lauzon GJ. Acneiform facial eruptions: a problem for young women. *Can Fam Physician*. 2005 Apr;51:527-33.
- Cravo M, Gonçalo M, Figueiredo A. Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch tests to the three piperazine derivatives. *Int J Dermatol*. 2007 Jul;46(7):760-2.
- Davari P, Maibach HI. Contact urticaria to cosmetic and industrial dyes. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Jan;36(1):1-5.
- Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Aug 1;12(4):233-45.
- Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2009 Sep;15(3):143-55.
- Gurfinkel ACM, Azulay DR, Azulay RD. Fotooncolise por doxiciclina. *An Bras Dermatol*. 1982;57:223-4.
- Kubo Y, Fukumoto D, Ishigami T, Hida Y, Arase S. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: report of two Japanese cases and published work review. *J Dermatol*. 2010 Sep;37(9):807-11.
- Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;12(5):485-90.
- Martins VM, Sousa AR, Portela Nde C, Tigre CA, Gonçalves LM, Castro Filho RJ. Exogenous ochronosis: case report and literature review. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):633-6.
- Mughal AA, Kalavala M. Contact dermatitis to ophthalmic solutions. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Aug;37(6):593-7.
- Oliveira A, Sanches M, Selores M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Med Port*. 2011 Dec;24 Suppl 4:995-1002.
- Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002 Oct;96(1):23-43.
- Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006 Jun;15(6):406-20.
- Sotelo-Cruz N. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Gac Med Mex*. 2012 May-Jun;148(3):265-75.
- Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;12(5):491-7.
- Viard I, Wehrli PB, Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with human immunoglobulin. *Science*. 1998 Oct 16;282(5388):490-3.
- Yalçın S, Dizdar O, Yalin B. Sparing of previously irradiated skin from erlotinib-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1): 178-9.

## Farmacodermias miméticas de quadros clínicos importantes

- Alpay K, Kurkçuoğlu N. Iododerma: an unusual side effect of iodide ingestion. *Pediatr Dermatol*. 1996 Jan-Feb;13(1):51-3.
- Anderson JA. Antibiotic drug allergy in children. *Curr Opin Pediatr*. 1994 Dec;6(6):656-60.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome. *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Dec;15(4):250-7.
- Botelho LFF, Higashi VS, Padilha MHVQ, Enokihara MM, Porro AM. DRESS: clinicopathological features of 10 cases from an University Hospital in São Paulo. *An Bras Dermatol*. 2012 Sep-Oct;87(5):703-7.
- Bowman C, Delrieu O. Immunogenetics of drug-induced skin blistering disorders. Part II: synthesis. *Pharmacogenomics*. 2009 May;10(5):779-816.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V *et al*. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97.
- Chantorn R, Lim HW, Shwayder TA. Photosensitivity disorders in children: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1093.e1-18.
- Chantorn R, Lim HW, Shwayder TA. Photosensitivity disorders in children: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1113.e1-15.
- Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):71-92.
- Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):435-49.
- Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I – anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol*. 2004;79(4):471-88.
- Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF $\alpha$  agents. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Dec;10(12):889-97.
- De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X *et al*. Systemic lupus erithemathosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French survey. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R545-51.
- Farewell AP, Braverman LE. Iodide. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 1402-4.
- Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jun;66(6):988-94.
- Hsu CY, Chen WS, Sung SH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of literature. *Intern Med*. 2012;51(6):601-6.
- Janerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Stawny M, Silny W. Dermatomyositis-like eruption induced by hydroxyurea: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2009 Sep;18(3):131-4.
- Kanji S, Chant C. Allergic and hypersensitivity reactions in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Jun;38(6 Suppl):S162-8.
- Nofal A, El-Din ES. Hidroxyurea-induced dermatomyositis: true amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like eruption? *Int J Dermatol*. 2012 May;51(5):535-41.
- Pranteda G, Grimaldi M, Salzetta ML *et al*. Vegetating iododerma and pulmonary eosinophilic infiltration. A simple co-occurrence? *Acta Derm Venereol*. 2004;84(6):480-1.
- Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 2012 Jan;70(1):12-7.
- Rothe MJ, Bialy TL, Grant-Kels JM. Erythroderma. *Dermatol Clin*. 2000 Jul;18(3):405-15.
- Ruiz-Genaro DP, Sanz-Sánchez T, Bartolomé-González B *et al*. Dermatomyositis-like reactions induced by

chemotherapeutical agents. *Int J Dermatol*. 2002 Dec;41(12):885-7.

Smith CH, Anstey AV, Barker JN *et al*. British association of dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005 Sep;153(3):486-97.

Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Jul;6(4):431-43.

Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):80-90.

Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(1):101-12.

Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD. Cutaneous manifestations of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Apr;38(5):348-60.

## **Manifestações cutâneas do tratamento antineoplásico**

Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Mar;102(3):179-87.

Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Nov;6(11):959-77.

## **Recall dermatitis, reativação de queimadura solar e dermatite pós-irradiação**

Kandemir EG, Karabudak O, Maydagli A. Docetaxel-induced radiation recall dermatitis. *Swiss Med Wkly*. 2005 Jan 8;135(1-2):34-5.

Krishnan RS, Lewis AT, Kass JS, Hsu S. Ultraviolet recall-like phenomenon occurring after piperacilin, tobramycin and ciprofloxacin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jun;44(6):1045-7.

Ruocco V, Ruocco E, Brunetti Giampiero. Recall phenomena: another facet of the immunocompromised district. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):252-3.

Zawar V, Nerlikar S. Dermatitis recall during disulfiran therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004 Jan-Feb;70(1):33-5.

## **Reações cutâneas por inibidores do EGFR e inibidores da multiquinase**

Belloni B, Schönewolf N, Rozati S, Goldinger SM, Dummer R. Cutaneous drug eruptions associated with the use of new oncological drugs. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:191-202.

Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):545-70.

Lynch TJ, Kim ES, Eaby B *et al*. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007 May;12(5):610-21.

Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximabe therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24(4):453-9.

Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC *et al*. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011 Mar;22(3):524-35.

## **Medicações “naturais”, nutracêuticos, cosméticos e cosmeceuticos**

Millikan LE. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clin Dermatol*. 2001 Jul-Aug;19(4):371-4.

Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Dermatol Clin*. 2009 Oct;27(4):401-16.

## **Nanotecnologia**

Golubovic-Liakopoulos N, Simon SR, Shah B. Nanotechnology use with cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Sep;30(3):176-80.

Nohynek GJ, Dufour EK. Nano-sized cosmetic formulations or solid nanoparticles in sunscreens: a risk to human

health? *Arch Toxicol*. 2012 Jul;86(7):1063-75.

## **Abordagem diagnóstica e terapêutica das farmacodermias**

Watson J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C *et al*. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):941-7.

Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract*. 2012 Nov;14(11):1-21.

---

\*Fas: também conhecido como CD95 ou APO-1, é uma glicoproteína transmembrana expressa em várias células que, ao reagir com o seu ligante natural, induz a apoptose dessas células (Capítulo 1, item *Apoptose e pele*).

# Parte 8 ■ Dermatoses Vesicobolhosas

- 19 ■ Buloses, 242
- 20 ■ Mecanobuloses, 258
- 21 ■ Outras Doenças Vesicobolhosas, 262

## Buloses

*Larissa Hanauer, Luna Azulay-Abulafia, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

As doenças primariamente bolhosas são definidas como dermatoses de natureza geralmente autoimune, caracterizadas clinicamente por bolhas ou, menos frequentemente, por vesículas. Elas podem ter localizações *intraepidérmicas (acantolíticas)* ou *subepidérmicas*. Do ponto de vista clínico, as bolhas intraepidérmicas tendem a ser mais efêmeras e superficiais, como no caso dos pênfigos. As bolhas subepidérmicas, por sua vez, tendem a ser maiores e mais duradouras, como nas demais doenças do grupo das buloses autoimunes.

Quando as bolhas surgem como consequência a traumas por defeitos em quaisquer das diversas estruturas que compõem a zona da membrana basal, constituem-se, então, as *mecanobuloses* (epidermólises bolhosas) que, em geral, são de transmissão genética. A doença de Hailey-Hailey ou pênfigo familiar benigno também é uma genodermatose que se caracteriza por lesões papulovesicocrostosas (Capítulo 67). A denominação *bulose* ficaria restrita ao grupo dessas doenças de natureza exclusivamente autoimune, e que serão abordadas neste capítulo.

### ▶ Pênfigos

#### ▪ Conceito

São doenças *bolhosas autoimunes* com tendência à progressão, de evolução crônica e ilimitada, com prognóstico reservado. As bolhas são intraepidérmicas e decorrem de processo acantolítico, induzido por autoimunidade. Os antígenos variam segundo o tipo de pênfigo, podendo ser as desmogleínas, desmocolinas e desmoplaquinas moléculas constituintes dos desmossomos,

incluindo a placa desmossômica (Quadro 19.1).

**Quadro 19.1**

Formas de pênfigos, seus anticorpos e antígenos.

Doenças	Anticorpos	Antígenos	Peso em kDa
Pênfigo vulgar	IgG	Desmogleína 3	130
		Desmogleína 1	160
Pênfigo foliáceo	IgG	Desmogleína 1	160
Pênfigo induzido por substâncias	IgG	Desmogleína 1	160
		Desmogleína 3	130
Pênfigo paraneoplásico	IgG	Desmogleína 1	160
		Desmogleína 3	130
		Plectina	500
		Desmoplaquina I	250
		Desmoplaquina II	210
		Periplaquina	190
Pênfigo IgA	IgA	Desmocolina 1	110/100

## ▪ Epidemiologia

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença relativamente rara, ocorrendo com maior frequência na idade adulta (depois dos 40 anos); ocasionalmente pode ocorrer na criança. Na idade adulta, ambos os sexos são atingidos igualmente, o que não ocorre antes dos 20 anos, quando a incidência é maior no sexo feminino (5,5:1). Incide predominantemente na raça branca, porém é uma doença universal. As duas variantes do pênfigo vegetante (PVe), tanto Hallopeau (forma localizada) quanto Neumann (forma disseminada), são expressões raras de PV.

O pênfigo foliáceo (PF) clássico tem as mesmas características epidemiológicas do PV, com algumas variações entre diferentes populações. O PF endêmico é descrito em algumas regiões de países sul-americanos, como Brasil, Colômbia, El Salvador e Peru. A epidemiologia desta forma de pênfigo é peculiar por sua ocorrência familiar, afetando inclusive crianças e, sobretudo, populações rurais. O PF brasileiro (PFB) ou PF endêmico é uma doença de elevada frequência na zona rural de alguns estados brasileiros (região Centro-Oeste, Triângulo Mineiro, Oeste Paulista etc.), atingindo todos os grupos etários (cerca de 33% abaixo dos 20 anos de idade). Além disso, tem, provavelmente, conotação genética, considerando-se sua elevada frequência familiar (12% dos casos). Há maior incidência de HLA-DRB1\*04 e DRB1\*14 como fator de suscetibilidade, variando nos alelos. No PV, os alelos são HLA-DRB1\*0402 e DRB1\*1401; já no PF, os alelos são HLA-DRB1\*0404, DRB1\*1402 e DRB1\*1406. Petzl-Erler e Santamaria, em 1989, constataram que HLA-DR7, DR3 e DQW2 confeririam certa resistência ao PF.

A endemicidade do PFB é maior ao longo dos rios no período de colonização, tendendo a diminuir com o posterior desenvolvimento urbano. Acredita-se que o mosquito *Simulium*



*nigricans* (borrachudo) possa ser o vetor ou mesmo desencadear autoimunidade e, portanto, a doença.

É mais difícil estabelecer a epidemiologia dos pênfigos induzidos por substâncias, variando com os medicamentos e suas indicações.

O pênfigo herpetiforme é raro, afeta igualmente ambos os sexos, tendo sido descrito em adultos jovens e idosos.

As pessoas de meia-idade e os idosos são os mais afetados pelo pênfigo por IgA, diagnosticado necessariamente por imunofluorescência, já que clinicamente pode apresentar características de PV ou PF.

O pênfigo paraneoplásico (PP) está relacionado com neoplasias tanto benignas quanto malignas; apresenta a distribuição epidemiológica dos tumores associados.

## ■ Etiopatogenia

São doenças autoimunes cuja sede primária seria os desmossomos. Os pênfigos foram definidos como doenças autoimunes antidesmogleína, exceto o PP, que tem como antígenos a desmoplaquina e o antígeno do penfigoide bolhoso 1, além das desmogleínas. As desmogleínas são glicoproteínas transmembrana dos desmossomos; pertencem à superfamília das moléculas de adesão célula-célula que são cálcio-dependentes e denominadas caderinas. A causa pela qual estes elementos tornam-se antigênicos e induzem a produção de anticorpos permanece obscura.

Sabe-se que, no PV, o principal antígeno desmossômico envolvido é a desmogleína 3 (Dsg3) de 130 kDa, ao passo que, no PF, é a desmogleína 1 (Dsg1) de 160 kDa. Os pacientes com PV com acometimento exclusivo das mucosas têm anticorpos apenas contra a Dsg3 (a Dsg1 é praticamente ausente nelas). Isto é verdadeiro para as formas restritas às mucosas, já que, nas formas mucocutâneas, os pacientes também apresentam anticorpos anti-Dsg1. No PF, os pacientes apresentam anticorpos apenas anti-Dsg1, e, por isso mesmo, não apresentam lesões mucosas.

A *imunofluorescência direta* (IFD) revela 100% de resultados positivos, sendo utilizada a área lesional ou perilesional. O anticorpo é do tipo IgG, mas podem estar associadas também IgA (25%) e IgM (40%) e C<sub>3</sub> em 100% dos casos. Nos casos recentes de lesões exclusivamente orais, C<sub>3</sub> pode ser o único elemento encontrado. Além de C<sub>3</sub>, têm sido demonstrados C<sub>1q</sub> e C<sub>4</sub>, embora com menor frequência, o que corrobora uma ativação da via clássica, apesar de também ocorrer, raramente, ativação da via alternada. Outro ponto interessante é que a IFD pode permanecer positiva na pele de indivíduo em cura clínica por vários anos e, mesmo, sem medicação de manutenção. A deposição das imunoglobulinas e/ou complemento e, conseqüentemente, da fluorescência ocorre nos espaços intercelulares dos queratinócitos. Acantólise *in vitro* é provocada pela adição de soro de doente de PV ou PF à cultura de células epiteliais humanas ou de macacos, e sabe-se que esta ocorre sem ativação do complemento.

A *imunofluorescência indireta* (IFI) revela IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub> antidesmogleína em títulos elevados,

conhecidos como anticorpos tipo pênfigo. Atualmente, o método ELISA é empregado no monitoramento da atividade dos PF e PV, por intermédio da titulação dos anticorpos anti-Dsg1 e 3, com sensibilidade e especificidade superiores às dos demais métodos sorológicos. Convém salientar que existem casos de pênfigo sem anticorpos séricos específicos, sobretudo em doença localizada ou em fase inicial; na realidade, mais de 95% dos doentes apresentam anticorpos tipo pênfigo. A sensibilidade do teste varia em função do substrato utilizado. Por outro lado, pacientes sem lesão podem apresentar níveis por vezes elevados desses anticorpos, sobretudo nas áreas endêmicas de PFB.

As *desmogleínas*, moléculas transmembrana, dispõem de um domínio intracelular, uma porção transmembrânica, um domínio de ancoragem extracelular seguido de quatro domínios extracelulares (EC1-4), que são intercalados por moléculas de cálcio (Figura 19.1). Com a doença em atividade, no PFB e inclusive no PF, os anticorpos reagem contra os domínios distais que são EC1 e EC2. Os anticorpos de classe IgG<sub>4</sub> têm maior significado patogênico, ou seja, são os maiores responsáveis pela doença, enquanto os IgG<sub>1</sub> estão presentes nos indivíduos são – em uma fase pré-clínica –, nos doentes em remissão e em níveis bem mais baixos do que os IgG<sub>4</sub> na doença ativa. Antes da instalação da doença, os anticorpos tanto IgG<sub>1</sub> quanto IgG<sub>4</sub> encontrados são apenas contra o domínio de ancoragem extracelular; nas áreas endêmicas, por estimulação continuada da saliva dos insetos, ou seja, um estímulo antigênico continuado, ocorre, então, o desencadeamento da doença na população geneticamente predisposta, o que se daria pelo fenômeno conhecido como “disseminação de epítomos”. Por conta dessa estimulação antigênica continuada, foi recentemente documentado um aumento nos níveis séricos de IgM e IgE. Pacientes de outras doenças como oncocercose, leishmaniose e doença de Chagas, também transmitidas por picada de vetores, apresentam positividade em 40 a 80% dos casos anticorpos anti-Dsg3 com baixa titulação.

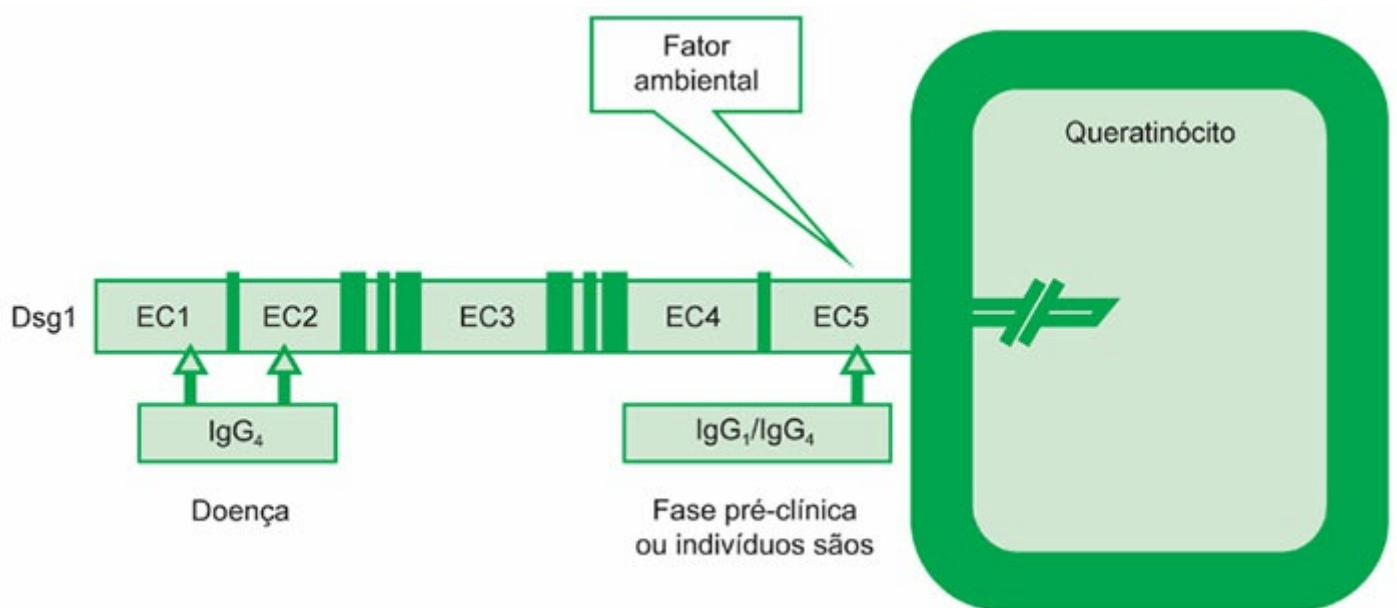


Figura 19.1 Estrutura da desmogleína.

Os pênfegos induzidos por medicamentos apresentam IFD do mesmo padrão que o PV e o PF, explicando-se pelo fato de os grupos sulfidrila reagirem de forma cruzada com as Dsg1 e 3.

O pênfego herpetiforme apresenta o mesmo padrão de IFD que o PV e o PF. A nomenclatura herpetiforme deve-se a características clínicas e não de IFD.

O pênfego por IgA caracteriza-se por IFD com depósito de imunoglobulina do tipo A1. Não existe depósito de IgG ou de IgM. Existem dois tipos de pênfego por IgA: tipo *dermatose pustulosa subcórnea* e tipo *intraepidérmico neutrofílico*. A localização do depósito pode ser subcórnea no primeiro tipo e, no segundo, nas camadas inferiores da epiderme. Na variante subcórnea, o antígeno reconhecido é a desmocolina 1 e na intraepidérmica são as Dsg1 e 3. Há alguns casos em que o depósito de IgA se dá em toda a extensão da epiderme. Os pacientes devem apresentar, além da deposição de IgA intraepidérmica, autoanticorpos circulantes do tipo IgA.

Nos casos de PP, há IFD com IgG intercelular e complemento, além de complemento com distribuição linear ou granular na junção dermoepidérmica. A IFI é positiva em cerca de 70% dos casos e revela anticorpos circulantes tipo pênfego na pele e nas mucosas, além de anticorpos contra os epitélios simples, colunares e transicionais.

Alguns aspectos imunológicos de interesse: (1) casos típicos de pênfego provocados pela d-penicilamina (inclusive com a permanência de anticorpos antipênfego anos após a retirada do medicamento e o restabelecimento do doente); (2) presença eventual de anticorpos tipo pênfego em queimados, em outras doenças autoimunes (miastenia *gravis*, lúpus eritematoso sistêmico, penfigoide cicatricial), em farmacodermias bolhosas (Lyell, entre outras) e em farmacodermias maculopapulosas penicilínicas; (3) associação de pênfego com outras doenças autoimunes (miastenia *gravis*, timoma, lúpus eritematoso); (4) o líquido da bolha é pobre em complemento; (5) a presença de padrão lúpico (banda antimembrana basal) em casos de pênfego eritematoso tipo Senear-Usher.

## ■ Classificação

Os diferentes tipos de pênfego devem ser reconhecidos pelas diferenças clinicopatológicas e também pelo prognóstico que encerram. A classificação dos diversos pênfegos com seus eventuais subtipos pode ser observada no boxe a seguir.

- A. Pênfego vulgar (PV)  
Pênfego vegetante (PVe) (Hallopeau e Neumann)
- B. Pênfego foliáceo (PF)  
PF endêmico, PF brasileiro (fogo selvagem)  
Pênfego eritematoso
- C. Pênfego induzido por fármacos
- D. Pênfego herpetiforme
- E. Pênfego por IgA (tipos dermatose pustulosa subcórnea e intraepidérmica neutrofílica)

## ■ Clínica

As manifestações clínicas variam de acordo com a sua classificação. O prurido é característico no pênfigo herpetiforme, mas pode ocasionalmente ocorrer no por IgA. Fotossensibilidade pode ser marcante, sobretudo no PF e também no PV. Escabiose e micoses superficiais podem originar prurido, muitas vezes mitigado pelo uso de corticosteroides sistêmicos. No PV e no PF podem ocorrer infecções que agravam o prognóstico. Muitas das intercorrências e alguns dos sintomas são secundários à terapêutica empregada. O uso continuado de corticoterapia sistêmica pode levar a interrupção do crescimento, descalcificação, fraturas espontâneas, dores e debilidade muscular. Independentemente da forma clínica, encontra-se com frequência o sinal de Nikolsky positivo (Capítulo 5).

### ***Pênfigo vulgar***

A doença inicia-se, em geral, por bolhas na mucosa oral. Essa fase mucosa pode durar meses, sendo frequente o diagnóstico de estomatite aftosa. Seguem-se as bolhas cutâneas; estas, entretanto, em alguns casos, podem preceder as lesões mucosas ou aparecer concomitantemente. Na fase mucosa, em geral, o paciente é consultado por otorrinolaringologista ou dentista e recebe o diagnóstico de “aftas”. As bolhas orais são efêmeras, rompendo-se precocemente e deixando áreas erosivas em número variável, podendo tornar-se extremamente dolorosas à alimentação. O envolvimento das mucosas ocorre em mais de 50% dos pacientes (Figura 19.2).



Figura 19.2 Pênfigo vulgar – erosão na mucosa oral. (Cortesia da Dra. Maria Isabel Cárdenas.)

As bolhas cutâneas são pouco tensas, surgindo em pele aparentemente sadia. Apresentam crescimento centrífugo, alcançando tamanhos variados, chegando a vários centímetros. Podem ocorrer de forma isolada, mas têm tendência à generalização. Ao se romperem, deixam grandes áreas erosivas exsudantes (Figuras 19.3 e 19.4), sem tendência à reparação, o que seria explicado pelo envolvimento de anexos (aspecto de “bife sangrento”; Figura 19.5). Lesões no colo uterino, ânus, reto, uretra, esôfago e conjuntiva ocorrem eventualmente. Prurido e dor podem estar presentes. Muitas vezes é perceptível um odor peculiar (“ninho de rato”), o que também ocorre no PF.



Figura 19.3 Pênfigo vulgar.



Figura 19.4 Pênfigo vulgar – início recente, com acometimento importante do couro cabeludo.



Figura 19.5 Pênfigo vulgar – aspecto de “bife sangrento” com fotossensibilidade marcante.

Neonatos podem apresentar a doença de forma transitória, sobretudo filhos de pacientes com PV, pois a epiderme deles apresenta, proporcionalmente, maior quantidade de Dsg3 quando comparada à do adulto. Com o tempo, ocorre a catabolização dos anticorpos maternos e o processo extingue-se.

PF neonatal é excepcional, no entanto bem mais frequente do que o PF. Pode ocorrer abortamente, principalmente, nas formas graves de PV.

## ***Pênfigo vegetante***

Existem duas formas de PVe, variantes do PV (Figura 19.6).



Figura 19.6 Pênfigo vegetante. (Cortesia da Dra. Andrea Petrosemolo.)

### **Pênfigo vegetante de Hallopeau**

Forma localizada, relativamente benigna, em que as lesões inicialmente recordam as lesões cutâneas da piodermite vegetante (Capítulo 22), localizando-se em áreas de flexão, dando lugar a verdadeiras vegetações. Podem estar acompanhadas de lesões nas mucosas oral, genital e anal.

### **Pênfigo vegetante de Neumann**

Caracteriza-se por lesões vegetantes úmidas, com predileção pelas áreas de flexão (axilares, inguinais, genitália e períneo). Seu início, em geral, ocorre como o do PV, porém as lesões, durante o processo de reparação, vão se tornando vegetantes.

## ***Pênfigo foliáceo***

A forma clássica (*doença de Cazenave*), assim como a endêmica (*fogo selvagem*), inicia-se de modo geral, por lesões localizadas na face, no couro cabeludo e em região esternal e/ou



interescapular (áreas ditas seboreicas; Figura 19.7)



Figura 19.7 Pênfigo foliáceo – lesões em áreas ditas seboreicas, mas também fotoexpostas.

. São lesões vesicocrostosas. As bolhas costumam ser pouco evidentes e tão efêmeras que podem passar despercebidas. O achado de crostas e/ou erosões, a localização e a idade do paciente tornam possível pressupor a natureza bolhosa do processo. O aspecto foliáceo decorre do fato de que essas bolhas, por aparecerem em surtos subentrantes, deixam intensa descamação, recobertas em parte por crostas que podem destacar-se (Figura 19.8). As lesões podem permanecer localizadas por tempo variável e, até mesmo, regredir espontaneamente, por período variável (*fase pré-invasiva*). Na maioria dos casos, entretanto, o que ocorre é a tendência à generalização (*período invasivo*; Figura 19.9) chegando à universalização, isto é, toda a pele apresenta-se acometida, evoluindo, portanto, para eritrodermia esfoliativa (*período de estado*; Figura 19.10). Tardiamente, podem surgir lesões papilomatosas, verrucosas (acantomata, lesões verrucosas e persistentes), hiperpigmentação, aspecto de pele de leopardo e em “salpico de lama” (lesões amarronzadas, crostosas e focais como que jogadas no dorso; Figura 19.11), onicorrexe e onicólise com descoloração, alopecia difusa do couro cabeludo, das sobrancelhas, das axilas e do púbis, e ceratodermia palmoplantar. O acometimento de mucosas não é raro. Febrícula irregular pode ocorrer.



Figura 19.8 Pênfigo foliáceo.



Figura 19.9 Pênfigo foliáceo. Observe erosões, crostas e escamas (período invasivo). (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 19.10 Pênfigo foliáceo – eritrodermia (período de estado).



Figura 19.11 Pênfigo foliáceo – lesões em “salpico de lama”.

### ***Pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem)***

A clínica é semelhante à do PF clássico. A sensação de queimadura ou ardor das lesões justifica a denominação “fogo selvagem”.

### ***Pênfigo eritematoso***

Nada mais é do que uma forma benigna e localizada do PF, conforme já descrito, e que tem como sinonímia *síndrome de Senear-Usher*, já em desuso. Ocorre na etapa inicial ou regressiva (espontânea ou terapêutica) do PF. Chama-se a atenção para o aspecto morfotopográfico (lesão em

“asa de borboleta” na face) que lembra o lúpus eritematoso. Em certos casos da síndrome de Seneer-Usher, alguns autores observaram uma “banda lúpica” de IgG à IFD. Atualmente alguns pacientes são descritos com ambas as enfermidades.

## ***Pênfigo induzido por fármacos***

A D-penicilamina é o principal fármaco causador, seguida do captopril (anti-hipertensivo), que são estruturalmente semelhantes por conterem o grupamento sulfidrila (tiol), que, por sua vez, faz reação cruzada com as desmogleínas. Outras substâncias (não tióis) também podem desencadear pênfigo: penicilina, rifampicina e outros inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o enalapril. Interferon- $\alpha$  pode desencadear a doença; há um único relato de PVe no local da aplicação de imiquimode. É mais frequente o desencadeamento de PF do que PV (3 a 4:1). A suspensão da substância não interrompe obrigatoriamente o processo.

## ***Pênfigo herpetiforme***

Alguns casos de PF ou de PV podem ter aspecto clínico (pênfigo herpetiforme) simulando dermatite de Duhring-Brocq. É menos frequente como variante do PV do que do PF. A imunofluorescência é a mesma de um pênfigo, embora clinicamente lembre a dermatite herpetiforme (DH).

## ***Pênfigo por IgA***

Trata-se de uma entidade rara responsiva à dapsona, caracterizada por vesículas ou pústulas, sobre base eritematosa ou pele normal. Estas lesões agrupam-se, exibindo aspecto anular ou circinado. Elas se localizam em áreas intertriginosas, nas laterais do tronco e na parte proximal dos membros. O sinal de Nikolsky pode ser negativo. Constitui um diagnóstico diferencial importante com a doença de Sneddon-Wilkinson; nesta, a IFD é negativa (Capítulo 22, item *Pustulose subcórnea*).

## ***Pênfigo paraneoplásico***

Descrito em 1990, caracteriza-se clinicamente por mucosite erosiva e dolorosa (Figura 19.12). Esta manifestação é muito intensa, com má resposta à terapêutica. As lesões cutâneas polimórficas lembram eritema multiforme ou lúpus subagudo. A intensidade do acometimento da traqueia, dos brônquios e dos pulmões leva, com frequência, o paciente ao óbito. Este acometimento pulmonar, que não ocorre no PV, viabilizou a criação do conceito de *síndrome multiorgão autoimune paraneoplásica*. Linfoma não Hodgkin é a neoplasia mais comumente associada (38,6%); outras doenças linfoproliferativas podem estar relacionadas, como *doença de Castleman* (mais comum em jovens e crianças assim como em chineses, 18,4%) e leucemia linfocítica crônica (18,4%). Timoma (5,5%), sarcoma e carcinomas (mama, brônquios e pâncreas) também foram descritos.



Figura 19.12 Pênfigo paraneoplásico – associado a timoma.

Existe uma associação significativa entre PP e HLA classe II DRB1\*03 e em chineses HLA-Cw\*14.

### ▪ **Histopatologia**

A histopatologia dos pênfigos caracteriza-se por bolhas intraepidérmicas e fendas decorrentes de acantólise (lise dos acantos, denominação antiga dos desmossomos das células malpighianas); no interior das bolhas, identificam-se células acantolíticas. No PV, a localização da clivagem acantolítica é suprabasal (Figura 19.13), enquanto, no PF, é na granulosa (Figura 19.14). Por vezes, em uma fase inicial, antes que ocorra a acantólise, há invasão de eosinófilos na epiderme, conhecida como *espongiose eosinofílica*.

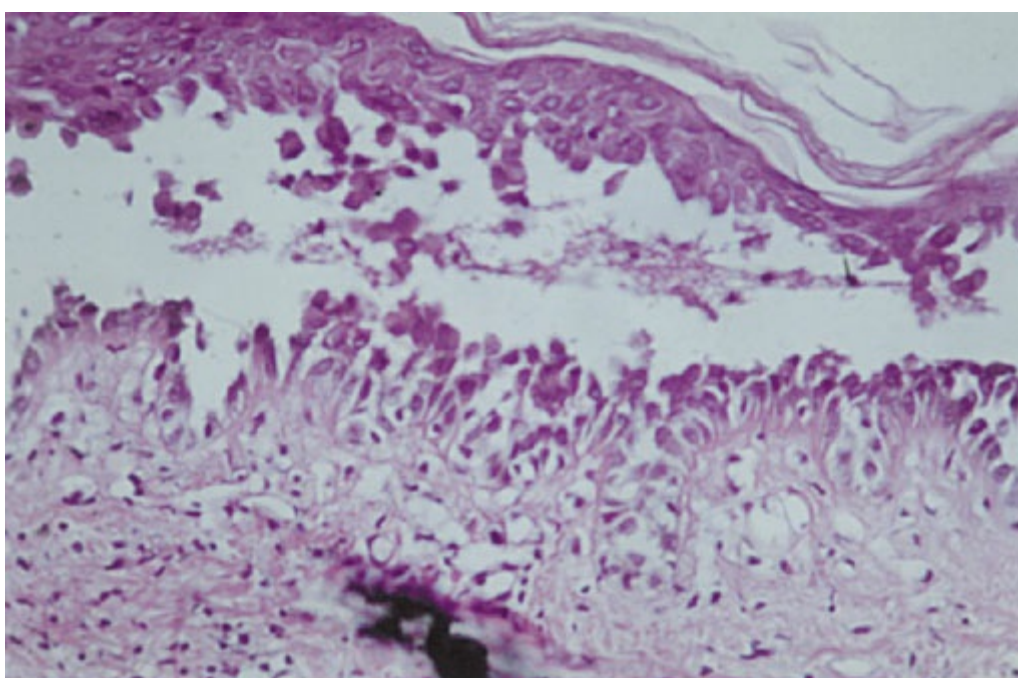


Figura 19.13 Pênfigo vulgar – bolha suprabasal com células acantolíticas.

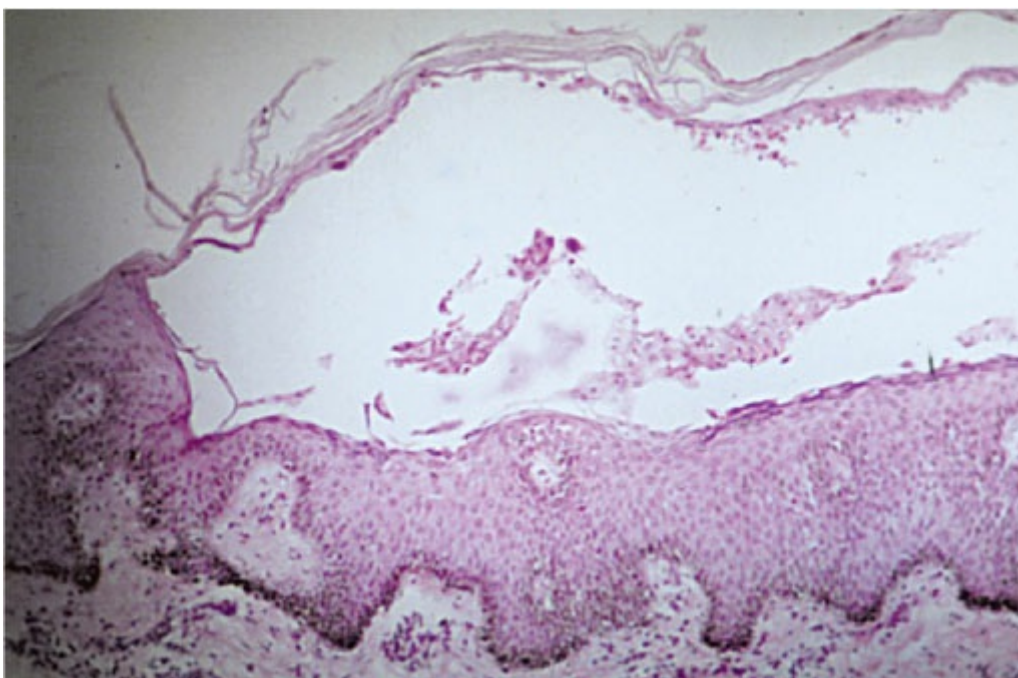


Figura 19.14 Pênfigo foliáceo – bolha abaixo da camada granulosa com células acantolíticas.

No PVe, encontra-se caracteristicamente hiperplasia epitelial com grande quantidade de eosinófilos.

No pênfigo por IgA, a histopatologia varia: no tipo dermatose pustulose subcórnea há infiltrado neutrofílico; no tipo intraepidérmico neutrofílico, o infiltrado pode envolver os folículos pilosos.

No PP, ocorre acantólise suprabasal e também, caracteristicamente, degeneração vacuolar da basal, bem como queratinócitos disceratóticos.

## ■ Diagnóstico

Deve ser feito por histopatologia (bolha acantolítica), IFD e IFI e citologia do líquido das bolhas (células acantolíticas), associadas à clínica (Figura 8.1). Em algumas situações

particulares, pode-se solicitar sorologia para detecção de Dsg1 ou 3, com títulos que podem estar relacionados com a atividade da doença no PV e no PF.

## ▪ Diagnóstico diferencial

Lesões mucosas: aftas, herpes, eritema multiforme, líquen plano, doença de Behçet, penfigoide bolhoso e penfigoide cicatricial; lesões cutâneas: farmacodermia, Stevens-Johnson, eritrodermias de outra natureza, dermatite seborreica, lúpus eritematoso e outras doenças vesicobolhosas.

Do ponto de vista histopatológico, faz-se com doença de Darier, Hailey-Hailey e de Grover.

## ▪ Tratamento

Nas fases graves da doença, o tratamento deve ser feito com elevadas doses de prednisona (1 a 2 mg/kg de peso, sobretudo para o PV), por um período nunca inferior a 6 semanas. A dose deve ser automaticamente aumentada (mais 40 a 60 mg) se não houver resposta clínica após 14 dias de tratamento. Depois de 6 semanas, as doses devem baixar gradualmente (7 a 21 dias) até uma dose de manutenção. Visando “poupar corticoide”, faz-se cada vez mais a associação a imunossupressores. Os mais utilizados são: metotrexato (20 mg, 1 vez/semana), ciclofosfamida (100 mg/dia) ou azatioprina (150 mg/dia). A administração de prednisona, em dias alternados, após o controle da doença, também pode ser feita. A terapêutica do pênfigo deve ser realmente muito agressiva. Essa conduta é a ideal, sobretudo para o PV e, até mesmo, para os casos de PF. Nas formas benignas (vegetante e eritematoso), as doses são menores.

Nas formas irresponsivas, pode-se fazer pulso com corticoide (p. ex., metilprednisolona, 500 mg a 1 g/dia durante 5 dias consecutivos) e/ou imunossupressor, em especial a ciclofosfamida. Nessas situações, uma dose menor de ciclofosfamida ou corticoide oral é administrada entre os ciclos. Outra opção de eficácia ainda maior é a utilização de pulso de imunoglobulina intravenosa na dose de 400 mg/kg/dia em infusão lenta (4 a 4,5 h) ou 2 g/kg/ciclo divididos em 3 dias a cada mês até a remissão e, a partir daí, aumenta-se o intervalo em 2 semanas para cada novo ciclo. Esta eficácia é alcançada com cerca de 18 ciclos, e o tempo médio sem doença foi de 20,4 semanas. Dentre os efeitos colaterais desse tratamento estão: cefaleia, urticária, febre, artralgias, mal-estar e, bem raramente, insuficiência renal, meningite asséptica, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.

Os antimaláricos podem ser usados como coadjuvantes nas formas localizadas de PF. A sulfona está indicada nas formas por IgA e herpetiformes. A betametasona e a triancinolona tópicas têm sido usadas com sucesso no PFB. Em certas formas localizadas, as injeções intralesionais têm sua indicação.

*Rituximabe* é um anticorpo quimérico monoclonal anti-CD20 do linfócito B que tem sido utilizado com grande sucesso em casos refratários tanto de PV quanto de PF. Recomenda-se uso semanal, por 4 semanas IV, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, acompanhado da corticoterapia sistêmica. Todos os pacientes entraram em remissão (Capítulo 62, item *Lúpus*

*eritematoso, subitem Tratamento).*

A tendência atual é associar medicamentos que mitiguem a osteoporose causada pelos corticoides, sobretudo em mulheres na menopausa. Suplemento de cálcio (1.000 mg/dia), vitamina D (800 UI/dia) e bisfosfonatos também estão indicados. Há diversos compostos, inclusive com diferentes vias de aplicação; nos pacientes que não tolerarem esta classe de medicamento, pode ser empregada a calcitonina (Capítulo 83).

Recomenda-se expressamente evitar exposição solar e, dependendo do grau de fotossensibilidade, utilizar fotoprotetor.

*Em caso de lesões refratárias aos tratamentos propostos, recomenda-se a pesquisa de eventual infecção viral concomitante, e, se confirmada, tratá-la conforme a etiologia.*

## ▪ **Evolução e prognóstico**

São doenças de evolução crônica e não limitada. O prognóstico do PV e do PF é o de uma doença potencialmente fatal. Graças à introdução dos corticoides sistêmicos, o número de mortes diminuiu, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes. O PF é de melhor prognóstico que o PV, assim como o são os respectivos subtipos. A instituição precoce da terapia adequada influencia favoravelmente a evolução. Em geral, a morte é resultante de infecções ou complicações do tratamento. Excepcionalmente pode ocorrer a transformação com maior frequência do PF em PV do que do PV em PF.

## ▶ **Complexo penfigoide**

Trata-se de um grupo de doenças que compartilham, ao menos parcialmente, certos antígenos; diferenças clínicas, epidemiológicas e histopatológicas, mesmo em conjunto, nem sempre tornam possível uma nítida diferenciação entre elas, embora as bolhas sejam sempre de localização subepidérmica. É, por vezes, mandatória a imunofluorescência para confirmação diagnóstica. Fazem parte desse grupo: penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, penfigoide gestacional e epidermólise bolhosa adquirida, que surgem como consequência à presença de autoanticorpos contra componentes do complexo de adesão da zona da membrana basal (*junção dermoepidérmica*; Figura 19.15). A dermatite herpetiforme e a dermatose bolhosa por IgA linear compartilham a mesma imunoglobulina, só que com disposições próprias, e esta última compartilha também certos antígenos com as doenças do denominado grupo que forma o complexo penfigoide (Quadro 19.2).



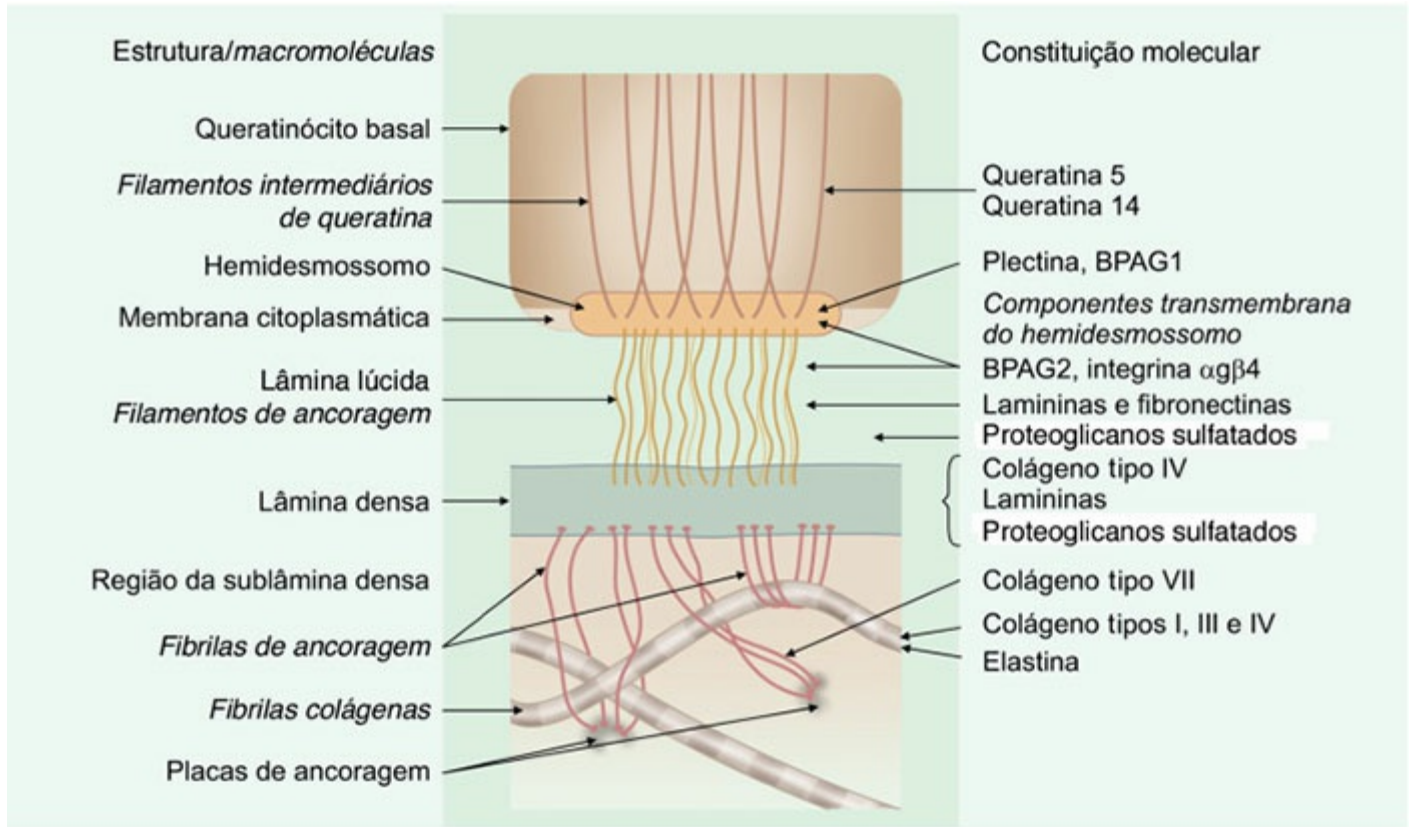


Figura 19.15 Junção dermoepidérmica.

**Quadro 19.2**

Complexo penfigoide e dermatose por IgA linear.

Doenças	Estrutura atingida	Antígenos	Peso em kDa
Penfigoide bolhoso	Placa de hemidesmossomo e filamentos de ancoragem	AP2	180
	Placa de hemidesmossomo	AP1	230
Penfigoide cicatricial	Placa de hemidesmossomo e filamentos de ancoragem	AP2	180
	Placa de hemidesmossomo	AP1	230
	Filamentos de ancoragem	Laminina 5 ( $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ )	165, 140, 105
	Filamentos de ancoragem e matriz extracelular	Laminina 6 ( $\alpha_3\beta_1\gamma_1$ )a	165, 220, 200
	Placa de hemidesmossomo	Integrina $\beta_4$ subunidade $\beta\alpha\beta$	200
Penfigoide gestacional	Placa de hemidesmossomo e filamentos de ancoragem	AP2	180
	Placa de hemidesmossomo	AP1	230
Epidermólise bolhosa adquirida	Fibrilas de ancoragem	Colágeno VII	290/145
Dermatose por IgA linear	Filamentos de ancoragem	AP2/antígeno LAD	97/120
	Placa de hemidesmossomo e filamentos de ancoragem	AP2	180
	Placa de hemidesmossomo	AP1	230
	Fibrilas de ancoragem	Colágeno VII	290/145

## ▪ Penfigoide bolhoso

### **Conceito**

Trata-se de erupção que ocorre, de preferência, em pessoas idosas, caracterizada por bolhas subepidérmicas, tensas, grandes, generalizadas (exceção de casos localizados, cerca de 15%), atingindo a pele e, ocasionalmente (30%), a mucosa oral, por mecanismo imunológico.

### **Epidemiologia**

Relativamente raro, acomete preferencialmente indivíduos depois da 6<sup>a</sup> década de vida, com pico acima dos 80 anos; é indiferente quanto a sexo ou raça.

### **Etiopatogenia**

É de causa desconhecida, embora imunológica, resultante da ligação de autoanticorpos contra os antígenos penfigoide 1 e 2 (AP1 e AP2), componentes normais da membrana basal e da zona da membrana basal. Esses autoanticorpos circulantes contra componentes do complexo hemidesmossômico do epitélio escamoso estratificado são do tipo IgG e ocorrem em cerca de 70% dos casos. Na imunofluorescência direta (IFD), C<sub>3</sub> em quase 100% e/ou IgG em 80% estão presentes na zona da membrana basal depositados dentro da lâmina lúcida. Sabe-se, atualmente, por meio da imunoperoxidase associada à microscopia eletrônica, que o AP2 é uma molécula transmembrana dos queratinócitos basais e que a maior parte desta está dentro da célula, com parte atravessando a membrana plasmática e sendo encontrada na porção superior da lâmina lúcida. Os antígenos demonstrados por imunoprecipitação são proteínas de 230 kDa (AP1, apenas intracelular) para a maioria dos pacientes ou, então, de 180 kDa (AP2, colágeno XVII). Os anticorpos contra este antígeno são, sobretudo, especificamente contra o domínio não colágeno (NC16), logo ao lado da sua exteriorização junto à membrana plasmática. Os títulos desse autoanticorpo correlacionam-se com a atividade da doença. Outros elementos, como IgM (25%), IgA (25%), C<sub>1q</sub> (50%), C<sub>4</sub> (25%), fator B (30%), properdina (90%) e fibrina (45%), podem ser encontrados. No líquido da bolha, os níveis de complemento são habitualmente baixos. Alguns achados imunológicos levam a crer que o complemento seja ativado tanto pela via clássica quanto pela alternada.

A associação a doenças malignas é resultante da faixa etária em que as duas ocorrem.

### **Clínica**

A erupção pode iniciar-se por lesões eritematosas e/ou urticariformes, como bolhas generalizadas, tensas, grandes, às vezes hemorrágicas, em base eritematosa ou em pele normal, não agrupadas, com predileção pelas superfícies de flexão (Figura 19.16). As mucosas (oral e nasal) podem ser atingidas em cerca de 30% dos casos, porém, em geral, não deixam cicatrizes (frequentemente no penfigoide cicatricial). O sinal de Nikolsky pode ser, por exceção, positivo. O estado geral do paciente pode estar comprometido em alguns casos (Figura 19.17).

Excepcionalmente, podem ser encontradas vesículas agrupadas, simulando DH.



Figura 19.16 Penfigoide bolhoso – bolhas tensas, grandes e algumas hemorrágicas em região flexora.



Figura 19.17 Penfigoide bolhoso – paciente idosa.

Têm sido descritas formas localizadas de penfigoide em cerca de 15% dos casos; privilegia os membros inferiores (PB pré-tibial), região palmoplantar (PB desidrosiforme) e a forma semelhante ao prurigo nodular (PB nodular – Capítulo 10, item *Prurigo subagudo como variante do PB*). As formas localizadas teriam autoanticorpos apenas contra o AP1, enquanto as extensas estariam relacionadas com o AP2.

Alguns fármacos podem desencadear quadros clínicos e imunopatológicos idênticos ao PB (D-penicilamina, captopril, furosemida, espironolactona, sulfassalazina, penicilinas etc.). Os

pacientes desse subgrupo tendem a ser mais jovens que os da apresentação clássica.

Assim como os pênfigos, o PB pode ser desencadeado ou agravado pela radiação ultravioleta (UV), radioterapia, PUVA, queimadura e enxertos cutâneos.

A reconhecida associação líquen plano-penfigoide, isto é, quando os pacientes apresentam todas as características clínico-imunopatológicas das duas doenças, seria decorrente da exposição do AP2 após a agressão dos linfócitos T contra a membrana basal.

## **Histopatologia**

A histopatologia convencional mostra bolha subepidérmica com degeneração da membrana basal (Figura 19.18). O assoalho da bolha pode mostrar um infiltrado celular rico ou pobre (praticamente acelular, que ocorre quando a bolha surge sobre base não eritematosa); predominam os eosinófilos (também no líquido da bolha). Às vezes, pode haver papilite eosinofílica ou, até mesmo, neutrofílica, como na dermatite de Duhring. Pela microscopia eletrônica, verifica-se que a sede do processo está abaixo da membrana das células basais, na lâmina lúcida. Inicialmente, a bolha ocorre pelo rompimento dos filamentos de ancoragem. Por outro lado, a microscopia imunoeletrônica revela imunoglobulinas e C<sub>3</sub> nesse local. No lúpus eritematoso bolhoso e na epidermólise bolhosa adquirida, o local de clivagem encontra-se abaixo da lâmina densa (abaixo da sublâmina densa) (item *Epidermólise bolhosa adquirida*, adiante).

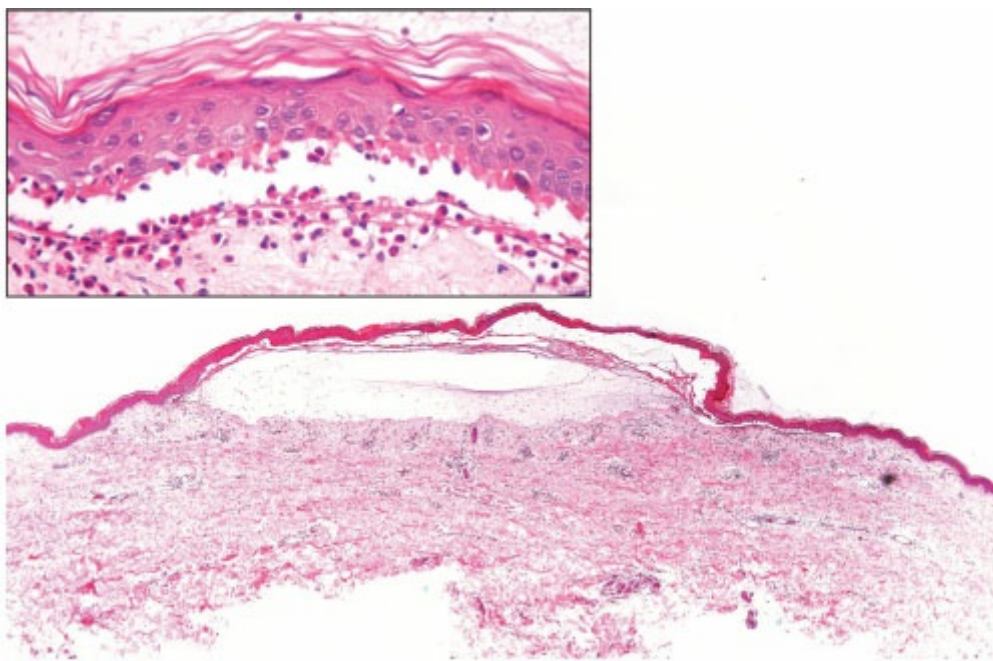


Figura 19.18 Penfigoide bolhoso – bolha subepidérmica apresentando infiltrado inflamatório com numerosos eosinófilos. (Cortesia do Dr. Thiago Jeunon.)

## **Diagnóstico**

Em geral, é feito em idosos que apresentam bolhas tensas, generalizadas, sem prurido e com sinal de Nikolsky negativo. O elemento de maior valor diagnóstico é a IFD. Nesta, encontra-se um padrão linear, ao longo da membrana basal, de pele comprometida e/ou perilesional, ou mesmo de

pele são, de IgG e C<sub>3</sub> (os dois estão sempre presentes). A subclasse de IgG encontrada é primordialmente do tipo IgG<sub>4</sub>. O achado de IgA e IgM (25% de frequência) não tem valor quanto ao diagnóstico. A IFI revela, no soro dos pacientes, IgG em 70% dos casos. Quando positivo, o teste reforça o diagnóstico; quando negativo, não o exclui (item *Epidermólise bolhosa adquirida*, a seguir).

A histopatologia convencional é útil (bolha subepidérmica com infiltração de eosinófilos), porém não é decisiva, pois há casos em que se superpõem aspectos de DH. Essa superposição pode ocorrer até mesmo na microscopia imunoelétrica; por vezes, praticamente não há células inflamatórias. Cerca de 60% dos pacientes apresentam níveis elevados de IgE, e há eosinofilia periférica em aproximadamente 30%.

## **Evolução e prognóstico**

Raramente o penfigoide leva a uma evolução fatal, mesmo na era pré-corticoide. As recorrências são frequentes, mas depois de algumas recidivas o processo extingue-se ao fim de poucos anos.

## **Tratamento**

A medicação de escolha é a prednisona, em doses que dependem da gravidade do quadro, variando de 40 a 80 mg/dia. O esquema de retirada de corticoide não precisa ser tão lento quanto no caso do pênfigo. Cremes de corticoides ultrapotentes estão indicados nas formas localizadas. Podem-se associar citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida) e, nesse caso, a dose de prednisona deve ser menor (40 mg). Micofenolato de mofetila, metotrexato e ciclosporina podem ser usados. Há casos que respondem bem à sulfapiridina e à dapsona. Alguns trabalhos mostraram bons resultados com a associação de tetraciclina (2 g/dia) com niacinamida (1,5 a 2,5 g/dia). Imunoglobulina intravenosa e plasmáfereze podem ser empregadas nos casos resistentes.

## **▪ Penfigoide cicatricial (penfigoide de membranas mucosas)**

### **Conceito**

Pela identificação molecular de diferentes antígenos, é adequado pensar que o penfigoide cicatricial (PC), ou penfigoide de membranas mucosas, representa um fenótipo mais do que uma doença apenas. São doenças vesicobolhosas crônicas, de evolução limitada, predominantemente circunscritas às mucosas, com involução cicatricial, o que implica grande morbidade. Tem como sinonímia: penfigoide oral, penfigoide ocular, pênfigo benigno das mucosas; o termo benigno refere-se à natureza relativamente circunscrita do processo.

### **Epidemiologia**

Atinge adultos maduros e de idade avançada, com predominância feminina (2:1) e sem predileção racial.

### **Etiopatogenia**

Resulta da união de autoanticorpos contra antígenos da zona da membrana basal. Na IFD, encontram-se, embora com baixa frequência, anticorpos do tipo IgG e, ocasionalmente, do tipo IgA. Em geral, os títulos de anticorpos são baixos (até 1:40). IFD de lesão ou área perilesional ou mesmo normal (mucosa ou pele) revela, na maioria dos casos (70%), um padrão linear na região da membrana basal, representado predominantemente por IgG e, com menos frequência, por C<sub>3</sub>, IgA e IgM. Estudos revelam a ativação do complemento pelas vias clássica e alternada, de maneira idêntica à que ocorre no penfigoide bolhoso. Estudos com imunomicroscopia eletrônica mostram que apenas a parte extracelular distal do antígeno penfigoide seria o antígeno do PC e que a reatividade seria apenas contra o antígeno de 180 kDa. Alguns pacientes apresentam anticorpos contra outros antígenos como laminina 5 (antigamente chamada de *epiligrina*) e  $\beta_4$  integrina. Pacientes com a doença desencadeada por anticorpos antilaminina 5 apresentam, com elevada frequência, neoplasias sólidas. A classificação mais adequada para os casos em que exista anticorpo contra o colágeno tipo VII talvez seja epidermólise bolhosa adquirida. As formas ocular e oral da doença estão relacionadas com o HLA-DQB1.

## **Clínica**

As bolhas são efêmeras e localizadas preferencialmente nas mucosas que, por ordem de frequência, são: oral (91%), conjuntival (66%), esofágica (60%), laríngea (21%) e da genitália (19%) (Figura 19.19). As lesões têm êxito cicatricial com formação de sinéquias (daí o termo *doença mucossinequiante de Lortat-Jacob*). Conseqüentemente, ocorrem cegueira uni ou bilateral e estenose orificial, obrigando até mesmo, por exemplo, à traqueostomia. O acometimento ocular inicia-se por conjuntivite e evolui com sensação de queimação; o processo cicatricial pode levar a triquíase e entrópio. Gengivite descamativa pode ocorrer. Lesões cutâneas são infrequentes (25% dos casos) e podem ter ou não êxito cicatricial. Convém referir aqui um tipo puramente cutâneo, localizado e cicatricial (*tipo Brunsting-Perry de PC*), caracterizado por ondas sucessivas de bolhas situadas geralmente na cabeça e no pescoço e, com menor frequência, no tronco. Em um caso, foi possível observar um surto agudo generalizado, com lesões cutâneas e mucosas, após a ingestão de xarope de iodeto de potássio.



Figura 19.19 Penfigoide cicatricial.

### ***Histopatologia e microscopia eletrônica***

A histopatologia revela bolha subepitelial com infiltrado histiolinfocitário, com pequeno número de eosinófilos e plasmócitos, que são células tipicamente encontradas nas mucosas quando este for o local da biópsia (Figura 19.20). A microscopia eletrônica pode variar. Em alguns casos, a clivagem se dá na lâmina lúcida com a lâmina densa no lado inferior da bolha. Em outros casos, a lâmina densa situa-se no lado superior da bolha; e, em um terceiro grupo de pacientes, a lâmina densa divide-se nas partes superior e inferior da clivagem.

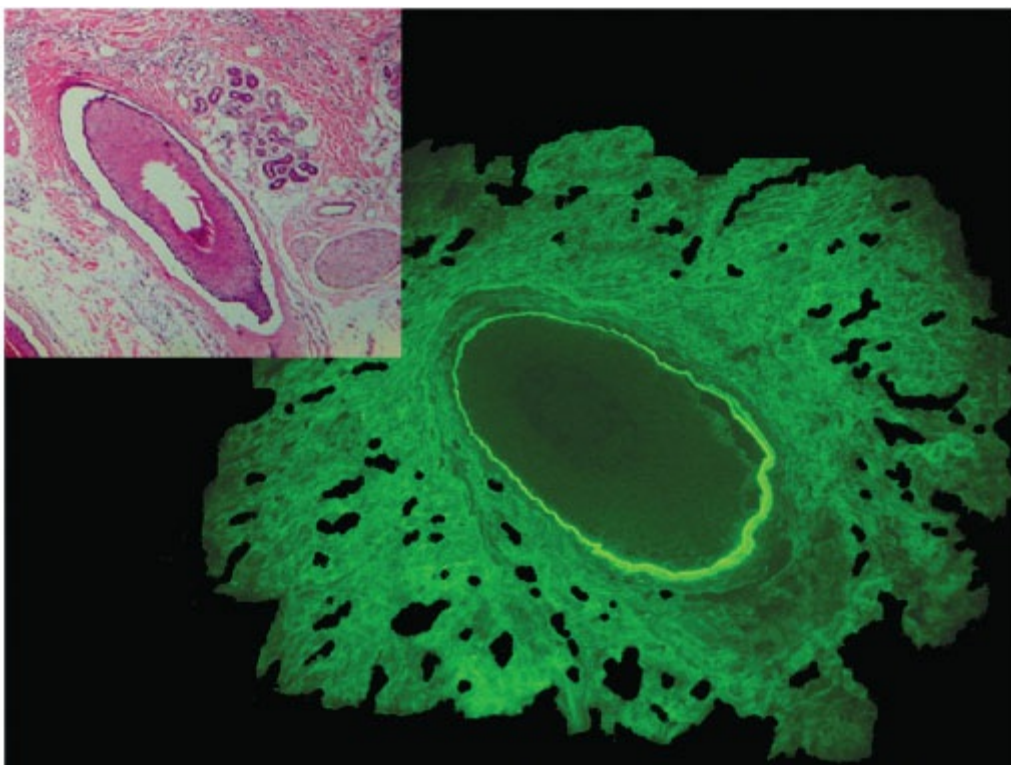


Figura 19.20 Penfigoide cicatricial tipo Brunsting-Perry – na patologia do folículo piloso, observa-se clivagem subepitelial e a imunofluorescência direta é positiva para IgG. O paciente apresentava lesões localizadas exclusivamente no couro cabeludo, causando alopecia cicatricial. (Cortesia do Dr. Gustavo Sauma.)

## Diagnóstico

É basicamente clínico – surtos de bolhas em mucosas com êxito cicatricial em pessoas de certa idade. A IFD e a histologia convencional confirmam o diagnóstico.

## Tratamento

O tratamento certamente deve ter caráter multidisciplinar. Elevadas doses de prednisona podem ser utilizadas com o objetivo de evitar cegueira e estenose; a associação de citostático tem sido utilizada, em especial com a ciclofosfamida.

Pulsos de metilprednisolona e ciclofosfamida estão indicados nos casos mais graves, assim como imunoglobulina em altas doses, com boa resposta.

No tratamento da gengivite descamativa, está indicado o uso de moldeira de silicone com cobertura gengival com gel de clobetasol a 0,05%, 2 vezes/dia durante 20 min, que é efetivo.

O tipo localizado de Brunsting-Perry pode responder favoravelmente à sulfapiridina. DDS tem sido também muito empregada. Tacrolimo tópico a 0,1% pode ser empregado como coadjuvante.

Procedimentos cirúrgicos como traqueostomia e gastrostomia têm sido indicados em determinados casos.

## Evolução e prognóstico

Ao contrário do penfigoide, a erupção é crônica e sem remissões, porém é limitada e nunca leva ao êxito letal, a não ser excepcionalmente, por uma complicação decorrente de estenose (p. ex.,



pneumonia por aspiração, em caso de estenose esofágica).

## ▪ **Penfigoide gestacional (*herpes gestationis*)**

### **Conceito**

Erupção pruriginosa, seguida pelo surgimento de lesões vesicobolhosas, relacionada com a gravidez e, muito provavelmente, de natureza autoimune, que ocorre durante a gestação (em geral, do 5<sup>+</sup> mês em diante) ou logo após o parto. Já foi associado à mola hidatiforme e ao coriocarcinoma gestacional. Assim, embora o termo gestacional seja mantido, não é totalmente adequado. É importante que seja abandonado o termo *herpes*, pois evita eventuais confusões com a doença viral.

### **Epidemiologia**

É raríssima (1/50.000 parturientes) e menos comum em negros. Tem forte correlação com os antígenos HLA-DR3 e -DR4.

### **Etiopatogenia**

Tem sido associado um fator hormonal, particularmente o estrogênio, mas há evidências muito fortes de que se trata também de patologia imunológica induzida por alguma alteração antigênica na gravidez. De especial interesse é a existência do fator HG sérico, que é um anticorpo da classe IgG<sub>1</sub> com grande capacidade de fixar complemento. A maioria das pacientes apresenta anticorpo contra o antígeno penfigoide de 180 kDa (AP2). Este antígeno é compartilhado com o penfigoide bolhoso (item *Penfigoide bolhoso*, subitem *Etiopatogenia*, anteriormente).

### **Clínica**

Erupção pruriginosa que surge, em geral, após a 28<sup>+</sup> semana de gestação ou no pós-parto imediato. Caracteriza-se por polimorfismo lesional: eritema, lesões urticariformes, bolhas pequenas (como vesículas), bolhas tensas, escoriações e crostas (Figuras 19.21 e 19.22). As lesões geralmente começam ao redor do umbigo (80%), generalizando-se para todo o tronco e extremidades (Figura 19.23). Em geral, não afeta as regiões palmoplantares, a face e as mucosas. Pode haver exacerbação das lesões com o uso de estrógenos ou progesterona em pacientes portadores dessa diátese, mesmo fora da gravidez.



Figura 19.21 Penfigoide gestacional – bolhas de tamanhos variados, por vezes surgindo sobre base eritematosa.

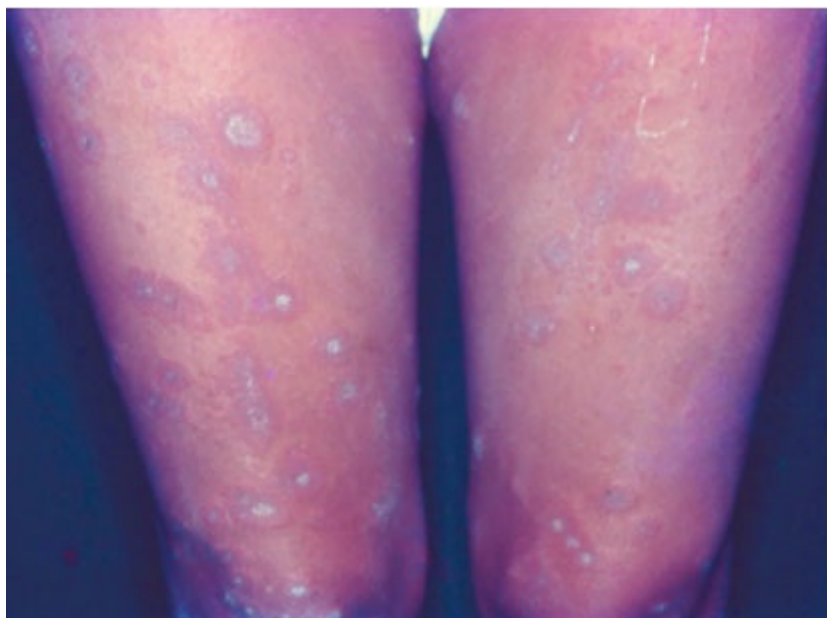


Figura 19.22 Penfigoide gestacional – as lesões lembram, por vezes, as do eritema multiforme.



Figura 19.23 Penfigoide gestacional – placas eritematosas com bolhas de tamanhos variados na periferia das lesões. (Cortesia da Dra. Ludmila Libanio.)

## **Histopatologia e imunofluorescência**

A histopatologia evidencia bolha subepidérmica com eosinófilos e necrose focal das células basais. À IFD é encontrada uma banda linear de  $C_3$  na junção dermoepidérmica, e esse achado é característico em pele perilesional ou normal. Podem ser encontrados, raramente, IgG (40%), IgA e IgM. É interessante ressaltar que, às vezes, esse padrão de IFD também tem sido encontrado no recém-nascido, com ou sem manifestação clínica, comprovando a existência de anticorpo da classe IgG na gênese da doença. A imunomicroscopia eletrônica revela  $C_3$  e IgG depositados na lâmina lúcida, como no penfigoide. Realizando-se a técnica de imunofluorescência com *salt-split*, o depósito se dá no teto das bolhas, como no penfigoide.

## **Diagnóstico**

O elemento de maior valor, afora a clínica e a cronologia em relação à gravidez, é o achado de um padrão linear bem nítido de  $C_3$  no nível da membrana basal, e a presença do fator sérico HG que, na prática, não é pesquisado.

## **Diagnóstico diferencial**

Outras doenças vesicobolhosas e dermatoses da gravidez devem ser consideradas, principalmente a dermatose denominada *placas e pápulas urticariformes pruriginosas (PPUP) da gravidez*, que, caracteristicamente, surge ao redor do umbigo e sobre as estrias abdominais, em geral, no 3<sup>o</sup> trimestre, e desaparece após o parto e não apresenta deposição de imunoglobulinas na junção dermoepidérmica, além de patologia que lembra eczema com numerosos eosinófilos. Por vezes, o penfigoide gestacional assemelha-se ao eritema polimorfo.

## **Tratamento**

O tratamento, nos casos mais brandos, é feito com anti-histamínicos e corticoides tópicos classe 1, sem grandes respostas. Nos casos mais graves, doses de 20 a 40 mg/dia de prednisona estão indicadas.

## ***Evolução e prognóstico***

Em geral, em um período de 3 meses pós-parto, ocorre melhora clínica acentuada ou até cura. No entanto, podem surgir exacerbações no período menstrual ou após uso de pílula anticoncepcional que contenha progesterona. O risco de aborto e de prematuridade é cinco vezes maior que na população geral.

## **▪ Epidermólise bolhosa adquirida**

### ***Conceito e epidemiologia***

A epidermólise bolhosa adquirida (EBA) é uma doença autoimune adquirida, portanto, há ausência de história familiar, como nas mecanobuloses hereditárias. Negros norte-americanos que apresentam o HLA-DR2 têm grande propensão a desenvolvê-la. Existe uma variante raríssima, própria de crianças, denominada *epidermólise bolhosa adquirida-IgA*. Não é rara a associação a outras doenças, tais como diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória do intestino (em especial Crohn), tireoidopatia, artrites, carcinomas e leucemias.

### ***Clínica***

Caracteriza-se por ser crônica, com bolhas induzidas por trauma, de distribuição predominantemente acral e em áreas de trauma (Figura 19.24), que envolvem com cicatriz atrófica e/ou milia; as unhas podem estar acometidas. O início, em geral, ocorre na idade adulta.



Figura 19.24 Epidermólise bolhosa adquirida. Observe a bolha em área de trauma, com hipocromia residual.

## **Histopatologia**

A bolha tem localização subepidérmica com infiltrado inflamatório que, dependendo da fase, pode ser mínimo ou rico em neutrófilos; há deposição de IgG e C<sub>3</sub> na junção dermoepidérmica e, frequentemente, com IgG circulante.

A diferenciação definitiva do penfigoide bolhoso é feita por meio de microscopia eletrônica de pele lesional ou, indiretamente, pelo uso de outro substrato (que não a pele do doente) após incubação com solução de 1M NaCl por 72 h (*salt-split skin technique*). Com essa técnica, no penfigoide bolhoso, a bolha forma-se na lâmina lúcida e a disposição dos anticorpos ocorre no teto e, eventualmente, também na base da bolha, ao passo que na EBA a disposição ocorre apenas na base, abaixo de lâmina densa. Os anticorpos são contra o colágeno tipo VII, principal componente das fibrilas de ancoragem formadas por três cadeias  $\alpha$ . Estas, por sua vez, têm um componente não colágeno aminoterminal que corresponde a cerca de metade da massa das cadeias  $\alpha$  e que é o principal epítipo dessa doença.

## **Tratamento**

O tratamento é realizado de modo precário, com corticoides em altas doses ou imunossupressores (metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina). Quando na patologia predominarem neutrófilos, colchicina na dose de 1,5 a 2 mg/dia é uma boa indicação; dapsona ou sulfapiridina têm também ótima indicação, associada aos corticosteroides. Nas crianças, dapsona ou sulfonamidas são os fármacos de eleição. Na epidermólise bolhosa adquirida-IgA de crianças, o micofenolato de mofetila parece ser eficaz, atuando como agente poupador de corticosteroide. O tratamento de escolha nas formas extensas é feito com imunoglobulina intravenosa em ciclos, na dose de 1,5 mg/kg, dividida em 3 dias. A fotoforese foi usada com êxito em alguns casos resistentes. Orientação no sentido de evitar traumas e prevenção contra infecções estão entre as principais medidas a serem tomadas.

## ► **Dermatite herpetiforme (dermatite de Duhring-Brocq)**

### ■ **Conceito**

Doença relativamente benigna, de caráter polimorfo, pruriginosa, com fases de exacerbação e acalmia relativa, associada, muitas vezes, à enteropatia tipo glúten-sensível, geralmente assintomática.

### ■ **Epidemiologia**

É relativamente rara, predomina no adulto jovem, embora possa ocorrer na criança e no

adolescente. Atinge mais o sexo masculino do que o feminino (2:1). É indiferente quanto à raça.

## ▪ Etiopatogenia

De causa desconhecida, a DH tem patogenia imunológica. A IFD realizada em pele sã ou perilesional demonstra que há depósitos de IgA<sub>1</sub>, sob a forma granular, na papila dérmica; ocasionalmente, IgG, IgM e complemento podem ser detectados.

Anticorpos séricos em títulos baixos, incluindo imunocomplexos circulantes, são detectáveis em cerca de 30% dos casos; estes não se relacionam com a gravidade clínica e são do tipo IgA antigliadina (fração solúvel alcoólica do glúten e seu componente antigênico), antirretículo e antiendomísio, e este último correlaciona-se com o grau de acometimento intestinal.

Na maioria dos casos (80 a 100%) comprova-se hipersensibilidade ao glúten, em geral assintomática. Esta enteropatia não é diferente da doença celíaca (DC). Os pacientes com DC e DH apresentam basicamente os mesmos HLA, que são -DR e -DQw2, presentes em cerca de 90% dos casos, e -B8, presente em cerca de 80%. Tanto na DC quanto na DH observam-se os mesmos anticorpos circulantes antirreticulina, endomísio, transglutaminase e gliadina.

A transglutaminase tecidual é responsável pela estabilidade da matriz extracelular. No intestino, essa enzima, em especial a T-gase 3, considerada o principal autoantígeno, promove a deaminação da gliadina e com esta formaria um complexo peptídico que se uniria à depressão antigênica da molécula da classe II do MHC HLA-DQ2 das células apresentadoras de antígeno. Este, por sua vez, seria apresentado aos linfócitos T sensibilizados, que seriam capazes de estimular a produção de linfócitos B do tipo IgA, os quais se comportariam como autoanticorpos contra vários alvos, entre os quais gliadina, complexo peptídico transglutaminase-gliadina e transglutaminases, inclusive epidérmicas. Supostamente, nos pacientes com DH, o que acontece no intestino poderia ocorrer na pele. A deposição dessas IgA na papila dérmica age como um fator quimiotático para coleções de neutrófilos ativados (*microabscesso de Piérard*), que, com suas enzimas proteolíticas, lesionam a lâmina lúcida, levando à formação de bolha subepidérmica.

## ▪ Clínica

Em geral, o início é insidioso e pode processar-se por prurido e sensação de queimação, que pode preceder as manifestações objetivas em até 8 a 12 h. A erupção cutânea pode aparecer concomitantemente, ou mesmo antes das sensações subjetivas. Lesões eritematosas, seropápulas eritematosas de aspecto urticariforme, pequenas bolhas (como vesículas) e, até mesmo, grandes bolhas constituem a erupção, que é simétrica e tende à generalização (Figuras 19.25 e 19.26). Os locais de escolha são: regiões interescapular e sacra, nádegas, superfícies extensoras dos antebraços, joelhos, cotovelos, couro cabeludo e nuca. Um dos aspectos característicos, na maioria dos casos, é o agrupamento das lesões (Figura 19.27), portanto, com arranjo herpetiforme e com crescimento centrífugo, ou seja, maior quantidade de bolhas na periferia. Observam-se escoriações, lesões crostosas e despigmentação residual. Excepcionalmente, podem ocorrer

lesões da mucosa oral, o que representa prognóstico ruim. Pode-se observar sintomatologia de má absorção, como esteatorreia (30%), dispepsia, perda de peso. Exames complementares demonstraram absorção anormal de d-xilose (até 30% dos casos), anemia por deficiência de folato e ferro e acloridria.



Figura 19.25 Dermatite herpetiforme.



Figura 19.26 Dermatite herpetiforme – bolhas de tamanho variado com maior atividade na periferia.



Figura 19.27 Dermatite herpetiforme – bolhas e vesículas agrupadas.

O iodo é reconhecidamente capaz de desencadear exacerbação da doença. Iodeto de potássio, meios de contraste, alimentos ricos em iodo, inclusive frutos do mar, preenchedores dentais que contenham tri-iodometano e doenças da tireoide (em tratamento ou não com compostos iodados) têm sido implicados no desencadeamento ou na exacerbação da DH.

### ■ **Histopatologia e microscopia eletrônica**

O local ideal da biopsia é a pele eritematosa próxima à bolha recente. Neste local, encontra-se,



inicialmente, no topo da papila, acúmulo de neutrófilos que constituem os característicos *microabscessos de Piérard*. Eventualmente, podem surgir eosinófilos, seguindo-se a formação da bolha, inicialmente multilocular, entre a papila dérmica e a epiderme. Os neutrófilos apresentam-se degenerados com leucocitoclasia. A microscopia eletrônica revela bolha subepidérmica na zona da lâmina lúcida. Ainda que não tenha sido estabelecido o antígeno da DH, o depósito de IgA não está relacionado com qualquer estrutura reconhecida da pele. A biopsia de jejuno revela atrofia de vilosidade e aumento da contagem de linfócitos.

## ▪ Diagnóstico

O elemento de maior valor é a IFD perilesional (padrão granular de IgA na papila). Na histologia, o elemento de maior valor é a papilite neutrofílica e/ou eosinofílica, o que muitas vezes não possibilita, isoladamente, um diagnóstico de certeza em relação ao penfigoide bolhoso. A resposta terapêutica satisfatória à dapsona e a piora com o uso de iodeto de potássio são características da DH.

## ▪ Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com as demais buloses, em especial dermatose por IgA linear, farmacodermias, lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e epidermólise bolhosa adquirida.

## ▪ Tratamento

É excelente a resposta às sulfas. A primeira escolha é a dapsona (100 a 200 mg/dia, e a dose de manutenção pode chegar a 25 mg/dia ou em dias alternados). Sulfapiridina (500 mg, 4 vezes/dia, dose de ataque, e de manutenção de 1.000 ou 500 mg/dia) pode ser empregada quando não se tolera a dapsona. A terapêutica deve ser prolongada (meses ou anos). Colchicina é uma alternativa terapêutica válida.

Uma dieta livre de glúten é muito importante para determinados pacientes, pois gera grande melhora nas alterações mucosas, enquanto as lesões cutâneas são menos responsivas, necessitando de um tempo bem maior; os depósitos de IgA desaparecem da derme papilar; têm ação protetora contra o aparecimento de linfoma.

## ▪ Evolução e prognóstico

Evolui em surtos agudos com fases de relativa acalmia. Um pequeno número de pacientes consegue entrar em remissão. Parece encerrar um risco relativo de 2 a 3 vezes quanto ao desenvolvimento de neoplasia, em especial de linfoma gastrintestinal. Pacientes com DH apresentam maior incidência de doenças consideradas autoimunes como tireoidites, diabetes, anemia perniciososa etc.

## ▶ Dermatose por IgA linear

## ▪ Conceito e epidemiologia

Erupção bolhosa ou vesicobolhosa, que acomete especialmente crianças em idade pré-escolar (a antigamente denominada *bulose crônica da infância*); há também outro pico de incidência em adultos, especialmente entre 60 e 65 anos de idade, e com ligeira predominância feminina.

Pode ser desencadeada por fármacos, em especial vancomicina; penicilina, cefalosporina, anti-inflamatórios não esteroides ocasionalmente e raramente lítio, ciclosporina, furosemida, entre outras.

Há relatos de associação a neoplasias, principalmente distúrbios mieloproliferativos, e diversas outras como câncer de bexiga e rim; entretanto, essas relações são incertas. Outras associações descritas são com doenças autoimunes, assim como com as doenças inflamatórias intestinais, inclusive com desaparecimento da dermatose após colectomia.

Não há associação à enteropatia, ainda que histopatologicamente seja semelhante à dermatite herpetiforme.

## ▪ Etiopatogenia

Existe forte associação a HLA-B8, -CW7 e -DR3. Os principais antígenos envolvidos são colágeno XVII, que corresponde ao antígeno penfigoide de 180 kDa (AP2), ou os produtos proteolíticos de sua clivagem, as moléculas de 97 kDa ou de 120 kDa. Esta última corresponde à porção distal do domínio extracelular do AP2, denominado *linear IgA dermatosis* – LAD1. Outros epítomos do AP2 e o colágeno VII podem estar implicados também.

## ▪ Clínica

As lesões cutâneas podem ser placas urticadas, pápulas, vesículas e bolhas que podem ser, inclusive, hemorrágicas; lesões anulares com bolhas na periferia resultam no denominado aspecto “em colar de pérolas” (semelhante à Figura 19.23), que ocorre, com maior frequência, em crianças, assim como nestas é típica a localização periorifical (Figuras 19.28 e 19.29).



Figura 19.28 Dermatose bolhosa por IgA linear (bulose crônica da infância).



Figura 19.29 Dermatose bolhosa por IgA linear.

Ocorre, também, acometimento mucoso importante e a intensidade varia de leve a grave, o que faz lembrar o penfigoide cicatricial. As mucosas mais acometidas são a oral e a conjuntival (em 70% dos adultos).

## ▪ **Histopatologia e imunofluorescência**

A histopatologia é idêntica a da DH e reflete as características imunológicas próprias da doença: depósito linear de IgA e C<sub>3</sub> na zona da membrana basal; a deposição de IgA se dá na lâmina lúcida ou na zona da sublâmina densa.

## ▪ **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial clínico deverá ser feito com DH, penfigoide bolhoso, PC, lúpus eritematoso sistêmico e eritema polimorfo é difícil.

O diagnóstico diferencial histopatológico deverá ser feito essencialmente com a DH e requererá a imunofluorescência para confirmação.

## ▪ **Tratamento, evolução e prognóstico**

O tratamento se faz com dapsona ou sulfonamida nos moldes da dermatite herpetiforme. Colchicina é uma alternativa terapêutica interessante. O processo costuma ser autolimitado, com remissão em 3 a 4 anos para crianças, e em 3 a 6 anos para adultos, na maioria dos pacientes.

## ▶ **Bibliografia**

### **Pênfigos**

Alves C, Vieira N, Meyer I, Oliveira-Alves C, Toralles MB, Oliveira MF. Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. *An Bras Dermatol*. 2006 Jan-Fev;81(1):65-73.

Amagai M. Adhesion molecules: keratinocyte – keratinocyte interactions, cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1995 Jan;104(1):146-52.

Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci*. 1999 Jun;20(2):92-102.

Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb;48(2):244-52.

Amagai M, Karpati S, Prussick R. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigens are pathogenic. *J Clin Invest*. 1992 Sep;90(3):919-26.

Anhalat GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Jan;9(1):29-33.

Cunha PR, Oliveira JR, Salles MJ, Jamora J, Bystryń JC. Pemphigus vulgaris with involvement of the cervix treated using thalidomide. *Int J Dermatol*. 2004 Sep;43(9):682-4.

Czernik A, Camilleri M, Pittelkow, MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol*. 2011 Aug;50(8):905-14.

Fernandes NC, Zubaty VM. Pulsoterapia com ciclofosfamida nos pênfigos: relato de sete casos. *An Bras Dermatol*. 2005 Mar-Apr;80(2):165-8.

Fleischmann M, Celerier P. Long-term interferon- $\alpha$  therapy induces autoantibody against epidermis. *Dermatology*. 1996;192(1):50-5.

Friedman H *et al*. Endemic pemphigus foliaceus (fogo-selvagem) in Native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jun;32(6):949-56.

Hashimoto T *et al*. Studies of autoantigen recognized by IgA anti-keratinocyte cell surface antibodies. *J Dermatol*

*Sci.* 1996 Apr;12(1):10-7.

Helou J, Allbuton J, Anhalat GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Mar;32(3):441-7.

Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incam M *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9;357(6):545-52.

Kanwar AJ, Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Nov-Dec;78(6):671-6.

Komai A, Amagai M, Ishii K *et al.* The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates with the changes in autoantibody profile. *Br J Dermatol.* 2001 Jun;144(6):1177-82.

Korman NJ, Eyre RW *et al.* Drug induced pemphigus: autoantibodies against the pemphigus antigens complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1991 Feb;96(2):273-6.

Lunardon L *et al.* Adjuvant rituximab therapy of pemphigus. A single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol.* 2012 Sep 1;148(9):1031-6.

Martel P, Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin Dermatol.* 2001 Nov-Dec;19(6):662-74.

Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Dec;51(6):859-77.

Oliveira DP, Moura HH, Janini MER, Fernandes NC, Santos N. Diagnosis and treatment of persistent oral lesions caused by herpesvirus in a patient with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2011 Mar;50(3):335-9.

Petzl-Erler ML, Santamaria J. Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian pemphigus foliaceus (fogo-selvagem)? *Tissue Antigens.* 1989 Mar;33(3):408-14.

Rivitti EA, Sanches JA, Miyauchi LM *et al.* Pemphigus foliaceus autoantibodies bind both epidermis and squamous mucosal epithelium, but tissue injury is detected only in epidermis. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Dec;31(6):954-8.

Schiavo AL, Sangiuliano S, Puca RS. Contact pemphigus: a side-effect of imiquimod therapy. *Int J Dermatol.* 2008 Jul;47(7):765-7.

## **Complexo penfigoide**

Azulay DR, Azulay RD. Doenças intercorrentes no ciclo grávido-puerperal. In: *Obstetrícia.* 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

Campbell G, Campbell I, Lemos C, Friedman H. Penfigoide bolhoso: um caso induzido por droga. *An Bras Dermatol.* 1993 May-Jun;68(3):157-9.

Church R. Pemphigoid treated with corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1960 Dec;72:434-8.

Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Coté T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1850-1.

Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1994 Jun;130(6):753-8.

Gammon WR *et al.* Increased frequency of HLA DR2 in patients with autoantibodies to EBA antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol.* 1988 Sep;91(3):228-32.

Gunther C, Wozel G. Topical tacrolimus treatment for cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Feb;50(2):325-6.

- Huges AP, Callen JP. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsone therapy. *J Cutan Med Surg*. 2001 Sep-Oct;5(5):397-9.
- Jenkins RE, Jones AS, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jul;24(4): 255-9.
- Katz SI, Hertz KC, Yaoita H. Herpes gestations: immunopathology and characterization of the HG factor. *J Clin Invest*. 1976 Jun;57(6):1434-41.
- Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. *Int J Dermatol*. 2009 Mar;48(3): 227-3.
- Leverkus M, Georgi M, Nie Z, Hashimoto T, Bröcker EB, Zillikens D. Cicatricial pemphigoid with circulating IgA autoantibody to the BP 180 ectodomain: beneficial effect of adjuvant therapy with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jan;46(1):116-22.
- Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):859-77.
- Puppin Jr. D, Maceira JA, Azulay-Abulafia L, Sodr  CT, Azulay DR, Azulay RD. Epidermol lise bolhosa adquirida (penfigoide dermolítico). *Arch Argent Dermatol*. 1990;11(1):161-8.
- Shornick JK, Jenkins RE *et al*. Anti-HLA antibodies in pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol*. 1993 Sep;129(3):257-9.
- Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):993-9.
- Tran MM, Anhalt GJ, Cohen BA. Childhood IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita responding to mycophenolate mofetil as a corticosteroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):734-6.

### **Dermatite herpetiforme (dermatite de Duhring-Brocq)**

- Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1428-35.
- Herron MD, Zone JJ. Treatment of dermatitis herpetiformis and linear IgA dermatosis. *J Dermatol Therapy*. 2002;15(4):374-81.
- Karell K, Korponay-Szabo I, Szalai Z *et al*. Genetic dissection between coeliac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann Hum Genet*. 2002 Nov;66(Pt 5-6):387-92.
- Katz KA, Roseman JE, Roseman RL, Katz SI. Dermatitis herpetiformis flare associated with use of triiodomethane packing strips for alveolar osteitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):352-3.
- Porter WM, Unsworth DJ, Lock RJ, Hardman CM, Baker BS, Fry L. Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):749-50.
- S rdy M, K rp ti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002 Mar 18;195(6):747-57.
- Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):993-9.

### **Dermatose por IgA linear**

- Aboobaker J, Bhogal B, Black M. The localization of the binding site of circulating IgA antibodies in linear IgA disease of adults, chronic bullous disease of childhood. *Br J Dermatol*. 1987 Mar;116(3):293-302.
- Egan CA, Meadows KP, Zone J. Ulcerative colitis and immunobullous disease cured by colectomy. *Arch Dermatol*. 1999 Feb;135(2):214-5.

- Holló P. Linear IgA dermatosis associated with chronic clonal myeloproliferative disease. *Int J Dermatol*. 2003 Feb;42(2):143-6.
- Klein PA. Drug induced linear IgA dermatosis with vancomycin in a patient with renal insufficiency. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Feb;42(2 Pt 2): 316-23.
- Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):859-77.

## Mecanobuloses

*Tania Ferreira Cestari e David R. Azulay*

O grupo das *mecanobuloses* é constituído pelas epidermólises bolhosas (EB), que, por sua vez, compreendem um grupo heterogêneo de afecções genéticas determinadas por alterações moleculares no complexo proteico da epiderme, da zona juncional e da derme. Há também uma forma adquirida autoimune, que ocorre mais frequentemente em adultos e é denominada *epidermólise bolhosa adquirida* (Capítulo 19).

Caracterizam-se por uma maior fragilidade cutânea, com o aparecimento de bolhas espontaneamente ou ao menor traumatismo. O termo *epidermólises* não é completamente adequado, porque a lise completa da epiderme não ocorre em todos os tipos; daí o conceito de chamá-las de *mecanobuloses*.

As EB constituem algumas das genodermatoses mais graves, por vezes letais. Por isso, o diagnóstico pré-natal é especialmente indicado, e o correto aconselhamento genético impõe-se, considerando o alto risco a que seus portadores estão expostos. Os padrões hereditários das EB são diferentes, com diversas variantes clínicas que são classificadas por meio da microscopia eletrônica, do defeito genético específico e de acordo com o nível de clivagem das bolhas, em *epidermolíticas*, *juncionais* e *dermolíticas*.

### ▶ Grupo das epidermólises bolhosas epidermolíticas

Nesse grupo, a maioria dos casos tem alteração nas citoqueratinas basais 5 e 14, com modificação do citoesqueleto e degeneração da camada basal da epiderme, levando à formação de bolha intraepidérmica. Podem ser distinguidos 4 tipos clinicopatológicos principais, todos de



transmissão autossômica dominante.

## ▪ **Epidermólise bolhosa simples generalizada tipo Köebner**

A clivagem histopatológica inicia-se por vacuolização das células basais e suprabasais, com formação de bolha intraepidérmica. O mecanismo de citólise parece decorrer de um defeito enzimático desencadeado pelo trauma e pelo calor que exacerbam a doença. Caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento de lesões, em geral, na infância, quando a criança começa a engatinhar ou andar; esporadicamente se manifesta logo após o nascimento, por traumatismo obstétrico. As bolhas surgem em áreas de atrito (pés, mãos, cotovelos e joelhos); raramente há lesões nas mucosas, e os cabelos, as unhas e os dentes geralmente são poupados (Figura 20.1).



Figura 20.1 Epidermólise bolhosa simples generalizada tipo Köebner – eritema, pequenas bolhas, erosões e milia.

## ▪ **Epidermólise bolhosa simples tipo Ogna**

Distingue-se do primeiro tipo por apresentar tendência a erosões generalizadas congênitas e estar relacionada, geneticamente, ao *locus* da enzima glutaminopirúvica eritrocitária.

## ▪ **Epidermólise bolhosa simples localizada tipo Weber-Cockayne**

Apresenta formação de bolhas na zona granulosa um pouco acima da camada basal. Em geral, manifesta-se somente quando a criança começa a andar, podendo surgir apenas na puberdade. As lesões limitam-se às mãos e aos pés e são acompanhadas de hiperidrose.

## ▪ **Epidermólise bolhosa simples tipo Dowling-Meara (herpetiforme)**

Autossômica dominante, com o descolamento entre as células da camada basal. Surge ao nascimento, com lesões hemorrágicas, agrupadas, de aspecto herpetiforme e halo eritematoso – na face, no tronco e nas extremidades (Figura 20.2). As cicatrizes podem ser hipo ou hiperpigmentadas. Além disso, há *milia*, os dentes e as unhas são distróficos e pode ocorrer ceratodermia palmoplantar. Contudo, a doença tende a melhorar antes da puberdade.



Figura 20.2 Epidermólise bolhosa simples tipo Dowling-Meara (herpetiforme). Bolhas com conteúdo hemorrágico e áreas erodadas em todo o tegumento.

## ▶ Grupo das epidermólises bolhosas juncionais

Nesse grupo, há envolvimento de vários genes associados à laminina 5 e ao colágeno XVII, todos determinando o descolamento dos queratinócitos basais na lâmina lúcida, pela disfunção da aderência entre estes e a lâmina densa provocada pela quantidade reduzida de hemidesmossomos e por fibras de ancoragem defeituosas. A herança é autossômica recessiva, e os principais tipos clínicos são:

### ▪ Epidermólise bolhosa atrófica letal tipo Herlitz

Inicia-se ao nascimento, com erosões e bolhas grandes, de difícil cicatrização, localizadas no tronco e nas extremidades. Pode haver comprometimento das mucosas, principalmente da laringe e dos olhos. As unhas são distróficas, e os dentes, pequenos e malformados. A sobrevivência por mais de 2 anos é rara.

### ▪ Epidermólise bolhosa atrófica moderada

A herança e o aspecto clínico são similares aos do tipo grave, mas o curso é mais benigno, com baixa mortalidade. Surgem bolhas em áreas de traumas, no couro cabeludo, na face e no tronco, as

quais deixam cicatrizes atróficas. As mucosas podem ser afetadas nos primeiros anos; os dentes são malformados, e as unhas podem estar ausentes. É relatada a associação a estenose esofágica, lesões de córnea e hipoacusia.

### ▪ **Epidermólise bolhosa atrófica localizada**

Essas lesões restringem-se às extremidades, com cicatrização regular. Podem ocorrer manifestações nas mucosas, nos dentes e nas unhas.

### ▪ **Epidermólise bolhosa atrófica inversa**

As bolhas desenvolvem-se nas dobras inguinais, axilares, no pescoço e períneo, formando cicatrizes atróficas. Podem também surgir distrofias musculares, erosões de córnea e surdez.

## ▶ **Grupo das epidermólises bolhosas dermolíticas**

Nesse grupo, há mutação no gene associado ao colágeno VII, principal componente das fibrilas de ancoragem, levando a clivagem abaixo da lâmina densa. O modo de transmissão está incluso no nome. Podem ser discriminados 4 principais tipos clinicopatológicos diferentes, como apresentado a seguir.

### ▪ **Epidermólise bolhosa distrófica dominante generalizada tipo Pasini**

Desde o nascimento, formam-se bolhas no tronco e nas extremidades, resultando em cicatrizes atróficas e *milia*. No tronco, podem surgir lesões albopapuloides sem relação aparente com as bolhas, mas que são cicatrizes hipertróficas, secundárias à clivagem subepidérmica. Ocorrem também erosões mucosas em 20% dos casos, e distrofias ungueais são comuns. A doença é progressiva.

### ▪ **Epidermólise bolhosa distrófica dominante localizada tipo Cockayne-Touraine**

Inicia-se nos primeiros dias após o nascimento ou na infância tardia, com bolhas nas extremidades que cicatrizam com sequelas, às vezes hipertróficas, queloidiformes e, mais raramente, com atrofia. O comprometimento das mucosas oral e anal é eventual, mas as unhas e os dentes são alterados, ocorrendo também hiperidrose e lesões ceratósicas palmoplantares e de ceratose pilar. O mecanismo de produção da bolha decorre de um aumento da collagenase (6 vezes mais do que na pele normal), com destruição das fibras de ancoragem, de modo que o teto da bolha é formado pela membrana PAS-positiva – uma bolha precisamente subepidérmica. Por isso, esse tipo de EB também é chamado de *dermatose bolhosa dermolítica*.

### ▪ **Epidermólise bolhosa distrófica recessiva generalizada tipo Hallopeau-Siemens**

Inicia-se ao nascimento ou na primeira infância, com bolhas generalizadas que podem ter até localizações inversas (axilar, inguinal, perineal e cervical). O sinal de Nikolsky é positivo, e a *milia* é frequente. Ocorrem lesões nas mucosas oral, conjuntival e esofágica, com estenose, unhas distróficas, alterações dentárias, fusão dos dígitos por sinéquias cicatriciais, pele seca e enrugada, sobretudo na face, e retardo físico e mental (Figuras 20.3 e 20.4). Mais tardiamente, podem surgir carcinomas espinocelulares sobre as cicatrizes antigas (Figura 20.5). O curso da dermatose é progressivo e grave, levando ao óbito entre a 2<sup>a</sup> décadas, geralmente por complicações infecciosas.



Figura 20.3 Epidermólise bolhosa distrófica recessiva tipo Hallopeau-Siemens. Deformação dos pés, com reabsorção óssea, sinéquias, anoníquia e cicatrizes atróficas.



Figura 20.4 Epidermólise bolhosa distrófica recessiva tipo Hallopeau-Siemens. Observar sinéquias de cóanas e bolha. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)



Figura 20.5 Epidermólise bolhosa distrófica recessiva tipo Hallopeau-Siemens. Observe lesão vegetante sobre cicatrizes prévias (carcinoma espinocelular). (Cortesia da Dra. Chan I Lym.)

### ▪ **Epidermólise bolhosa distrófica inversa tipo Gedde-Dahl**

É determinada por alteração nas fibras de ancoragem e herdada de maneira autossômica recessiva. As lesões são muito precoces, com bolhas e ulcerações que, posteriormente, deixam cicatrizes nas dobras axilares e inguinais, no pescoço e na região lombar. Podem surgir erosões na mucosa oral e faringiana, assim como distrofias ungueais; os dentes e as conjuntivas geralmente

são poupados.

## ▪ **Epidermólise bolhosa distrófica pré-tibial**

É localizada e restrita a essa região e vem acompanhada de cicatrizes e distrofia ungueal. Pode ser transmitida de modo autossômico dominante ou recessivo.

## ▶ **Outras epidermólises bolhosas congênitas**

Existem casos registrados na literatura que não se enquadram nos tipos já descritos aqui, dentre os quais: (1) epidermólise bolhosa distrófica macular tipo Mendes da Costa, com herança recessiva ligada ao sexo; (2) epidermólise acantolítica, autossômica dominante; (3) epidermólise vegetante, também dominante; (4) epidermólise neurotrófica, herdada por padrão recessivo e associada à surdez congênita progressiva.

A síndrome de displasia ectodérmica – fragilidade cutânea – deve ser considerada como diagnóstico diferencial importante (Capítulo 68).

## ▶ **Tratamento das epidermólises bolhosas**

Em essência, o tratamento é precário. Nas manifestações epidermolíticas, o manuseio clínico baseia-se em educação e cuidados, visando prevenir o surgimento de bolhas. É fundamental também evitar traumatismos e usar calçados adequados e macios. As lesões devem ser mantidas limpas e tratadas com compressas antissépticas e antibióticos locais para os casos de infecções secundárias. Todos os tipos epidermolíticos tendem a melhorar na puberdade e vida adulta.

Os tipos dermolíticos da EB tendem a ser mais difíceis de tratar devido à intensidade e à profundidade das lesões. Por isso, é necessário dar atenção especial à higiene dos dentes, preferindo dietas pastosas, devido às erosões esofágicas, e evitando a constipação intestinal.

Em relação à pele, a proteção deve ser intensa, com medidas de precaução, curativos especiais não aderentes e até tratamento cirúrgico das sinéquias. Terapêuticas sistêmicas têm pouca eficácia, podendo ser indicados corticoides e vitamina E, além das medicações específicas para as complicações. Pele sintética ou mesmo cultivada começa a ser empregada no tratamento das grandes ulcerações e sinéquias.

## ▶ **Bibliografia**

- Almeida Jr. HL. Genética molecular das epidermólises bolhosas. *An Bras Dermatol*. 2002 Sep-Oct;77(5):519-32.
- Frieden I, Howard R. Vesicles, pustules, bullae, erosions and ulcerations. In: Eichenfield LF, Frieden IJ & Esterly NB (eds). *Textbook of neonatal dermatology*. Philadelphia: WB Saunders Co., 2001.
- Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2002 Feb;146(2):267-74.

- Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012 Jan-Feb;30(1):70-7.
- Knaup J, Verwanger T, Gruber C, Ziegler V, Bauer JW, Krammer B. Epidermolysis bullosa: a group of skin diseases with different causes but commonalities in gene expression. *Exp Dermatol*. 2012 Jul;21(7):526-30.
- Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):371-80.



## Outras Doenças Vesicobolhosas

*Beatriz Reis*

### ► **Bulose diabeticorum**

Caracteriza-se pelo aparecimento espontâneo e súbito de bolhas estéreis isoladas, em geral, nas extremidades, particularmente nos pés de diabéticos com doença de longa evolução. Regridem no período de 2 a 6 semanas sem deixar cicatrizes, mas o quadro clínico é recorrente.

A patogenia é incerta. Pacientes diabéticos, por exemplo, têm uma diminuição do limiar de resistência à formação de bolha por sucção. A patologia revela bolha subepidérmica, e estudos ultraestruturais demonstram que a separação na membrana basal se dá acima da lâmina basal. A bulose *diabeticorum* não é de natureza autoimune.

No diagnóstico diferencial, devemos considerar o penfigoide localizado, em que a imunofluorescência direta positiva dirime qualquer dúvida. A porfíria cutânea tardia apresenta bolhas nas áreas expostas, hipertricose, hiperpigmentação, história de alcoolismo ou uso de pílula anticoncepcional, além dos níveis aumentados de porfirinas na urina. Picada de inseto em que a história, a existência de prurido e a sua distribuição podem ajudar na diferenciação também deve ser um aspecto a observar, e a *estafilococcia* bolhosa, que difere pela ausência de pus na bulose *diabeticorum*, tem de ser considerada.

O tratamento visa impedir infecção nas bolhas. Sendo assim, elas podem ser drenadas após alguns dias, com aplicação de compressas com antissépticos 3 vezes/dia, por 15 min, seguida de antibióticos tópicos.

### ► **Necrose écrina induzida por coma (“bolha do coma”)**

O quadro clínico é caracterizado pelo aparecimento de bolhas, sobretudo nos locais de maior pressão. Isso acontece nas primeiras 48 a 72 h depois da instalação do coma. Após 10 a 14 dias, ocorre reepitelização espontânea.

A causa mais frequente da necrose é a superdosagem de barbitúricos (p. ex., em tentativas de suicídio), em especial do fenobarbital. Outros medicamentos com o mesmo efeito são: benzodiazepínicos, opioides, hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e álcool. Lesões semelhantes também já foram observadas em episódios de intoxicação por monóxido de carbono, doenças neurológicas (encefalite viral, AVC, trauma, encefalopatia hepática), hipoglicemia, cetoacidose diabética etc. Porém, como muitos fármacos são eliminados também pelo suor, pode haver dificuldade na definição dos casos de natureza não medicamentosa; é provável que isquemia e pressão sejam os fatores desencadeantes.

A histopatologia é muito característica, com bolhas predominantemente subepidérmicas com discreto infiltrado inflamatório. Eventualmente, na fase de reparação, pode haver bolhas intraepidérmicas, como resultado da reepitelização das lesões antigas ou da espongiose epidérmica.

No entanto, a característica mais peculiar é a necrose das glândulas sudoríparas écrinas, que se inicia na porção secretora e se estende aos ductos, podendo haver necrose focal do epitélio dos folículos pilossebáceos. A imunofluorescência é habitualmente negativa, mas, em alguns casos, é descrito o depósito granular de IgM e C<sub>3</sub> na parede dos vasos.

## ► **Bolha por fricção**

As bolhas por fricção ocorrem em todas as faixas etárias e, geralmente, localizam-se na região plantar e no tornozelo. Apesar de se tratar de uma lesão bastante comum, não deve ser menosprezada. Isso porque, além de ser dolorosa e provocar alterações na biomecânica da marcha, que podem causar lesões osteoarticulares, pode servir como porta de entrada para infecções potencialmente graves nos membros inferiores.

Seu principal fator desencadeante é o atrito provocado por calçados inadequados durante a marcha (seja caminhando ou correndo). Outros fatores associados são deformidades anatômicas (pé plano, pé cavo), movimentos repetitivos e peso (inclusive carregamento de carga, como é comum entre militares), além de neuropatias.

Na histopatologia, o problema caracteriza-se por bolha intraepidérmica com clivagem suprabasal na porção média ou superior da camada de Malpighi. O teto da bolha é constituído por camada granulosa, estrato lúcido e camada córnea, todos intactos. O evento primário na formação da bolha é a separação das camadas da epiderme, o que resulta em inflamação local, transudação de fluido e necrose de queratinócitos. Esse processo se manifesta clinicamente por eritema, edema e formação da bolha, acompanhados de dor, calor e impotência funcional do membro afetado.

O tratamento, na maior parte dos casos, é conservador, ressaltando-se que a adequação dos calçados e das meias, especialmente durante a execução de movimentos repetitivos (esportes, atividade profissional), é fundamental para evitar o desenvolvimento de novas lesões. Além disso, o uso de curativos hidrocoloides ou mesmo simples, com gaze, pode ser de algum auxílio.

## ► **Bolha do edema (*edema bullae*)**

A *bolha do edema* (ou bolha hidrostática) é uma condição pouco relatada na literatura, mas nem por isso pode ser considerada incomum. Geralmente, desenvolve-se após o rápido acúmulo de fluido no espaço intersticial, que, por sua vez, está mais associado às insuficiências cardíaca e renal. A oclusão venosa (p. ex., devido à trombose,) e a administração de certos medicamentos, em particular os antagonistas do canal de cálcio, também podem induzir ou piorar o acúmulo de fluido na pele. Além disso, a existência de edema dérmico, especialmente associado à insuficiência venosa, favorece o desenvolvimento dessa patologia, uma vez que está associada a alterações e ulceração da epiderme sobrejacente.

Acomete, principalmente, pacientes idosos e acamados e é mais comum nas extremidades, especialmente nos membros inferiores e quando há edema crônico preexistente. Clinicamente, apresenta-se, a princípio, como vesículas, que podem coalescer, dando lugar a bolhas tensas que contêm líquido claro e estéril, sem eritema ou outros sinais flogísticos significativos na pele adjacente à lesão. Essas bolhas podem evoluir para até alguns centímetros de diâmetro e, eventualmente, sofrer ruptura espontânea.

O diagnóstico diferencial se faz, sobretudo, com penfigoide bolhoso, pênfigo vulgar, bulose *diabeticorum*, dermatite de contato, herpes-zóster e farmacodermia. A anamnese estabelece a correlação temporal entre o aparecimento do edema e o surgimento das lesões; o exame físico e a evolução favorável e sem tendência à recorrência favorecem o correto diagnóstico dessa patologia.

O tratamento consiste em cuidar da doença de base e do edema; por isso, medidas simples como a elevação dos membros inferiores são úteis.

## ► **Bolha tardia após queimadura**

A *bolha tardia após queimadura* é um fenômeno que ocorre de semanas a meses após o tratamento inicial de feridas de espessura parcial, sejam queimaduras de 2º grau ou locais doadores para enxertos de pele. O mecanismo etiopatogênico ainda não está estabelecido, mas acredita-se que o desenvolvimento do problema esteja relacionado a um defeito na reorganização da zona da membrana basal em associação a anomalias dos fibroblastos dérmicos, que podem ocorrer no curso do processo de cicatrização de feridas. Na histopatologia, é encontrada a bolha subepidérmica com escasso infiltrado inflamatório. O tratamento consiste em cuidados locais,

curativos compressivos e antibióticos tópicos.

## ▶ **Reação a picada de insetos**

Ver Capítulo 48.

## ▶ **Erupções bolhosas proveniente de medicamentos**

Ver Capítulo 18.

## ▶ **Bibliografia**

### **Bulose diabetorum**

Azulay DR. Manifestações cutâneas do diabetes mellitus. In: Tendrich M, Vaissman M. *Diabetes Mellitus na Prática Clínica*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1992.

Berstein JEI, Mendenica M, Soltani K *et al.* Bullous eruption of diabetes mellitus. *Arch Dermatol.* 1979 Mar;115(3):324-5.

Mehregan DR, Daoud M, Roger RS. Coma blisters in a patient with diabetic ketoacidosis. 3<sup>+</sup> ed. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Aug;27(2 Pt 1):269-70.

Mendes AL, Haddad Jr V. Caso para diagnóstico: bullosis diabetorum. *An Bras Dermatol.* 2007 Jan-Feb;82(1):94-6.

### **Necrose écrina induzida por coma (“bolha do coma”)**

Basu A, Brown S, Kirkham N, Ramesk V. Coma blisters in 2 children on anticonvulsivant medication. *J Child Neurol.* 2009 Aug;24(8):1021-5.

Beveridge GW, Lawson AA. Occurrence of bullous lesions in acute barbiturate intoxication. *Br J Dermatol.* 1965 Mar;1(5438):835-7.

Branco MM, De Capitani EM, Cintra ML, Hyslop S, Carvalho AC, Bucarechi F. Bolhas do coma pós-intoxicação por depressores do sistema nervoso central: relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2012 Jul-Aug;87(4):615-8.

### **Bolha por fricção**

Brennan FH Jr, Jackson CR, Olsen C, Wilson C. Blisters on the battlefield: the prevalence of and factors associated with foot friction blisters during Operation Iraqi Freedom I. *Mil Med.* 2012 Feb;177(2):157-62.

Hashmi F, Richards BS, Forghany S, Hatton AL, Nester CJ. The formation of friction blisters on the foot: the development of a laboratory-based blister creation model. *Skin Res Technol.* 2013 Feb;19(1):e479-89.

### **Bolha do edema (edema bullae)**

Bhushan M, Chalmers RJ, Cox NH. Acute oedema blisters: a report of 13 cases. *Br J Dermatol.* 2001 Mar;144(3):580-2.

Fernández Romero D, Di Marco P, Malbrán A. Acute edema blisters in a hereditary angioedema cutaneous attack. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008 May-Jun;36(3):182-3.

### **Bolha tardia após queimadura**

Bergman R, David R, Ramon Y, Ramon M, Kerner H, Kilim S, Peled I, Friedman-Birnbaum R. Delayed postburn

blisters: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol*. 1997 Aug;24(7):429-33.

Gomez DS, Mariani U, Ferreira MC. The problem of subepidermal blisters in neoformed integuments. *Burns*. 2005 Nov;31(7):811-3.

# Parte 9 ■ Dermatoses Neutrofílicas, Eosinofílicas e Autoinflamatórias

- 22 ■ Dermatoses Neutrofílicas, 266
- 23 ■ Dermatoses Eosinofílicas, 277
- 24 ■ Dermatoses Autoinflamatórias, 281

## Dermatoses Neutrofílicas

*Fabiano Leal, Luna Azulay-Abulafia, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

Chamadas também de *pustuloses essenciais*, as dermatoses neutrofílicas são doenças caracterizadas, primariamente, pela formação de coleção de neutrófilos, sem evidência infecciosa, tanto na expressão clínica ou apenas na patologia.

Trata-se de um grupo heterogêneo de doenças, frequentemente associadas a doenças sistêmicas e que podem coexistir ou mesmo ocorrer em sequência. Além disso, é clássica a associação a diversos medicamentos. Recentemente, com relativa frequência, têm sido descritas inúmeras dermatoses neutrofílicas associadas aos modernos antineoplásicos como os inibidores da tirosinoquinase, do proteossoma, da via m-TOR etc.

Para fins de sistematização do assunto, podemos classificá-las em epidérmicas e dérmicas (Quadro 22.1).

**Quadro 22.1**

Classificação das dermatoses neutrofílicas.

Epidérmicas	Dérmicas
AGEP	Síndrome de Sweet
Psoríase pustulosa	Pioderma gangrenoso
Queratoderma blenorrágico	Doença de Behçet
Pustulose subcórnea	Síndrome dermatite artrite associada ao intestino
Pênfigo por IgA	Hidradenite écrina neutrofílica
Acropustulose infantil	Dermatite neutrofílica reumatoide
Pustulose neonatal transitória	Urticária neutrofílica
Dermatose pustulosa erosiva do couro cabeludo	Doença de Still
	Eritema <i>marginatum</i>
	Dermatoses bolhosas

AGEP = pustulose exantemática generalizada aguda (*acute generalized exanthematic pustulosis*).

Algumas dessas doenças ainda não foram classificadas com precisão; outras, segundo alguns autores, estão relacionadas com a psoríase e, portanto, não constituiriam por si entidades autônomas. Muitas das entidades presentes nessa classificação serão abordadas em outros capítulos.

## ▶ Pustulose exantemática generalizada aguda

### ■ Clínica

Pustulose exantemática generalizada aguda (*acute generalized exanthematic pustulosis* – AGEP) é uma erupção aguda caracterizada por eritema generalizado, sobre o qual surgem pequenas e numerosas pústulas (Figuras 22.1 e 22.2). Por vezes, as pústulas têm disposição arciforme ou, ao confluírem, formam lagos de pus. Em geral, inicia-se nas dobras; é autolimitada (alguns dias), acompanhada de febre (38°C) e leucocitose com eventual eosinofilia.



Figura 22.1 AGEP induzida por tiazídico. (Cortesia da Dra. Giselly de Crignis.)





Figura 22.2 AGEP induzida por cefalosporina.

## ▪ Etiopatogenia

Essencialmente desencadeada por medicamentos, dos quais destacamos os antibióticos como causa principal: cefalosporinas, penicilinas, macrolídeos. Outros medicamentos são: itraconazol, enalapril, dobesilato de sódio, talidomida, dissulfiram, terbinafina, alopurinol, paracetamol, inibidores da protease etc. Cerca de 80% dos pacientes apresentarão teste de contato positivo para o fármaco desencadeador; raramente algumas infecções como enterovirose podem desencadeá-la. Recentemente, foi descrito o quarto caso de AGEP fotoinduzida e, desses, além da exposição solar, 3 estavam em uso de quinolona. A erupção pustulosa se limitava às áreas fotoexpostas.

## ▪ Histopatologia

São observadas pústulas espongiformes subcórneas e intraepidérmicas, edema da derme papilar e infiltrado inflamatório de neutrófilos e eosinófilos perivascular.

## ▪ Diagnóstico

Pela anamnese (surgimento agudo das lesões e febre, muitas vezes, após quadro infeccioso tratado com antibiótico) e histopatológico. A AGEP se diferencia da psoríase pustulosa generalizada por apresentar correlação com a ingestão de fármacos, ser autolimitada e, eventualmente, revelar vasculite na histopatologia.

## ▪ Tratamento

É essencialmente sintomático, podendo ser feito com compressas e, nos casos mais extensos e tóxicos, com corticoide sistêmico; além da retirada do medicamento desencadeante.

## ▶ **Dermatite crural pustulosa e atrófica**

Descrita em 1952 por Clarke, e de frequência relativamente elevada em alguns países da África e Índia, caracteriza-se por pústulas de localização folicular, sobretudo simetricamente, nas faces anteriores das pernas, com crescimento centrífugo e involução central com certa atrofia, o que dá brilho à pele. É eminentemente crônica e embora o estafilococo seja frequentemente isolado e, inclusive, muitos pacientes sejam carreadores, o seu papel na patogênese não é tão compreendido. Para nós, há uma grande semelhança entre esse quadro e a foliculite decalvante, tipo Arnozan e Dubreuilh (Capítulo 39). O tratamento é feito, com relativo sucesso, utilizando-se diversos antibióticos.

## ▶ **Pustuloses recalcitrantes de mãos e pés**

Não é infrequente na prática diária o achado de pacientes com lesões pustulosas estéreis dos pés e/ou mãos. Na realidade, trata-se de um *pool* de várias condições mórbidas: psoríase pustulosa, acrodermatite contínua de Hallopeau e bactériide pustulosa de Andrews. A psoríase pustulosa já foi descrita no capítulo correspondente, e seu diagnóstico preciso depende de outros achados de psoríase. Na ausência atual ou passada de outras manifestações da psoríase, impõe-se o diagnóstico de acrodermatite contínua de Hallopeau ou bactériide pustulosa de Andrews. Nossa opinião é que todo o grupo é de natureza psoriásica; de qualquer maneira, descreveremos as 2 entidades como independentes. O tabagismo parece ser fator agravante na psoríase pustulosa palmoplantar. Recentemente, foi reconhecido que inibidores do TNF- $\alpha$  são capazes de desencadeá-la, sobretudo a apresentação localizada.

## ▶ **Acrodermatite contínua de Hallopeau**

### ▪ **Conceito**

É considerada uma variante localizada da psoríase pustulosa, sendo uma pustulose abacteriana inicialmente assimétrica, seguindo-se, em geral, a traumatismo; mais tarde, pode tornar-se simétrica.

### ▪ **Clínica**

As lesões iniciam-se na extremidade distal dos dígitos, em geral com disposição periungueal e com comprometimento frequente das unhas. As lesões progridem ascendentemente, formando grandes áreas erosivas e eritematoescamosas de aspecto psoriasiforme ou eczematiforme; às vezes, há comprometimento de mucosa (Figura 22.3).



Figura 22.3 Acrodermatite contínua de Hallopeau.

## ▪ **Histopatologia**

Revela pústula espongiforme de Kogoj.

## ▪ **Tratamento**

A terapêutica preconizada é a da psoríase (Capítulo 13).

## ▶ **Bactéride pustulosa de Andrews**

Ao contrário da anterior, essa se inicia pela parte central e/ou plantar de maneira simétrica, podendo se estender para as regiões flexoras dos pés e mãos. Diferentemente da *tinea* plantar, não há acometimento interdigital. Segue-se a invasão de toda a região, com fases de exacerbação e remissão, durante anos. Sua etiopatogenia estaria relacionada com algum foco infeccioso (amígdalas, dente, próstata etc.). A histopatologia revela pústula unilocular na parte profunda da epiderme. Além dessas, outras características são indispensáveis ao diagnóstico: positividade aos testes intradérmicos com emulsões de estafilo e/ou estreptococo, boa resposta aos antibióticos, histopatologia idêntica à encontrada na tricofítide e, finalmente, cura após a remoção do foco.

## ▶ **Pustulose subcórnea**

### ▪ **Clínica**

Caracteristicamente, as pústulas surgem em surtos e no espaço de poucas horas, em pele sã ou sobre base eritematosa, em geral com crescimento concêntrico, isoladas ou preferencialmente agrupadas, com morfologia girata ou circinada. Outra peculiaridade é que, muitas vezes, pela quantidade e fluidez, esse pus se acumula na parte inferior da bolha; após alguns dias, as lesões se tornam crostosas. Localizam-se mais comumente nas regiões flexurais (inguinocrurais, axilares e submamárias). As lesões são assintomáticas e não comprometem face, mucosas ou órgãos

internos.

Apresentações clínicas semelhantes ou iguais têm causado publicações, ainda que poucas, com sinonímia variada (pênfigo foliáceo por IgA, pênfigo vulgar por IgA, pênfigo herpetiforme, dermatite por IgA neutrofílica intraepidérmica, dermatose vesicopustular por IgA intercelular etc.), o que torna bastante confuso esse assunto.

Alguns autores não consideram a pustulose subcórnea (PS) como uma variante de pênfigo, pela sua evolução benigna, ausência de sinal de Nikolsky e de depósitos de imunoglobulinas na imunofluorescência, pela abundância de neutrófilos e, portanto, a consideram um tipo de psoríase pustulosa (Capítulo 19, item *Pênfigo por IgA*).

Também chamada doença de Sneddon-Wilkinson, a PS está frequentemente associada à gamopatia monoclonal essencialmente por IgA e raramente a mieloma. Outras associações são com artrite reumatoide, doença de Crohn e pioderma gangrenoso.

## ▪ **Histopatologia**

Revela pústula com localização subcórnea e grande quantidade de polimorfonucleares.

## ▪ **Diagnóstico**

É clínico e histopatológico. No diagnóstico diferencial, deve ser considerado primeiramente o impetigo, também semelhante do ponto de vista histopatológico, mas que se diferencia pelo arranjo das lesões, bacterioscopia negativa e falta de resposta à terapia antibiótica. Outros diagnósticos a serem considerados são: psoríase pustulosa generalizada, dermatite herpetiforme, alterações necrolíticas do glucagonoma e farmacodermia (pustulose exantemática generalizada aguda).

## ▪ **Tratamento**

A substância de eleição é a sulfona, na dose de 50 a 150 mg/dia; sulfapiridina, 1 g 4 vezes/dia, é uma alternativa. Corticoide local, e até mesmo sistêmico, tem indicação eventual. Colchicina é uma alternativa válida para os alérgicos às sulfas. Acitretina, isotretinoína, UVB *narrow-band* e PUVA-terapia são também boas opções terapêuticas.

## ▶ **Acropustulose infantil**

Caracteriza-se por surtos de vesicopústulas pruriginosas na parte distal das extremidades (Figura 22.4). O prurido pode afetar o sono e causar irritabilidade. Geralmente, surge no primeiro ano de vida e, caracteristicamente, devido à semelhança clínica, o paciente já foi submetido a vários tratamentos para escabiose. Apesar da involução espontânea por volta do segundo ano, o tratamento com dapsona, 1 a 2 mg/kg de peso, é extremamente eficaz e deverá ser empregado quando a corticoterapia local não for eficaz.



Figura 22.4 Acropustulose infantil. (Cortesia da Dra. Elisa Fontenelle.)

## ► **Melanose pustulosa neonatal transitória**

Caracteriza-se por erupção de vesicopústulas de duração relativamente rápida, que durante o processo involutivo apresenta descamação fina e em colarete, seguidas de máculas pigmentares de caráter transitório (Figura 22.5). As localizações preferenciais são face, regiões occipital e lombossacra; menos frequentemente, localizam-se em regiões pré-tibiais, malares, no tronco e nas extremidades. Presente ao nascimento, acomete principalmente neonatos negros. A histopatologia demonstra que a clivagem é subcórnea, com predominância de polimorfonucleares. O tratamento não é necessário, pois involui espontaneamente. Deve-se esclarecer aos pais sobre a benignidade e o fato da doença ser autolimitada.



Figura 22.5 Melanose pustulosa neonatal transitória. Observe o colarete descamativo que surge com a involução das pústulas. (Cortesia da Dra. Elisa Fontenelle.)

## ► **Dermatose pustulosa erosiva do couro cabeludo**

### ■ **Conceito**

Trata-se de uma doença inflamatória rara que ocorre predominantemente em mulheres idosas.

### ■ **Clínica**

Caracterizada por pústulas estéreis e erosões recobertas por crostas de evolução crônica em áreas de alopecia que tendem a ser atróficas ou com fotodano. Recentemente, quadro clínico semelhante tem sido descrito nas pernas de pacientes com insuficiência venosa crônica, por isso a denominação *dermatose pustulosa erosiva das pernas*.

### ■ **Etiopatogenia**

É incerta, acredita-se que ocorra como decorrência de traumatismo local. Tem sido muito observada após tratamento de ceratose actínica ou carcinoma espinocelular com 5-fluorouracila e tretinoína; recentemente, foi descrita após terapia fotodinâmica; pode surgir após dias ou anos depois de criocirurgia, cirurgia ou radioterapia; também já foi descrita em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

### ■ **Diagnóstico**

É feito pela clínica após exclusão de eventuais infecções, pelo padrão histopatológico inespecífico, evolução com resistência a antibióticos e boa resposta à corticoterapia. No diagnóstico diferencial, quando no couro cabeludo, é necessário considerar infecções, foliculite

décalvante, dermatite factícia, penfigoide cicatricial e pioderma gangrenoso e, quando na perna, psoríase pustulosa.

## ▪ Tratamento

É feito primordialmente com corticoide tópico de alta potência, acompanhado ou não de corticoterapia sistêmica. Trabalhos recentes demonstram eficácia do tacrolimo a 0,1% e de dapsona a 0,5% em gel, 2 vezes/dia.

## ▶ Síndrome de Sweet

### ▪ Conceito

Também denominada dermatose neutrofílica febril aguda, trata-se de uma dermatose neutrofílica aguda, febril, descrita em 1964 por Robert D. Sweet. As quatro manifestações cardinais da síndrome de Sweet (SS) são: febre, leucocitose com predomínio polimorfonuclear, placas elevadas e dolorosas na face, pescoço e extremidades, e denso infiltrado dérmico com neutrófilos maduros na histopatologia.

### ▪ Epidemiologia

Acomete mais o sexo feminino (4 a 6:1), com pico de incidência na quinta década de vida na apresentação idiopática e na induzida por fármaco; na paraneoplásica, a distribuição entre os sexos é semelhante.

### ▪ Etiopatogenia

Algumas citocinas que parecem estar relacionadas com os sintomas e com as lesões da SS são: fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucinas – IL-1, IL-3, IL-6, IL-8. A falta de regulação nas citocinas é uma das teorias patogénicas da SS. Um desequilíbrio da secreção de citocinas pelas células T *helper* tem sido implicado, em que citocinas Th1 (IL-2 e IFN- $\gamma$ ), em vez de citocinas Th2 (IL-4), são os mediadores propostos, os quais poderiam estimular a cascata da citocina levando à ativação de neutrófilos e liberação de metabólitos tóxicos. A SS talvez deva ser entendida como um processo reativo e não como entidade nosológica autônoma.

### ▪ Clínica

Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas ou placas eritematosas caracteristicamente dolorosas, muitas vezes em surtos que duram em torno de 2 semanas ou mais. Na evolução, ocasionalmente, surgem vesicopústulas; pode haver clareamento central, provocando a morfologia anular. O edema das lesões produz o peculiar aspecto denominado *pseudovesiculação* (Figura 22.6), assim como o agrupamento das lesões produz o aspecto em *relevo de montanhas*

*enfileiradas* (Figura 22.7); como as lesões são arredondadas, melhor seria substituir montanha por monte.



Figura 22.6 Síndrome de Sweet – aspecto de pseudovesiculação (edema) e morfologia anular. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)





Figura 22.7 Síndrome de Sweet. A. Aspecto de pseudovesiculação (edema). B. No detalhe, aspecto de relevo de montanhas enfileiradas.

A localização das lesões é característica (face, pescoço e extremidades). Costuma ser acompanhada de febre, neutrofilia, VHS elevada, mialgia, poliartrite e poliartralgia. Podem ocorrer epiesclerite, lesões na mucosa oral, nefrite, pneumonite e acometimentos hepático e neurológico. Recentemente, foi descrita uma variante acral que está incluída no conceito de *dermatose neutrofílica do dorso das mãos*, que compartilharia algumas características clinicopatológicas com o pioderma gangrenoso atípico e a vasculite pustular.

A SS pode ser dividida em 4 subgrupos, como apresentado a seguir.

► **Idiopática ou clássica.** A metade dos casos localiza-se nesse subgrupo, caracterizado por surtos recorrentes por vários meses ou anos, muitas vezes tendo como desencadeante uma infecção das vias respiratórias; a gravidez favorece o aparecimento da doença.

▶ **Parainflamatória.** Associa-se à vacinação, colagenoses e infecções; recorrências não são comuns. Na atual epidemia zoonótica de esporotricose no Rio de Janeiro, têm sido descritos alguns casos excepcionais de SS associado à esporotricose.

▶ **Paraneoplásica.** Ocorre em aproximadamente 30% dos casos; associa-se a neoplasias hematológicas ou sólidas. Dessas, a leucemia mieloide aguda corresponde à metade. As lesões cutâneas são mais disseminadas e tendem à vesiculação. Publicação recente assinala que, quando for muito recorrente, será grande a chance de a SS estar associada a uma síndrome mielodisplásica.

▶ **Induzida por fármacos.** Os principais medicamentos capazes de desencadeá-la são o fator estimulante de colônia de granulócitos, assim como o fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos. Outros medicamentos como carbamazepina, hidralazina, sulfas, minociclina etc. também estão implicados. O ácido retinoico ou isotretinoína, ao induzirem remissão da leucemia promielocítica aguda, pode desencadear a doença, assim como o mesilato de imatinibe na leucemia mieloide crônica. O interferon- $\alpha$  peguilado também já foi apontado como causa. Após a introdução de um novo medicamento (bortezomibe – um inibidor de proteassoma) no tratamento do mieloma múltiplo, alguns casos de SS foram descritos. A peculiaridade é que o infiltrado inflamatório dérmico é constituído de um predomínio de células de aspecto mononuclear que lembram a linhagem monocítica-histiocítica e com poucos neutrófilos maduros de permeio, ao contrário do clássico predomínio desses, daí a proposição dessa variante ser designada como *síndrome de Sweet histiocitoide*. No entanto, a imuno-histoquímica com positividade para CD68, lisozima e mieloperoxidase confirma a natureza mielocítica dessas células que, quando imaturas, lembram histiócitos.

## ■ **Histopatologia**

É característica e revela infiltrado perivascular e estromal constituído de neutrófilos, que apresentam certo grau de leucocitoclasia; não se trata de uma vasculite leucocitoclástica, embora esse achado não exclua o diagnóstico. A derme superior revela acentuado edema.

## ■ **Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

São necessários 2 critérios maiores (início abrupto das lesões cutâneas típicas e histopatologia compatível com SS) e pelo menos 2 critérios menores (febre e sintomas constitucionais; leucocitose; associação com exposição a medicamentos ou gravidez, neoplasia ou doenças inflamatórias ou ser precedida por doença infecciosa ou vacinação; boa resposta ao uso de corticoides sistêmicos). O diagnóstico diferencial é feito com eritema multiforme, farmacodermia e eritema nodoso (Figura 22.8).



Figura 22.8 Síndrome de Sweet – faz diagnóstico diferencial com eritema multiforme.

## ▪ Tratamento

É feito com prednisona, na dose de 40 mg/dia, com retirada lenta e gradual por aproximadamente 4 a 6 semanas, caso contrário, recorrência é a regra. A resposta terapêutica é rápida. Outras opções terapêuticas incluem iodeto de potássio, colchicina, dapsona, anti-inflamatórios não esteroides e acitretina.

## ▶ Pioderma gangrenoso

### ▪ Conceito

Também chamado de fagedenismo geométrico, trata-se de doença de caráter destrutivo local, rara, não infecciosa, de evolução crônica, recidivante, caracterizada por ulcerações cujas bordas estão descoladas (solapadas). Acomete indistintamente qualquer idade e em especial o sexo feminino.

### ▪ Etiopatogenia

De patogênese incerta, observam-se numerosas alterações imunológicas, no entanto, sem definir um padrão.

### ▪ Clínica

A doença pode manifestar-se como úlcera única (70%) ou múltipla, e, frequentemente, surge sobre cicatriz prévia (incisão cirúrgica, furúnculo, traumatismo etc.); pode apresentar patergia (ver item *Doença de Behçet*, adiante). A localização preferencial é nos membros inferiores; quando associada à neoplasia hematológica, tem outras localizações como face, tronco e braços.

A lesão inicial pode ser nódulo extremamente doloroso, pústula hemorrágica ou múltiplas vesicopústulas coalescentes, por vezes com disposição herpetiforme, que rapidamente podem

tornar-se úlcera. A úlcera é irregular, de bordas descoladas, discretamente elevadas e com halo eritematoso, crescimento rápido, podendo alcançar grande dimensão. O fundo da lesão é granuloso, avermelhado e recoberto por exsudato purulento, que pode tornar-se mais evidente após expressão das margens. Enquanto um lado se expande rapidamente, o outro pode ser mais lento ou até mesmo iniciar o processo de cicatrização, dando então um aspecto serpiginoso (Figuras 22.9 a 22.11). Por vezes, ocorre cicatrização central e a reparação sempre deixa cicatriz atrófica, sendo típico o aspecto cribriforme que se caracteriza por depressões cicatriciais que lembram uma peneira, o que seria explicado pelo envolvimento folicular (Figura 22.12). Outro aspecto clínico importante é o fato de não respeitar cicatriz, ou seja, pode voltar a ulcerar sobre lesão prévia. Nos períodos de atividade, pode haver prostração, febre, artralgias, mal-estar etc.



Figura 22.9 Pioderma gangrenoso (PG). Caracteristicamente, o PG respeita a aréola mamária, o que facilita nos casos relacionados com a cirurgia das mamas.



Figura 22.10 Pioderma gangrenoso.



Figura 22.11 Pioderma gangrenoso – durante algum tempo, discutiu-se o diagnóstico diferencial com hidradenite, pois a paciente apresentava também lesões infeccionadas nas axilas. O diagnóstico de PG foi favorecido pela ausência de vícios cicatriciais e fístulas nesta localização.



Figura 22.12 Pioderma gangrenoso – úlcera em processo de cicatrização com típico aspecto cribriforme em paciente com acne que estava usando isotretinoína oral quando surgiram as lesões. (Cortesia da Dra. Maria Paula Tinoco.)

As variantes clínicas que podem ser classificadas são as seguintes: *ulcerativa*, mais frequente e corresponde ao quadro clássico de ulceração com bordas solapadas, margeadas por eritema – associa-se à doença inflamatória intestinal (DII), artrite e gamopatia monoclonal; *pustulosa*, caracteriza-se por pústulas dolorosas com halo eritematoso – geralmente ocorre nas exacerbações agudas de DII; *bolhosa*, cursa com bolhas hemorrágicas superficiais que frequentemente deixam cicatrizes, e está associada a neoplasias hematológicas em 70% dos casos; *vegetante*, apresenta-se como úlcera superficial não dolorosa, solitária, e não se associa à doença sistêmica.

Em cerca de 50% dos casos, o PG está associado a outras doenças, tais como: retocolite ulcerativa (mais comum), doença de Crohn, artrites, gamopatias geralmente por IgA, paraproteinemias, colangite esclerosante, doença hematológica, em especial leucemia mielogênica aguda ou crônica, mielodisplasia etc. Ocorre eventualmente, portanto, como manifestação paraneoplásica. Alguns medicamentos como fator estimulante de granulócito, gefitinibe (inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico) e propiltiouracila são descritos como desencadeadores; casos excepcionais associam o uso da isotretinoína oral ao PG, assim como à cocaína.

Sem limites muito definidos, em algumas síndromes neutrofilicas em que se insere o PG, ocorrem também abscessos de neutrófilos estéreis em diversos órgãos e inclusive osteíte (Capítulo 24, item *Síndrome PAPA*).

## ▪ Histopatologia

É inespecífica, sendo possível encontrar com frequência, na borda eritematosa da lesão, uma

vasculite linfocítica e, na lesão inicial, abscessos ricos em polimorfonucleares, muitas vezes intrafoliculares. A imunofluorescência direta da lesão inicial mostra, em cerca de 40% dos casos, deposição perivascular de IgM e C<sub>3</sub>.

## ▪ Diagnóstico e diagnóstico diferencial

É essencialmente clínico e de exclusão; inicialmente, devemos solicitar cultura para diversos microrganismos, visando afastar uma eventual infecção. No diagnóstico diferencial, entram: gangrena pós-operatória, amebíase, micobacterioses, paracoccidomicose, esporotricose, úlcera tropical, dermatite factícia etc. Recomenda-se investigar a associação a outras doenças.

## ▪ Tratamento

Prednisona 40 a 60 mg/dia VO, é uma boa opção de início de tratamento. Corticoide intralesional na borda das úlceras e até mesmo pulsoterapia são também empregados. Sulfassalazina, sulfona, clofazimina, azatioprina e ciclosporina são substâncias que, eventualmente, podem atuar. O uso de etanercepte é uma alternativa atual e eficaz no tratamento do PG que não tenha respondido à terapia convencional, assim como outros inibidores de TNF- $\alpha$ . Lesões contíguas ao estoma de pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram resolução das mesmas com tacrolimo a 0,1% em pomada; seu uso sistêmico é também efetivo.

## ► Doença de Behçet

*Izelda M. Carvalho Costa e Ludmila Miranda X. V. de Assis*

## ▪ Conceito

Doença de etiologia desconhecida, crônica e inflamatória com vasculite e caracterizada clinicamente por aftas na boca, úlcera na genitália, lesões na pele e olhos, artrite e acometimento neurológico.

## ▪ Epidemiologia

É universal, ocorre em ambos os sexos e predomina na terceira década de vida. Em adultos jovens, sua manifestação pode ser de maneira mais grave. Dentre os gêneros, a distribuição é semelhante, com variações regionais; antigamente, era mais encontrada em homens.

## ▪ Etiopatogenia

A etiologia é desconhecida. Estímulos antigênicos bacterianos (*Streptococcus sanguis*) e virais (*Herpes-vírus simplex*) podem desencadear a doença em indivíduo predisposto. Há um componente genético, pois portadores de HLA-B51 da região do Mediterrâneo apresentam maior frequência da doença. Anticorpos anticélulas endoteliais foram descritos, provocando alterações oxidativas e liberação de radicais livres. A atividade da proteína S e o processo de fibrinólise estão alterados e relacionam-se com as manifestações trombóticas da doença. Quando ocorrem

manifestações neurológicas, os níveis de IL-6 estão aumentados. Uveorretinite correlaciona-se com aumento de IL-2 e a atividade da doença pode ser marcada por aumento de IL-10. A atividade neutrofílica parece alterada com desenvolvimento da quimiotaxia, da adesão e dos níveis da superóxido dismutase; os níveis do oncogene- $\alpha$  crescimento-relacionado também recrutador e ativador de neutrófilos estão maiores durante as fases ativas da doença.

## ▪ Clínica

Em geral, inicia-se com ulceração oral, podendo seguir-se de ulceração da genitália e uveíte (Figuras 22.13 a 22.15). Essas lesões podem persistir por 1 a 2 semanas e regridem espontaneamente; as úlceras orais são dolorosas e localizam-se nos lábios, regiões genianas e língua; processos ulcerativos também podem ser vistos ao longo de todo o tubo digestivo; as lesões ulceradas genitais localizam-se preferentemente no escroto e nos grandes lábios. Outras lesões cutâneas – como vesículas, pústulas, eritema nodoso, lesões de aspecto furunculoide e outros – surgem em 80% dos casos.



Figura 22.13 Doença de Behçet – lesão aftoide.





Figura 22.14 Doença de Behçet – úlceras no pênis.



Figura 22.15 Doença de Behçet – lesões eritematopapulopustulosas e conjuntivite.

Chama-se atenção para o fenômeno da patergia: um pequeno trauma capaz de produzir pústula estéril. O teste da patergia consiste na formação de pústula em 24 a 48 h após injeção de 0,1 mL de solução salina ou mesmo após várias puncturas com agulha fina.

O comprometimento ocular ocorre em 75% dos casos, sendo a fotofobia o primeiro sintoma. Uveíte posterior com hipópio é frequente. Conjuntivite, irite, coroidite, papilite, tromboflebite retiniana, catarata, glaucoma e diminuição da acuidade visual são vistos com certa frequência.

A artropatia ocorre em metade dos casos e acomete principalmente os joelhos. Febre e outros sintomas podem ocorrer nos surtos de exacerbação. Outras manifestações eventuais são:

tromboflebitas, embolia pulmonar, aneurismas, meningoencefalite, paralisias, sintomatologias piramidal, extrapiramidal, cerebelar e de nervos periféricos. Diarreia, estenose da hipofaringe, esôfago, uretrite, epididimite, orquite, pleurite e infiltrações pulmonares podem ocorrer.

## ▪ Histopatologia

Observa-se vasculite, representada por infiltração de mononucleares, em uma fase inicial, e polimorfonucleares mais tardiamente.

## ▪ Diagnóstico

O diagnóstico é eminentemente clínico, na falta de testes laboratoriais e achados histopatológicos patognomônicos. Diversos critérios diagnósticos têm sido propostos, sendo os mais aceitos os critérios do Grupo Internacional de Estudo da Doença de Behçet (Quadro 22.2) e os Critérios Internacionais para a Doença de Behçet (ICBD – Quadro 22.3).

<b>Quadro 22.2</b>		Critérios do Grupo Internacional de Estudo da Doença de Behçet.
<b>Critérios</b>	<b>Achados necessários</b>	
<b>Critério maior</b>		
Ulceração oral recorrente	Aftas maiores ou menores ou ulceração herpetiforme, observadas pelo médico ou paciente, recorrentes pelo menos 3 vezes em um período de 12 meses	
<b>Mais 2 dos seguintes critérios</b>		
Ulceração genital recorrente	Ulceração aftosa ou cicatriz, observadas pelo médico ou paciente	
Lesões oculares	Uveíte anterior, uveíte posterior, hipópio ou vasculite retiniana, observadas pelo oftalmologista	
Lesões cutâneas	Eritema nodoso observado pelo médico ou paciente, pseudofoliculite ou lesões papulopustulosas, ou nódulos acneiformes, observados pelo médico em pacientes após adolescência e excluído o uso de corticoides	

<b>Quadro 22.3</b>		Critérios Internacionais para a Doença de Behçet (ICBD).
<b>Escore de 3 pontos</b>		
1 ponto	Aftas orais	
1 ponto	Manifestações cutâneas (aftas cutâneas, pseudofoliculite)	
1 ponto	Lesões vasculares (trombose venosa, trombose arterial, flebite, aneurisma)	
1 ponto	Teste de patergia positivo	
2 pontos	Aftas genitais	
2 pontos	Lesões oculares	

## ▪ Diagnóstico e diagnóstico diferencial

É feito de acordo com os Quadros 22.2 e 22.3. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com afecções que apresentam aftas orais como: herpes simples, citomegalovirose, eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Reiter e doença de Crohn. E,

ainda, com doenças que têm como apresentação eritema nodoso ou uveíte.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Caracteriza-se por períodos de exacerbação e recidiva. O prognóstico é reservado em alguns casos de comprometimento encefálico, pulmonar, gastrintestinal, de grandes artérias. Homens HLA-B51 positivo com manifestações clínicas precoces têm evolução mais grave. Desfecho letal ocorre em até 6% dos pacientes.

Gestantes com doença de Behçet apresentam risco de perda fetal de 20 a 30%. É necessário aconselhar a mulheres em idade fértil o planejamento de sua gestação, para que ocorra na fase de remissão da doença.

## ▪ **Tratamento**

O paciente deve ser orientado a evitar dietas muito apimentadas, salgadas e condimentadas. Evitar bebidas alcoólicas e agentes de higienização oral que contenham álcool. Soluções para bochechos são úteis: clorexidina 1 a 2%, triclosana 0,1%. Anestésicos em géis: lidocaína 2 a 5% e mepivacaína 1,5% aliviam a dor. Triancinolona, dexametasona e betametasona tópicas podem ser usadas como paliativos para doença oral e genital, assim como tacrolimo 0,1% pomada.

Na doença extensa e na ocorrência de lesões resistentes ao tratamento tópico, é importante o uso de substâncias sistêmicas. Corticoides sistêmicos podem ser usados para o tratamento de todas as manifestações da doença de Behçet, em doses que variam entre 1 e 2 mg/kg/dia, mas não evitam as complicações oculares e neurológicas.

De modo geral, além dos corticoides, emprega-se dapsona, metotrexato em baixas doses, azatioprina e ciclosporina.

Na doença mucocutânea, quando há necessidade do emprego de medicação sistêmica, a colchicina na dose de 0,6 mg, 3 vezes/dia, diminui o tamanho, a frequência e a duração das úlceras orais em 50%, sendo sua atividade relacionada com a inibição do metabolismo, motilidade e quimiotaxia de neutrófilos. Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos e diarreia e, mais raramente, depressão da medula óssea, principalmente neutropenia.

Talidomida, na dose habitual de 100 mg/dia, também é efetiva para o controle das lesões cutâneas; contudo, seu uso é liberado somente para homens e para mulheres histerectomizadas ou laqueadas, devido ao risco de teratogenicidade. Efeitos colaterais importantes incluem sedação, exacerbação de lesões semelhantes ao eritema nodoso e polineuropatia.

O micofenolato de mofetila sódico foi empregado com sucesso na dose de 720 mg, 2 vezes/dia durante 6 meses, com melhora a partir de 2 meses em todos os 10 pacientes de um estudo no tratamento das lesões mucocutâneas de pacientes que já haviam sido tratados com pelo menos um tratamento sistêmico (colchicina, azatioprina ou corticoide sistêmico).

Há estudos com adalimumabe (anticorpo monoclonal humano, anti-TNF- $\alpha$ ) demonstrando

remissão clínica por mais de 30 meses, inclusive com regressão de lesões pulmonares.

Com relação aos melhores fármacos, há grande variação nos resultados de diferentes estudos. No cômputo geral, as melhores respostas foram obtidas com prednisona, colchicina e talidomida. Frequentemente, há necessidade da combinação entre 2 substâncias devido ao efeito sinérgico produzido. É importante estar ciente de que o uso de fármacos sistêmicos deve sempre estar associado aos cuidados tópicos; além disso, a adesão do paciente ao tratamento é fundamental.

*Observação:* síndrome MAGIC (**m**outh **a**nd **g**enital **u**lcers with **i**nflamed **c**artilage) – pacientes que apresentam achados clínicos típicos da síndrome de Behçet e da policondrite recidivante sem, no entanto, preencher completamente os critérios de classificação para nenhuma das 2 entidades isoladamente.

## ▶ **Impetigo herpetiforme (pustulose herpetiforme)**

Estudado no Capítulo 13.

## ▶ **Piodermite vegetante (pioestomatite vegetante)**

### ▪ **Conceito e clínica**

Descrita em 1898 por Hallopeau, é doença rara que se caracteriza, na pele, por lesões vegetantes de localização preferencial nas axilas e região perineal; outras regiões podem estar acometidas. As lesões coalescem formando placas vegetantes. Nas mucosas, em que é mais frequente, tem predileção pela boca; as lesões são constituídas de pústulas pequenas e múltiplas e vegetações acompanhadas de erosões (Figura 22.16).



Figura 22.16 Piodermite/pioestomatite vegetante – paciente com retocolite ulcerativa; ocorrência de pústulas na língua e lesões vegetantes nos dedos.

## ▪ **Epidemiologia**

Tem maior prevalência em homens com 20 a 30 anos, com história prévia de doenças inflamatórias intestinais (DII), embora haja casos descritos também com colangite esclerosante.

## ▪ **Histopatologia**

São encontrados microabscessos intra e subepiteliais constituídos de eosinófilos e neutrófilos, acompanhados de hiperplasia e ocasional acantólise. A imunofluorescência direta é eventualmente positiva; nesses casos, a diferenciação com pêfigo vegetante pode tornar-se mais difícil; o maior diferencial é a associação quase constante a DII, em especial a retocolite ulcerativa, e, por isso, são considerados como marcadores tegumentares dessas doenças.

## ▪ **Tratamento**

Em geral, essa entidade guarda paralelismo com a atividade da DII, e o tratamento é o da doença de base. Corticoide sistêmico é a melhor medicação, e azatioprina ou dapsona pode ser eficaz. Recentemente, foi descrita excelente resposta ao tacrolimo tópico a 0,1% em um único paciente.

## ► **Bibliografia**

### **Pustulose exantemática generalizada aguda**

Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, Bircher AJ, Haeusermann P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005 Apr;152(4):780-3.

Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas. *An Bras Dermatol*. 2004;79 Jul-Ago(4):587-601.

Heyman WR, Manders SN. Itraconazol-induced acute generalized exanthemic pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jul;33(1):130-1.

Knoell KA, Lynch JM. Photoinduced acute exanthematous pustulosis caused by ciprofloxacin and sunlight exposure. *Int J Dermatol*. 2009 Oct;48(10):1141-3.

Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C *et al*. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991 Sep;127(9):1333-8.

### **Dermatite crural pustulosa e atrófica**

Bens G, Franck F, Diatto G, Preney L, Darie H, Géniaux M. Dermatitis cruris pustulosa et atrophicans: a frequent but poorly understood tropical skin condition – a case report from Burkina Faso. *Int J Dermatol*. 2008 May;47(5):473-5.

Kaimal S, D'Souza M, Kumari R, Parija SC, Sistla S, Badhe BA. Dermatitis cruris pustulosa et atrophicans revisited: our experience with 37 patients in south India. *Int J Dermatol*. 2009 Oct;48(10):1082-90.

Kaimal S, D'Souza M, Sistla S, Parija SC. Phage typing in dermatitis cruris pustulosa et atrophicans: does staphylococcal carrier status have a role? *Int J Dermatol*. 2012 Nov;51(11):1335-9.

### **Pustuloses recalcitrantes de mãos e pés**

Heymann WR. Tumor necrosis factor inhibitor-induced pustular psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2007

Michaelsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):737-8.

### **Acrodermatite contínua de Hallopeau**

Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. *Dermatology*. 2010;220(2):154-8.

Silpa-archa N, Wongpraparut C. A recalcitrant acrodermatitis continua of Hallopeau successfully treated with etanercepte. *J Med Assoc Thai*. 2011 Sep;94(9):1154-7.

Thielen AM, Barde C, Marazza G, Saurat JH. Long-term control with etanercepte (Enbrel) of a severe acrodermatitis continua of Hallopeau refractory to infliximabe (Remicade). *Dermatology*. 2008;217(2):137-9.

### **Bactéride pustulosa de Andrews**

Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Dermatoses neutrofílicas – Parte II. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar-Apr;86(2):195-209.

### **Acropustulose infantil**

Good LM, Good TJ, High WA. Infantile acropustulosis in internationally adopted children. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):763-71.

Kimura M, Higuchi T, Yoshida M. Infantile acropustulosis treated successfully with topical maxacalcitol. *Acta Derm Venereol*. 2011 May;91(3):363-4.

### **Melanose pustulosa neonatal transitória**

Araújo T, Schachner L. Erupções vesicopustulosas benignas no neonato. *An Bras Dermatol*. 2006 Jul-Ago;81(4):359-66.

Pereira LB, Gontijo B. Eritema tóxico e melanose pustulosa transitória neonatal: duas dermatoses frequentes no período neonatal. *An Bras Dermatol*. 2001 Jan-Fev;76(1):85-94.

### **Dermatose pustulosa erosiva do couro cabeludo**

Broussard KC, Berger TG, Rosenblum M, Murase JE. Erosive pustular dermatosis of the scalp: a review with a focus on dapsone therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):680-6.

Erdmann M, Kieswetter F, Schuler G, Schultz E. Erosive pustular dermatosis of the leg in a patient with ankylosing spondylitis: neutrophilic dysfunction as a common etiological factor? *Int J Dermatol*. 2009 May;48(5):513-5.

Guarneri C, Vaccaro M. Erosive pustular dermatosis of the scalp following topical methylaminolaevulinate photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):521-2.

Pye RJ, Peachey RD, Burton JL. Erosive pustular dermatosis of the scalp. *Br J Dermatol*. 1979 May;100(5):559-66.

### **Síndrome de Sweet**

Ayirookuzhi SJ, Ma L, Ramshesh P, Mills G. Imatinibe-induced Sweet syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol*. 2005 Mar;141(3):368-70.

Campagnolo AO, Sabatovich OD, Azulay MM, Carneiro SCS e Azulay RD. Colchicina em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1989 Nov-Dez;64(6):329-33.

- Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):301-12.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol*. 2003 Oct;42(10):761-78.
- Cohen PR, Tapaz M, Kursrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol*. 1988 Dec;6(12):1887-97.
- Gheorghe L, Cotruta B, Trifu V, Cotruta C, Becheanu G, Gheorghe C. Drug-induced Sweet's syndrome secondary to hepatitis C antiviral therapy. *Int J Dermatol*. 2008 Sep;47(9):957-9.
- Giasuddin AS, El-Orfi AH, Ziu MM, El-Barnawi NY. Sweet's syndrome: is the pathogenesis mediated by helper T cell type cytokines? *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):940-3.
- Kung EF, Arora A, Petronic-Rosic V, Tsoukas MM. Clinicopathologic challenge. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: a variant of localized Sweet's syndrome. *Int J Dermatol*. 2009 Jun;48(6):555-7.
- Murase JE, Wu JJ, Theate I, Cole GW, Barr RJ, Dyson SW. Bortezomibe-induced histiocytoid Sweet syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):496-7.
- Nifosi G. Sweet's syndrome: personal experience and review of the literature. *Minerva Med*. 2001 Feb;92(1):49-55.
- Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A, Yus ES. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol*. 2005 Jul;141(7):834-42.
- Santos OLR, Azulay DR. Síndrome de Sweet precedendo esclerodermia localizada. *Med Cut ILA* 1995;23(4):191-6.
- Vignon-Pennamen MD, Juillard C, Rybojad M, Wallach D, Daniel MT, Morel P, Verola O, Janin A. Chronic recurrent lymphocytic Sweet's syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol*. 2006 Sep;142(9):1170-6.
- von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):535-56.

## **Pioderma gangrenoso**

- Crowson A, Mihm M, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol*. 2003 Feb;30(2):97-107.
- Fraga JCS, Souza VL, Valverde RV, Gamonal A. Pioderma gangrenoso: apresentação atípica. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5 Supl 3):S305-8.
- Gangaram HB, Tan LP, Gan AT, Suraiya HH, Ganesapillai T. Pyoderma gangrenosum following treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1997 Apr;136(4):636-7.
- Grangeiro ERN, Andrade VMP, Bauk AR, Rutowitsch MS, Maceira JP. Cocaína: o que mais ela pode causar? *RioDermatol*. 2009;18:18-9.
- Hayes RC, Curtis A. Pyoderma gangrenosum with a contiguous erosion of the distal ulna. *J Cut Med Surg*. 2004 May-Jun;8(3):162-5.
- Khurram BM, Marquez H, Nogueras JJ, Weiss EG, Wexner SD. Topical tacrolimus (FK506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: report of two cases. *Colorectal Dis*. 2004 Jul;6(4):250-3.
- Roy DB, Conte ET, Cohen DJ. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol*.

- Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004 Nov;43(11):790-800.
- Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, Soares D, Avelleira JC, Azulay D. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Inter J Dermatol*. 2008 Sep;47(9):953-6.
- Vadillo M, Jucgla A, Podzameczer D, Ruffi G, Domingo A. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia, *Br J Dermatol*. 1999 Sep;141(3):541-3.
- Wollina U. Pyoderma gangrenosum. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007 Apr, 2:19.

## **Doença de Behçet**

- Aamar S, Peleg H, Leibowitz D, Chajek-Shaul T, Hiller N, Heyman SN. Efficacy of adalimumab therapy for life-threatening pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2013 Feb 15. [Epub ahead of print]
- Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Dermatoses neutrofilicas – Parte I. *An Bras Dermatol*. 2011 Jan-Feb;86(1):11-25; quiz 26 a 7.
- Costa IMC, Kawano LB, Kawano LB, Veloso D, Santos WS. Doença de Behçet: relato de 14 pacientes em dois hospitais de Brasília. *Dermatologia*. 2005;3(1):27-33.
- International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Am J Med*. 1976;61:17-8.
- Kato Y, Yamamoto T. Serum levels of GRO- $\alpha$  are elevated in association with disease activity in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2012 Mar;51(3):286-9.
- Köse O, Simşek I, Pay S. Mycophenolate sodium in the treatment of mucocutaneous Bechet's disease. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7):895-6.
- Neves FS, Gonçalves DP, Lage LV, Gonçalves CR. Síndrome de Behçet e policondrite recidivante: síndrome MAGIC. *Rev. Bras. Reumatol*. 2006 Mar-Abr; 46(2):157-160.
- Pagnoux C, Mahendira D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Feb;27(1):79-94.

## **Piodermite vegetante (pioestomatite vegetante)**

- Neumann HA, Faber WR. Piodermite végétante of Hallopeau. Immunofluorescence studies performed in an early disease stage. *Arch Dermatol*. 1980 Oct;116(10):1169-71.
- Werchniak AE, Storm CA, Plunkett RW, Beutner EH, Dinulos JG. Treatment of pyostomatitis vegetans with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Apr;52(4):722-3.y



# Dermatoses Eosinofílicas

*Aguinaldo Bonalumi Filho e David R. Azulay*

## ► Foliculite eosinofílica

### ■ Conceito

A *foliculite eosinofílica* (FE) é uma doença pruriginosa, crônica, recorrente e de causa desconhecida, com acometimento dos folículos pilosos. Suas três variantes são: *foliculite eosinofílica pustulosa clássica*, *associada à imunossupressão* (normalmente ao HIV) e *associada à infância*. Alguns autores preferem considerá-las doenças distintas.

Em 1965, Ise e Ofuji descreveram o caso de uma mulher japonesa com pústulas foliculares recorrentes e eosinofilia. Cinco anos depois, constataram mais três casos, e Ofuji denominou essa condição *foliculite pustulosa eosinofílica*. Passaram-se várias décadas, e o espectro da FE tem se expandido para populações pediátricas, transplantados, portadores de HIV e pacientes com doenças hematopoiéticas.

### ■ Epidemiologia

A foliculite eosinofílica manifesta-se frequentemente em indivíduos asiáticos e no sexo masculino na proporção de 5:1 nas três variantes. Quando associada ao HIV, é mais comum entre homens que mantêm relações sexuais com homens ou bissexuais. Sua maior incidência é entre os 20 e 40 anos de idade. Na população pediátrica, afeta pacientes da faixa etária de 5 a 10 meses, embora casos neonatais também tenham sido descritos.

### ■ Etiopatogenia

A causa exata do desencadeamento da FE ainda é incerta, porém estudos têm direcionado para um processo autoimune contra algum componente do sebo. Marcadores da ativação inflamatória aguda da eosinofilia, como ICAM-1 e MAC 387, são altamente positivos em sebócitos das lesões da FE. A formação de anticorpos e a criação de complexos imunes mediarão direta ou indiretamente a manifestação clínica.

Também se suspeita que um agente infeccioso possa desencadear a FE, mas ele ainda não foi identificado. O *Demodex folliculorum*, que não é um agente antigênico em indivíduos imunocompetentes, pode desencadear a produção de anticorpos IgE anti-*Demodex* capazes de ligar-se a células de Langerhans e mastócitos na pele, provocando lesões pruriginosas foliculares.

## ■ Clínica

A lesão cutânea da FE surge tipicamente como pápulas eritematosas e pústulas localizadas na face em 85% dos pacientes afetados. Também ocorre no tórax e na face extensora dos membros superiores. As lesões têm aspecto de pequenas picadas de inseto. As pápulas gradativamente se tornam confluentes, formando placas policíclicas ou anulares, com cura central e crescimento centrífugo. Eventualmente, o centro das placas pode conter pápulas e pústulas estéreis. Por fim, desaparecem deixando hiperpigmentação residual ou mesmo cicatriz. O envolvimento de mucosa, palmas e plantas é raro. O prurido, ainda que sem muitas lesões cutâneas, pode ser intenso a ponto de perturbar o sono do paciente (Figura 23.1).



Figura 23.1 Folliculite eosinofílica – paciente hígido. (Cortesia da Dra. Daniella Spinato.)

O curso clínico da FE é caracterizado por múltiplos ciclos de exacerbação e remissão. Os surtos

ocorrem a cada 4 semanas e podem perdurar por 10 dias.

A FE tem sido classificada como doença definidora da AIDS. Tanto no adulto quanto na criança, deve ser vista como sinal cutâneo de possível imunossupressão, embora seja possível a incidência em pacientes imunocompetentes.

Alguns medicamentos têm sido associados ao desencadeamento da FE, como carbamazepina, alopurinol e foscarnet, além de vários agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracila etc.). Certas condições também têm sido associadas à FE, como linfoma, leucemia, síndrome mielodisplásica, atopia e policitemia *vera*.

## ▪ **Histopatologia**

A patologia mostra exocitose de eosinófilos e abscessos de eosinófilos na epiderme; pode ocorrer eosinofilia periférica, bem como inflamação central do folículo, a qual é composta predominantemente por eosinófilos, mas também por linfócitos, histiócitos e neutrófilos. Apresenta espongirose folicular, abscessos eosinofílicos nos folículos afetados e ausência de bactérias e fungos nos folículos.

## ▪ **Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

Os pacientes com foliculite eosinofílica costumam apresentar hemograma com leucocitose e eosinofilia. Nos pacientes pediátricos, a imunoeletroforese revela níveis elevados de IgE, baixos de IgG<sub>3</sub> e baixos de IgA, além de cultura para fungos e bactérias negativa. O nível de CD4 é normalmente menor que 250 a 300 células/ $\mu$ L nos pacientes infectados pelo HIV.

No diagnóstico diferencial, devem ser consideradas dermatofitose, urticária, acne e erupção acneiforme, rosácea e foliculite por estafilococos.

## ▪ **Tratamento**

Diversos tratamentos tópicos e sistêmicos estão disponíveis para FE. A escolha dependerá da gravidade da doença, do custo e da resposta ao tratamento. O corticoide tópico é o principal. Sua potência dependerá da localização das lesões. O tacrolimo tópico também tem mostrado bom resultado no combate à FE em crianças e adultos. A isotretinoína pode ser usada associada ao tratamento antirretroviral. A FE pode responder bem a indometacina e dapsona sistêmica. Itraconazol, metronidazol, corticoide oral, minociclina, interferon e colchicina são outras opções sistêmicas. Anti-histamínicos orais, preferencialmente os sedantes, também podem ser usados. A fototerapia se mostrou útil no tratamento.

## ▶ **Celulite eosinofílica ou síndrome de Wells**

### ▪ **Conceito**

Trata-se de dermatose inflamatória rara, com apenas 200 casos descritos na literatura até o

momento. Provavelmente, muitos pacientes são erroneamente diagnosticados como portadores de celulite infecciosa, o que acarreta atraso na instituição do tratamento correto e uso inadequado de antibióticos.

## ▪ Clínica

Caracteriza-se por episódios recorrentes e súbitos de lesões urticariformes (edema e eritema) frequentemente pruriginosas ou dolorosas (Figura 23.2). Eventualmente, aparecem bolhas. As recidivas surgem em 2 a 3 dias e demoram a desaparecer, em geral de 4 a 8 semanas. Normalmente, o número de lesões é grande. Na maioria das vezes ocorre eosinofilia no sangue. A celulite eosinofílica acomete qualquer faixa etária.



Figura 23.2 Celulite eosinofílica.

## ▪ Histopatologia

É bastante característica. Na fase inicial, revela-se denso infiltrado inflamatório rico em eosinófilos com tendência a degranular. Lesões com até 3 semanas mostram eosinófilos degranulados, com acúmulos dos grânulos entre as fibras colágenas causando o típico aspecto “em flama” (Figura 23.3). Em fase tardia, ocorre reação granulomatosa em paliçada. Os achados histopatológicos podem ser encontrados em outras doenças, como vasculite e eczemas atópico ou de contato, o que faz com que se questione a síndrome de Wells como entidade autônoma.

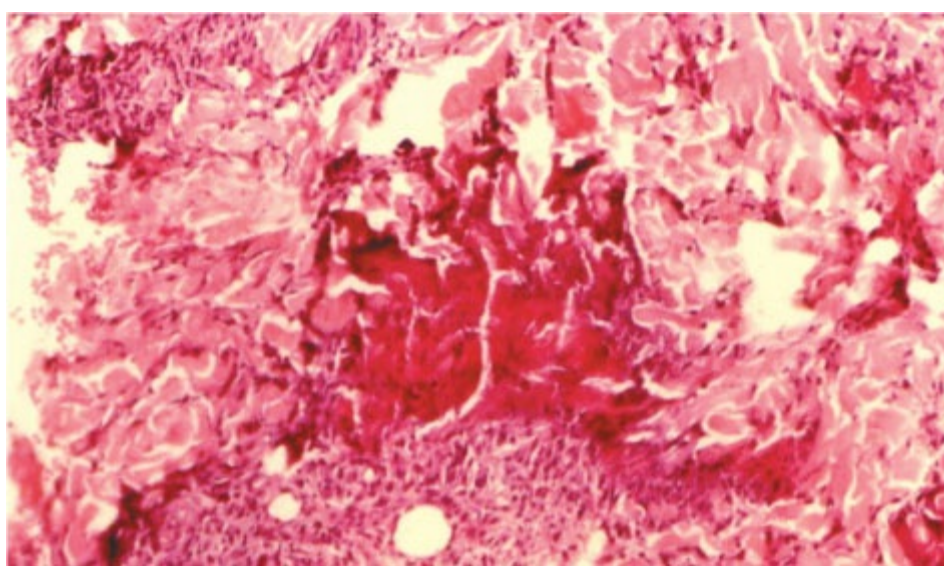


Figura 23.3 Celulite eosinofílica – na histopatologia se observa a peculiar imagem de aspecto “em flama”.

## ■ Diagnóstico diferencial

Deve ser considerada a *paniculite eosinofílica*, com localização mais profunda e constituição repleta de nódulos assintomáticos, cuja patologia envolve maior eosinofilia. Além das doenças citadas anteriormente, é preciso considerar fatores desencadeantes, como fármacos, picada de insetos, malignidades e infecções. Raramente ocorre associação à síndrome de Churg-Strauss.

## ■ Tratamento

À base de corticoide sistêmico: prednisona 1 mg/kg/dia durante 1 semana, com diminuição progressiva da dose. Há relatos de sucesso com ciclosporina em casos resistentes ao corticoide. A dapsona, sozinha ou associada à prednisona, pode ser útil devido à sua atividade anti-inflamatória e poupadora de corticoide.

## ▶ Síndrome de hipersensibilidade à medicação

Em sua manifestação aguda e completa, é conhecida pelo acrônimo DRESS, que, em inglês, significa *Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (Capítulos 18 e 53).

## ▶ Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia e doença de Kimura

### ■ Conceito

Há controvérsias sobre o fato de a *hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia* (HALE) e a *doença de Kimura* (DK) representarem a mesma entidade; o consenso atual é que representam entidades distintas, com manifestações clínicas e comportamentos diferentes, apesar da semelhança histopatológica.

## ■ Clínica

A *hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia* caracteriza-se por poucas lesões papulosas e nodulares, discretamente vinhosas, refletindo sua natureza vascular, com localização preferencial na extremidade cefálica, sobretudo periauricular, e evolução crônica e benigna. Pode ser assintomática ou pruriginosa. É encontrada, de forma rara, em outras regiões do corpo, como ombros, pênis, pulmões e leito ungueal (Figura 23.4).



Figura 23.4 Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia. (Cortesia da Dra. Paola Gomes.)

A DK, de modo geral, assume aspecto mais sistêmico e tumoral, com nódulos subcutâneos da cor da pele, atingindo preferencialmente pacientes orientais. Ocorre predominantemente de forma unilateral na região da cabeça e pescoço e com frequência está associada à linfadenopatia regional com ou sem comprometimento de glândulas salivares. Podem ser encontrados aumento de IgE total e eosinófilos no soro.

## ■ Histopatologia

HALE e DK apresentam em comum as seguintes características histopatológicas: envolvimento da derme e do tecido celular subcutâneo, com presença de infiltrado inflamatório composto por linfócitos, eosinófilos e eventualmente plasmócitos, vasos sanguíneos com células endoteliais que podem ser protrusas e com citoplasma abundante, poupando estruturas anexiais epiteliais e não epiteliais, além de fibroplasia.

Apesar dessas características em comum, ambas as doenças podem ser diferenciadas mediante a análise de outras características (Quadro 23.1).

Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia (HALE)	Doença de Kimura (DK)
Não se assemelha a tecido linfoide quando visto em pequeno aumento	Assemelha-se a tecido linfoide quando visto em pequeno aumento
Predominantemente distúrbio dos vasos sanguíneos	Predominantemente distúrbio dos folículos linfoides
Vasos sanguíneos dilatados, alguns com formatos bizarros e irregulares na derme e/ou tecido celular subcutâneo	Ausência de vasos sanguíneos irregulares e dilatados
Poucos folículos linfoides ou nenhum	Numerosos folículos linfoides
Vasos sanguíneos com células endoteliais aumentadas e protuberantes, algumas poligonais e com citoplasma abundante	Células endoteliais não protuberantes no lúmen vascular
Um ou mais vacúolos no citoplasma de células endoteliais anormais	Nenhum vacúolo no citoplasma de células endoteliais
Número de eosinófilos variando de nenhum a muitos	Eosinófilos sempre numerosos
Tecido celular subcutâneo não é substituído por fibrose	Tecido celular subcutâneo é intensamente substituído por fibrose

Adaptado de Briggs PL (2006).

## ▪ Diagnóstico diferencial

Devem ser considerados hemangioma cavernoso, granuloma piogênico, granuloma facial, sarcoma de Kaposi, hamartoma linfoide angiomatoso, periarterite nodosa e pseudolinfoma.

## ▪ Tratamento

O tratamento de eleição é a excisão cirúrgica, apesar de recidivas serem frequentes. Outras modalidades terapêuticas têm sido propostas, entre elas: criocirurgia com nitrogênio líquido, laserterapia, radioterapia local, ácido retinoico, vimblastina em paciente com extenso envolvimento cutâneo, acitretina e corticoterapia local e/ou intralesional, especialmente em casos recidivantes. Pode ocorrer remissão espontânea.

## ▶ Erupção pruriginosa polimórfica e eosinofílica associada à radioterapia

### ▪ Conceito

Dermatose bastante incomum que ocorre, em geral, durante ou logo após radioterapia. Acomete mais as mulheres.

### ▪ Clínica

O quadro clínico, ao contrário das radiodermites, pode estender-se além da área irradiada. Caracteriza-se por prurido tanto localizado como generalizado, pápulas eritematosas, lesões urticariformes e raramente vesículas e bolhas.

### ▪ Histopatologia

Pode-se encontrar infiltrado inflamatório linfo-histiocítico com eosinófilos perivasculares superficiais e profundos. Em 50% dos casos são detectados depósitos de IgM e C<sub>3</sub> nessas localizações.

## ▪ Tratamento

São utilizados corticoterapia tópica, anti-histamínicos e UVB. A doença é autolimitada.

## ► Bibliografia

### Foliculite eosinofílica

- Basarab T. HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Oct;37(4):670-1.
- Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):189-97.
- Lucky AW, Esterly NB, Heskell N, Krafchik BR, Solomon LM. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy. *Pediatr Dermatol*. 1984 Jan;1(3):202-6.
- Majors MJ, Berger TG, Blauvelt A, Smith KJ, Turner ML, Cruz PD Jr. HIV-related eosinophilic folliculitis: a panel discussion. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Sep;16(3):219-23.
- Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2):285-9.
- Ota M, Shimizu T, Hashino S, Shimizu H. Eosinophilic folliculitis in a patient after allogeneic bone marrow transplantation: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 2004 Jul;76(3):295-6.
- Piantanida EW, Turiansky GW, Kenner JR, Mather MK, Sperling LC. HIV-associated eosinophilic folliculitis: diagnosis by transverse histologic sections. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Jan;38(1):124-6.
- Ramdiel PK, Morar N, Dlova NC, Aboobaker J. HIV-associated eosinophilic folliculitis in an infant. *Am J Dermatopathol*. 1999 Jun;21(3):241-6.
- Sufyan W, Tan KB, Wong ST, Lee YS. Eosinophilic pustular folliculitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Oct;131(10):1598-601.
- Wilson BD, Kucera JC, Shin PJ. The role of radiation treatment in the management of eosinophilic pustular folliculitis. *J Med*. 2002;33(1-4):111-3.

### Celulite eosinofílica ou síndrome de Wells

- Avelleira JCR, Viana FR, Boechat AM, Fleury RN. Síndrome de Wells ou celulite eosinofílica. *An Bras Dermatol*. 1999 Jan-Fev;74(1):53-7.
- Bansal M, Rai T, Pandey SS. Wells syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2012 Sep;3(3):187-9.
- Barreiros H, Matos D, Furtado C, Cunha H, Bártolo E. Wells syndrome in a child triggered by parvovirus B19 infection? *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):e166-7.
- Huang C-F, Chen Y-F, Wang W-M, Chiang C-P. Wells' syndrome associated with Churg-Strauss syndrome: correlation with mast cell distribution. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):214-6.
- Sinno H, Lacroix JP, Lee J, Izadpanah A, Borsuk R, Watters K, Gilardino M. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): a case series and literature review. *Can J Plast Surg*. 2012 Summer;20(2):91-7.



## Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia e doença de Kimura

Abrahamson TG, Davis DA. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia responsive to pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl Case Reports):S195-6.

Briggs PL. Kimura disease is not angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: clinical and pathological correlation with literature review and definition of diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2006 Mar-Apr; 81(2):167-73.

Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr;28(4):505-13.

Miller CJ, Iofreda MD, Ammirati CT. Mohs micrographic surgery for angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Dermatol Surg*. 2004 Aug;30(8):1169-73.

Ramos-e-Silva, Nogueira, Accioly Filho, Castro & Maceira. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of two cases. *An bras Dermatol*. 2003 Jan-Fev;78(1):79-85.

Shetty AK, Beaty MW, McGuirt W, WoodsCR, Givner LB. Kimura's disease: a diagnostic challenge. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):e39.

## Erupção pruriginosa polimórfica e eosinofílica associada à radioterapia

Ruenda RA, Valencia IC, Covelli C *et al*. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *Arch Dermatol*. 1999 Jul;135(7):804-10.

Werchniak AE, Perry AE, Dinulos JG. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy (EPPER) in a patient with breast cancer. *J Am Dermatol*. 2006 Apr;54(4):728-9.

## Dermatoses Autoinflamatórias

*Felipe Aguinaga e David R. Azulay*

A descoberta de mutações genéticas específicas em pacientes que apresentavam episódios de inflamação intermitentes e síndromes febris periódicas, originou a descrição de um novo modelo patogênico chamado de *autoinflamação*. Este conceito difere do de autoimunidade, pois não se trata de uma reação imune mediada por linfócitos contra um autoantígeno. Nas doenças autoinflamatórias, ocorre desregulação do sistema imune inato, o que ocasiona episódios de inflamação sistêmica ou direcionada a órgãos-alvo. Esse grupo de doenças é de interesse do dermatologista, pois, na maioria das vezes, sua manifestação é cutânea. Além disso, à medida que se conheça mais os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessas doenças, serão reconhecidos também os mecanismos autoinflamatórios em diversas dermatoses comuns, o que possibilitará novas terapêuticas para as mesmas.

A maioria das doenças é causada por mutações em um único gene, dentro de um grupo de genes (NLR) envolvidos na produção de proteínas formadoras do inflamossomo – um complexo multiproteico responsável por reconhecer sinais de lesão (inflamação) e controlar a liberação de IL-1 e outras citocinas inflamatórias. Quando os genes estão alterados, provocam a ativação inapropriada, ou incapacidade de inibição dos inflamossomos. Desse modo ocorre liberação de mediadores inflamatórios (principalmente IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18), que provocam os surtos de inflamação. Um provável mecanismo de retroalimentação positiva, mediado por IL-1 $\beta$ , contribui para a perpetuação desses surtos. Além disso, outros mecanismos que interagem com essa via (como receptores de TNF, *toll-like receptors* e a via do NF- $\kappa$ B) também podem estar envolvidos.

### ► Síndromes autoinflamatórias monogênicas

## ▪ Síndrome periódica associada a criopirinas

A *síndrome periódica associada a criopirinas* (CAPS) engloba três manifestações fenotípicas de gravidade diferentes: *síndrome autoinflamatória familiar ao frio*, *síndrome de Muckle-Wells* e *doença inflamatória multissistêmica de início neonatal*, que recebem o nome, em conjunto, de *criopirinopatias*. As manifestações cutâneas e sistêmicas das três formas clínicas estão descritas no Quadro 24.1.

Quadro 24.1	Criopirinopatias.		
	Síndrome autoinflamatória familiar ao frio	Síndrome de Muckle-Wells	Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal
Início dos sintomas	Infância	Infância e adolescência	Neonatal
Manifestações cutâneas	Rash urticariforme induzido por frio	Rash urticariforme evanescente, induzido por frio, exercícios e estresse	Rash urticariforme polimórfico persistente
Manifestações auditivas	–	Hipoacusia	Surdez
Manifestações oculares	Conjuntivite	Conjuntivite	Papiledema, atrofia do nervo ótico, cegueira
Manifestações musculoesqueléticas	Artralgia e rigidez articular	Artralgia e poliartrite não erosiva	Osteoartropatia de grandes articulações, ossificação prematura da patela, baqueteamento digital
Sinais sistêmicos	Picos febris de curta duração e sudorese após exposição ao frio	Febre, sonolência	Febre recorrente, calafrios, meningite asséptica
Sequelas	Fadiga crônica	Amiloidose (25% dos casos) e surdez	Deformidades osteoarticulares, amiloidose (20% dos casos) e surdez

É causada por mutações no gene *NLRP3*, responsável pela produção de *criopirina*, uma proteína do inflamossomo, e que leva a expressão aumentada de IL-1 $\beta$ . A transmissão é autossômica dominante.

O uso de anakinra, um análogo recombinante do antagonista do receptor de IL-1, revolucionou o tratamento dos pacientes com CAPS, proporcionando melhora das lesões cutâneas e das manifestações sistêmicas, podendo até mesmo reverter a perda auditiva na síndrome de Muckle-Wells. O uso de outros imunobiológicos, como o rilonacepte e o canakinumabe, também já foi descrito.

## ▪ Síndrome periódica associada ao receptor de TNF

A *síndrome periódica associada ao receptor de TNF* (TRAPS) caracteriza-se por períodos prolongados de febre, que variam de 7 a 21 dias, e lesões semelhantes à erisipela, juntamente com mialgia (sobrejacente à área de pele afetada), dor abdominal, conjuntivite, edema periorbital unilateral e linfadenopatia. A maioria dos pacientes desenvolve lesões cutâneas ainda na infância, sendo as mais típicas máculas e placas eritematosas, que apresentam migração centrífuga. Também

foram descritos placas urticariformes, eritema reticulado e máculas e placas de arranjo serpiginoso. Muitos casos são diagnosticados erroneamente como doença de Weber-Christian.

Mutações no gene *TNFRSF1A* reduzem a concentração citoplasmática, solúvel, do receptor de TNF. O exame histopatológico das lesões revela infiltrado inflamatório perivascular e intersticial rico em linfócitos e monócitos, diferente do infiltrado neutrofílico observado na CAPS.

O tratamento com anakinra mostrou resultados pouco satisfatórios. Os resultados com inibidores de TNF ainda são controversos.

## ▪ Síndrome hiper-IgD

A *síndrome hiper-IgD*, ou *deficiência de mevalonato quinase*, caracteriza-se por febre periódica, artralgia, sintomas gastrintestinais, linfadenopatia e esplenomegalia. Lesões cutâneas, como máculas eritematosas dolorosas intermitentes e pápulas e placas eritematosas bem delimitadas com clareamento central, já foram descritas. Pode evoluir raramente para amiloidose secundária.

A análise imuno-histoquímica das lesões revela depósito de IgD e C<sub>3</sub> perivascular. Sua fisiopatologia não é completamente compreendida. Sabe-se que a deficiência de mevalonato quinase causa redução dos níveis de colesterol plasmático e elevação dos níveis de ácido mevalônico urinário. O níveis de IgD plasmático encontram-se elevados, mas esta não é causa da síndrome nem está associada à atividade ou ao prognóstico da doença.

O uso de sinvastatina inibe a produção de ácido mevalônico e mostra-se eficaz em pacientes com esta síndrome. O uso de anakinra e etanercepte tem resultados variáveis. O uso de colchicina e prednisona é pouco eficaz.

## ▪ Febre familiar do Mediterrâneo

A *febre familiar do Mediterrâneo* (FFM), ou *polisserosite paroxística familiar*, é o protótipo das chamadas síndromes autoinflamatórias. Trata-se de uma desordem genética rara, de herança autossômica recessiva, observada principalmente em famílias de origem turca, armênia, judia, árabe e italiana.

Caracteriza-se por episódios febris recorrentes, de curta duração e intervalos irregulares, acompanhados de serosite (pleurite e/ou peritonite) e artrite. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sintomas da doença durante a infância ou adolescência. Cerca de 33% dos pacientes sofrem uma laparotomia branca. Como manifestação mais grave, observa-se em alguns pacientes, com a evolução da doença, o desenvolvimento de amiloidose sistêmica do tipo AA.

As lesões cutâneas típicas são placas eritematosas bem-delimitadas (eritema erisipeloide), localizadas em membros inferiores. Já foram descritas associações com púrpura de Henoch-Schönlein, poliarterite nodosa e pioderma gangrenoso. O fenômeno de patergia está presente.

O gene responsável pela FFM (*MEFV*) localiza-se no braço curto do cromossomo 16 e é

responsável por codificar a proteína pirina, proteína inibitória que tem função chave na regulação do inflamossomo.

O diagnóstico tem por base critérios clínicos, como quadro típico, e história familiar, e testes genéticos.

O tratamento contínuo com colchicina oral leva 65% dos pacientes à remissão completa dos ataques agudos. Em 30% dos casos observa-se remissão parcial, e apenas 5% dos pacientes não apresentam reação ao medicamento, sendo candidatos a outras terapias como, por exemplo, inibidores de IL-1, etanercepte e sulfassalazina.

## ▪ Síndrome PAPA

A *síndrome PAPA* (artrite **p**iogênica, **p**ioderma gangrenoso e **a**cne) é uma doença rara de transmissão autossômica dominante. As primeiras manifestações em geral aparecem na infância. Os pacientes apresentam tipicamente: acne nodulocística, abscessos estéreis e úlceras cutâneas. Episódios de artrite destrutiva ocorrem desde a infância e afetam principalmente o esqueleto não axial. A cultura do líquido sinovial é negativa para microrganismos.

Mutações no gene *PSTPIP1* (também conhecido como *CD2BP1*) provocam ganho na afinidade de proteína cuja função é inibir a pirina, aumentando assim a atividade do inflamossomo.

A acne e o pioderma respondem ao uso de infliximabe e etanercepte. Já a resposta ao anakinra é variável. O controle da inflamação pode ser obtido, ocasionalmente, com o uso de prednisona.

## ▪ Síndrome de Blau

Também chamada de *granulomatose sistêmica familiar juvenil*, caracteriza-se pela formação de granulomas cutâneos, poliartrite simétrica e manifestações oculares (uveíte, irite, vitrite e glaucoma de ângulo fechado). As lesões cutâneas descritas incluem pápulas eritematosas disseminadas e úlceras em membros inferiores, cuja histopatologia revela granulomas não caseosos. Também já foi descrito *rash* ictiosiforme. Pode ocorrer ainda: infiltração granulomatosa de pulmões, rins, fígado, artérias e sistema nervoso central. A tríade clássica é: dermatite, artrite e uveíte.

É causada por mutações no gene *CARD15* (também conhecido como *NOD2*), que tem função ativadora da via do NF-κB e estimula a produção de citocinas inflamatórias. É transmitida de maneira autossômica dominante.

O uso de infliximabe e etanercepte já foi relatado, com respostas moderadas. A terapia anti-IL-1 (anakinra) não se mostrou eficaz.

## ▪ Síndrome CANDLE

A dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e temperatura elevada (CANDLE, do inglês *chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperature*)

caracteriza-se por placas eritematovioláceas anulares, lipodistrofia facial progressiva, artralgia, febre periódica e atraso no desenvolvimento.

É causada por mutações no gene *PSMB8*. A histopatologia das lesões revela neutrófilos e infiltrado perivascular e intersticial rico em células mieloides. Já foi relatada resposta parcial ao metotrexato.

## ▶ Outras síndromes autoinflamatórias

### ▪ Síndrome SAPHO

Caracteriza-se por acne grave, pustulose palmoplantar, inflamação crônica das cartilagens esternoclaviculares e esternocostais, osteosclerose e osteíte hipertrófica de vértebras e do fêmur, e sinovite dos cotovelos, joelhos e articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais (SAPHO – sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte).

Todos os tipos graves de acne podem ser encontrados (acne conglobata, acne *fulminans* e acne inversa). Provavelmente agentes bacterianos como *Staphylococcus aureus* e *Propionibacterium acnes*, que foram isolados em culturas de lesões cutâneas e osteoarticulares, atuam como deflagradores dos episódios de inflamação.

O uso de anakinra, etanercepte e adalimumabe mostrou-se útil em alguns pacientes. As lesões cutâneas também podem ser controladas com o uso de colchicina, prednisona, acitretina e dapsona.

### ▪ Síndrome de Schnitzler

Caracteriza-se por febre periódica, urticária, artrite, hiperostose, osteosclerose e gamopatia monoclonal IgM. As placas urticariformes acometem principalmente tronco e membros inferiores. Linfadenopatia, hepatomegalia, infiltração medular, anemia, trombofilia e distúrbios renais podem coexistir.

Não se conhece as bases genéticas e fisiopatológicas da doença. Exames laboratoriais mostram elevação de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18. O exame imuno-histoquímico das lesões revela deposição de IgM na derme papilar e na membrana basal. O uso de anakinra mostrou-se eficaz.

## ▶ Autoinflamação e dermatoses comuns

O conhecimento dos mecanismos envolvidos nas doenças autoinflamatórias possibilitou o reconhecimento de erros do sistema imune inato na fisiopatologia de doenças dermatológicas comuns, como a dermatite atópica, dermatite de contato, psoríase, pioderma gangrenoso, e acne.

A participação desses mecanismos em doenças complexas, multifatoriais e crônicas abre caminho para a descoberta de novas possibilidades terapêuticas, e deve ser motivo de grande interesse científico nos próximos anos.

# ► Bibliografia

- Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol*. 2008 Mar;144(3):392-402.
- Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1982 Jan;25(1):42-7.
- Kanazawa N. Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical *in vivo* inflammatory pathways. *J Dermatol Sci*. 2012 Jun;66(3):183-9.
- Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *J Dermatol*. 2007 Sep;34(9):601-18.
- Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Sep;14(3):477-98.
- Lugassy G, Ronnen M. Case report: severe pyoderma associated with familial Mediterranean fever – favorable response to colchicine in three patients. *Am J Med Sci*. 1992 Jul;304(1):29-31.
- Pithukpakorn M, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammation: from monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):834-53.
- Rigante D. The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective. *Autoimmun Rev*. 2012 Mar;11(5):348-56.
- Satta R, Obici L, Merlini G, Cottoni F. Late-onset familial Mediterranean fever: an atypical presentation of dermatologic interest. *Arch Dermatol*. 2007 Aug;143(8):1080-1.

# Parte 10 ■ Distúrbios Relacionados com as Células de Langerhans e os Macrófagos

- 25 ■ Histiocitoses, 286
- 26 ■ Xantomas, 293
- 27 ■ Sarcoidose, 299
- 28 ■ Afecções Granulomatosas de Etiologia  
Não Infecciosa, 305



## Histiocitoses

*Tiago Silveira Lima, Beatriz Reis e David R. Azulay*

As histiocitoses constituem um grupo de doenças raras caracterizadas pela proliferação de histiócitos.

O termo *histiócito* não corresponde a um tipo celular específico, mas a um grupo de células composto por todos os tipos de macrófagos e demais células dendríticas relacionadas com o sistema imune (células de Langerhans, dendrócitos dérmicos e células indeterminadas). Os macrófagos se originam dos monócitos sanguíneos circulantes (Quadro 25.1).

**Quadro 25.1**

Células histiocíticas.

Histiócitos	Correspondem a todos os tipos de macrófagos e às células dendríticas relacionadas com o sistema imune
Macrófagos	Células fagocíticas com função de apresentação de antígeno; na pele, estão localizadas na derme
Células dendríticas da pele	Provavelmente têm origem comum com os macrófagos; compreendem as células de Langerhans, as células indeterminadas e os dendrócitos dérmicos
Dendrócito dérmico	Função de apresentação de antígenos e homeostase local
Células de Langerhans	Células apresentadoras de antígenos localizadas na epiderme; apresentam à microscopia eletrônica os grânulos de Birbeck
Células indeterminadas	São imunofenotipicamente semelhantes às células de Langerhans, porém se localizam na derme papilar e não apresentam os grânulos de Birbeck

Adaptado de Wood GS e Harber RS (1993).

As histiocitoses podem ser divididas de acordo com critérios de imunofenotipagem, histopatologia, microscopia eletrônica e apresentação clínica, entre outros. É possível classificá-las em três grupos: histiocitose de células de Langerhans (classe I), histiocitoses não Langerhans (classe II) e distúrbios histiocíticos malignos (classe III).

## ▶ Histiocitose de células de Langerhans

Na pele normal, as células de Langerhans funcionam como apresentadoras de antígeno: após estimuladas por algum antígeno externo, migram para o linfonodo regional e ativam células T antígeno-específicas, que retornam à pele; a dermatite de contato alérgica é o protótipo de dermatose mediada por essas células.

A *histiocitose de células de Langerhans* (HCL), antigamente chamada de *histiocitose X*, é uma doença de causa desconhecida, cuja principal característica é a proliferação de células CD1a e S100 positivas, com grânulos citoplasmáticos idênticos aos da célula de Langerhans (grânulos de Birbeck vistos à microscopia eletrônica). É também característica a positividade da Langerina (CD 207) à imuno-histoquímica. No entanto, há algumas exceções: no infiltrado de alguns órgãos, como o fígado, por exemplo, não há grânulos de Birbeck, e CD1a e CD 207 podem estar negativos.

Há ainda certa controvérsia se o distúrbio é, de fato, neoplásico ou imunológico. Estudo recente revelou que 50% dos tecidos tumorais desse pacientes carregam a mutação somática do gene *BRAF*.

A apresentação clínica da doença pode ser dividida, do ponto de vista didático, em quatro tipos principais, os quais, na verdade, podem representar diferentes fases evolutivas da mesma doença. Por isso, a tendência atual é considerar a HCL como uma única doença, com extensão e manifestações diversas. São elas: doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schüller-Christian, granuloma eosinofílico e doença de Hashimoto-Pritzker. Vale lembrar que a variabilidade das apresentações clínicas não é restrita e que os quadros são variados e, por vezes, sobrepostos.

O diagnóstico se dá pela concordância de achados clínicos, radiológicos e histológicos.

É necessária a biopsia do tecido acometido mais acessível, normalmente a pele, ou até mesmo o osso. O exame histopatológico revela um denso infiltrado dérmico de grandes células histiocíticas – com citoplasma abundante e levemente eosinofílico, além de núcleo lobulado ou reniforme –, semelhantes a “feijões”. Em geral, também são encontradas outras células, sobretudo eosinófilos e células gigantes multinucleadas, inclusive “abscessos eosinofílicos”. Na maior parte dos casos, a confirmação diagnóstica deve ser feita por meio de estudo imuno-histoquímico ou imunofenotipagem.

A HCL representa um espectro de doenças multissistêmicas caracterizadas por acúmulo de células com o fenótipo das células de Langerhans em um ou mais órgãos. Mais de 50% dos pacientes apresentam manifestações cutâneas no início do quadro; no entanto, apenas 4 a 7% dos casos têm a pele como único órgão afetado. Os órgãos mais afetados são ossos, pele, linfonodos e glândula pituitária; são também envolvidos fígado, baço, sistema hematopoiético, pulmões e sistema nervoso central (além da hipófise).

É importante destacar que outras doenças podem causar lesões ósseas com imagem semelhante à

HCL, e é possível que outras dermatoses também demonstrem infiltrado histiocitário CD1a positivo na derme.

Trata-se de uma afecção predominantemente da infância; aparecimento na fase adulta é raro, principalmente nos idosos, com apresentação clínica variada e curso imprevisível. A doença na fase adulta muitas vezes vem acompanhada de outra neoplasia hematológica; além disso, acomete sobretudo o esqueleto axial, o crânio e o pulmão (com grande associação com tabagismo).

O primeiro passo frente à suspeita de HCL é realizar anamnese e exame físico dirigidos, tendo em vista os órgãos-alvo mais comuns.

Em seguida, devem ser solicitados hemograma completo, função hepática, VHS, PCR, radiografia de tórax (RT) e de qualquer parte do corpo que seja foco de eventual sintoma. Deve-se ponderar quanto à requisição de ultrassonografia abdominal, principalmente nos bebês, para investigação de hepatoesplenomegalia.

O terceiro passo será solicitar exames específicos de acordo com alterações nos exames iniciais ou sinais e sintomas, que sugiram envolvimento específico. História de poliúria e polidipsia requer investigação de *diabetes* insípido (comum nesses pacientes), com exames de urina, eletrólitos e teste de privação de água. Anormalidades endócrinas indicam avaliação dos hormônios hipotalâmicos. Cintigrafia óssea, PET-scan e ressonância nuclear magnética (RNM) não são rotineiramente solicitados para investigação óssea, a menos que haja sintomas específicos. Alterações hematológicas ou hepáticas podem sugerir biopsia de medula óssea ou de fígado, respectivamente. Havendo sintomas pulmonares ou alteração na RT, é mandatória a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax e, eventualmente, lavado broncoalveolar (para se descartarem outras comorbidades, como infecções) e biopsia pulmonar, se ainda houver dúvida diagnóstica. Anormalidades visuais, neurológicas, otológicas ou suspeita de envolvimento de mastoide indicam a solicitação de RNM de crânio e TC do osso temporal. RNM de crânio também é indicada nos casos de disfunção de hipófise ou lesões nos ossos do crânio. Diarreia crônica inexplicada, déficit de crescimento ou má absorção orienta a realização de endoscopia com múltiplas biopsias.

O tratamento dos tipos cutâneos localizados pode ser feito com excisão cirúrgica, corticoides tópicos ou sistêmicos, radioterapia localizada, mostarda nitrogenada tópica, imiquimode, fototerapia, metotrexato, talidomida, *electron-beam*, vimblastina e interferon sistêmico. Lesões ósseas localizadas podem ser tratadas com AINE, infiltração intralesional de corticosteroides, curetagem ou radioterapia.

Para o caso de doença multissistêmica, com risco para órgãos-alvo, ou ainda, acometimento extenso ou muito sintomático, terapêutica agressiva é indicada. Os esquemas são variados, e a maioria dos fármacos utilizados foi avaliada em pequeno número de pacientes, em geral, em circunstâncias com algum viés. O grau de evidência e eficácia é caracteristicamente baixo. São descritos: AINE, esteroides e substâncias citostáticas (vincristina, vimblastina, etoposídeo, 6-

mercaptopurina, metotrexato, citarabina e cladribina) ou associação destas. São ainda relatados interferon- $\alpha$ , anti-TNF- $\alpha$ , ciclosporina, talidomida etc. O esquema mais utilizado é a vimblastina intravenosa (6 mg/m<sup>2</sup>) em *bolus*, com doses semanais por 6 semanas, associada a prednisona (40 mg/m<sup>2</sup>/dia), por via oral, dividida em três doses diárias por 4 semanas, seguidas de redução gradual em 2 semanas. Nova avaliação deve ser feita após esse ciclo.

Os protocolos de acompanhamento dos doentes são muito variáveis, assim como a clínica e o prognóstico do distúrbio, devendo ser individualizados. O primeiro princípio na condução desses pacientes é o acompanhamento multidisciplinar. O segundo, o seguimento do paciente por ao menos 5 anos após o último tratamento ou a última ativação da doença. A frequência do *follow-up* e os exames a serem solicitados serão adaptados a cada situação particular; na ausência de terapia sistêmica e sintomatologia, são sugeridas 4 consultas no primeiro ano, 2 nos segundo e terceiro anos e 1 nos quarto e quinto anos seguintes.

Início precoce, doença extensa e envolvimento de fígado, pulmão e cérebro indicam pior prognóstico.

## ■ Doença de Letterer-Siwe

De grande interesse para o dermatologista pela exuberância das lesões cutâneas, a doença de Letterer-Siwe (DLS) caracteriza-se por ser um tipo agudo e disseminado da HCL, em geral fatal, atingindo em especial crianças até os 2 anos de idade; no entanto, alguns casos são relatados em adultos. As lesões cutâneas caracterizam-se por: pápulas amarelo-rosadas, principalmente no tronco e couro cabeludo; regiões inguinal e perineal frequentemente com descamação, podendo surgir crostas, erosões e ulcerações (Figura 25.1). As lesões do couro cabeludo tendem a surgir em seu contorno, simulando o eczema seborreico, e lesões em dobras lembram intertrigo. Lesões purpúricas indicam pior prognóstico. O envolvimento de mucosas é raro. Também podem ocorrer alterações ungueais, como paroníquia, onicólise e estrias purpúricas. Hepatoesplenomegalia, lesões pulmonares (padrão “em favo de mel”), lesões ósseas, sobretudo de crânio e costelas, linfadenomegalia, febre e perda de peso completam o quadro. Trombocitopenia e anemia ocorrem quando há infiltração da medula óssea com células histiocíticas. É a de pior prognóstico, e o tratamento é feito com poliquimioterapia. Há relatos do tratamento com talidomida para formas multissistêmicas; no entanto, um estudo clínico de fase II mostrou que 6 pacientes com envolvimento hepático, esplênico, pulmonar ou da medula óssea tratados com talidomida evoluíram para óbito e que houve boa resposta com o fármaco apenas nos pacientes que não apresentavam lesões nesses órgãos. Além dos histiócitos, o exame anatomopatológico revela linfócitos, eosinófilos e raros neutrófilos.



Figura 25.1 Doença de Letterer-Siwe – lesões eritematopurpúricas em localização característica.

## ▪ Doença de Hand-Schüller-Christian

Alcança preferencialmente crianças entre 2 e 6 anos de idade, apresentando-se de forma crônica e progressiva, com quatro manifestações principais: lesões ósseas osteolíticas, em especial do crânio (“lesão tipo mapa” em região temporoparietal); *diabetes* insípido; exoftalmia; e lesões mucocutâneas. As lesões cutâneas existem em um terço dos casos e assemelham-se às da doença de Letterer-Siwe, podendo tornar-se xantomatosas. Nas mucosas, as lesões são noduloulcerativas, acometendo com maior frequência a vulva e a gengiva. O tratamento pode ser feito com corticoides, quimioterapia, irradiação ou cirurgia.

## ▪ Granuloma eosinofílico

É o tipo mais comum de HCL. Forma benigna localizada, que acomete mais frequentemente o sexo masculino; mais de 75% dos casos ocorrem antes dos 20 anos de idade, apresentando, em geral, apenas lesões ósseas. É de evolução crônica insidiosa, manifestando-se clinicamente como dor óssea localizada e edema de tecidos moles adjacentes, podendo ocorrer fratura espontânea e otite média crônica, quando ocorre acometimento do osso temporal. Lesões na mandíbula podem levar a perda óssea alveolar progressiva e de rápida evolução. Os ossos mais acometidos são, em ordem decrescente de frequência, crânio, arcos costais, coluna vertebral, pelve, escápula e ossos longos. As lesões mucocutâneas são raras e têm aspecto ulceroso ou erosado, estando, em geral, localizadas no períneo. O tratamento das lesões ósseas pode ser feito por irradiação ou curetagem óssea. Há casos de regressão espontânea ou parada de progressão da doença mesmo sem tratamento. A histopatologia demonstra reação granulomatosa com eosinófilos.

## ▪ Doença de Hashimoto-Pritzker

Também chamada de *retículo-histiocitose congênita autolimitada*, é uma variante benigna da HCL; está presente ao nascimento ou surge nos primeiros dias de vida. Manifesta-se como uma erupção de múltiplos nódulos vermelho-acastanhados, caracteristicamente poupando mucosas. As lesões evoluem, então, para cicatrização espontânea, com formação de crostas e cicatrizes atróficas.

## ▶ Histiocitoses não Langerhans

Também podem ser chamadas de *histiocitose classe II*, *histiocitose não X* ou *histiocitose de fagócitos mononucleares não Langerhans*.

Compõem um confuso e peculiar grupo de doenças heterogêneas que apresentam, em comum, proliferação não neoplásica de histiócitos (Figura 25.2), com características fenotípicas diferentes das células de Langerhans, isto é, são CD1a e S100 negativos à imuno-histoquímica, e, na microscopia eletrônica, não apresentam os grânulos de Birbeck. As células têm origem nos monócitos/macrófagos, podendo apresentar os seguintes aspectos morfológicos: histiócito tecidual, vacuolado, estrelado (chanfrado), fusiforme, oncocítico, espumoso (xantomatoso), célula gigante de corpo estranho, célula gigante de Langhans, célula gigante oncocítica e célula gigante de Touton (Quadro 25.2 – ver no Capítulo 6 a definição de *célula gigante*). Podem apresentar semelhança histopatológica com os xantomas (células xantomizadas), porém não são acompanhadas de hiperlipemias.

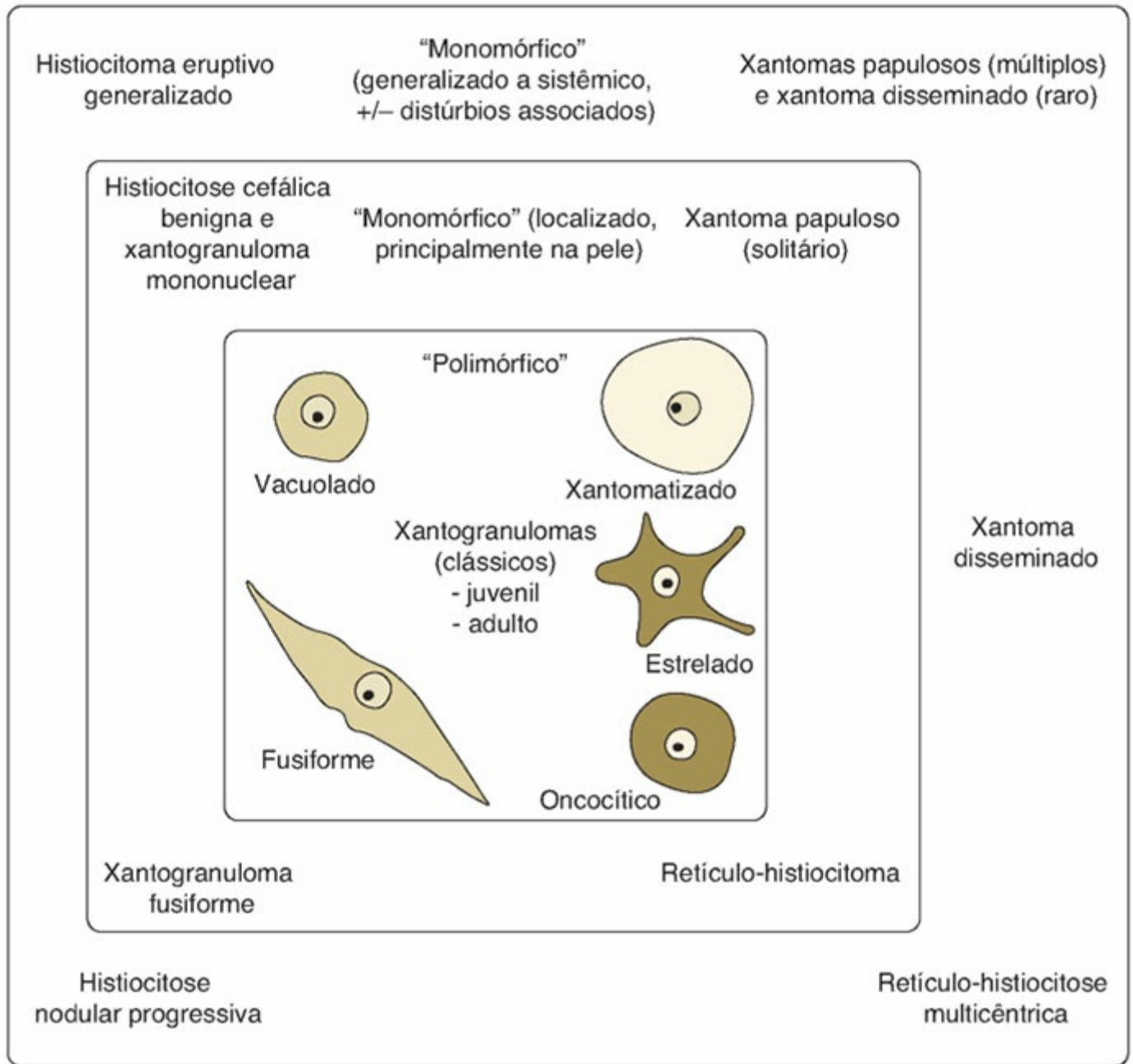


Figura 25.2 Histiocitoses não Langerhans. Adaptada de Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G et al. (1996).

Quadro 25.2	
Tipos de células histiocíticas predominantes nos diferentes tipos de histiocitoses não Langerhans.	
Tipo de histiócito	Doenças
Vacuolado	Histiocitose cefálica benigna
	Histiocitoma eruptivo generalizado
	Xantogranuloma mononuclear
Xantomizado	Xantoma disseminado
	Xantoma papuloso
Fusiforme	Histiocitose nodular progressiva
	Xantogranuloma de células fusiformes
Oncocítico	Retículo-histiocitose multicêntrica
	Retículo-histiocitoma

Estrelado	Xantoma disseminado
Diversos	Xantogranuloma juvenil/adulto

Adaptado de Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G *et al.* (1996).

Do ponto de vista clínico, podem ser divididas em três grupos: o que afeta sobretudo a pele; outro que afeta a pele tendo comprometimento sistêmico importante; e aqueles casos nos quais há comprometimento sistêmico e ocasionalmente cutâneo.

Para maior compreensão desses quadros, é necessária melhor elucidação da origem de cada célula envolvida que dá origem à doença. A avaliação do padrão celular e a imuno-histoquímica podem ser úteis. É provável que algumas histiocitoses não representem entidades autônomas, e sim meras variantes. No entanto, classicamente são definidas e nomeadas certas doenças, com base principalmente em padrões clínicos e histológicos comuns.

## ▪ Xantogranuloma juvenil

É a mais comum das histiocitoses não Langerhans. Surge durante o primeiro ano de vida em 80% dos casos e, em 20 a 30%, está presente ao nascimento. É rara no adulto, e, quando acontece, a lesão costuma ser única e localizar-se na face. A forma nodular solitária é a mais frequente e apresenta-se como lesão de 1 a 2 cm de diâmetro; a micronodular caracteriza-se por pápulas cupuliformes, rosadas ou vermelho-acastanhadas, que logo se tornam amareladas (Figura 25.3). A localização se dá principalmente na cabeça, no pescoço e no tronco superior. Outras apresentações clínicas incomuns são descritas e incluem: ceratótica, liquenoide, pedunculada, subcutânea, em placa, intramuscular e gigante.



Figura 25.3 Xantogranuloma juvenil.



O aspecto histopatológico é variado, com denso infiltrado histiocítico com células vacuoladas, no início, e xantomatosas multinucleadas tipo Touton, posteriormente, em grande quantidade. Na imuno-histoquímica, os histiócitos coram-se para HAM56, CD 68 e fator XIIIa. Em alguns casos, pode ocorrer expressão de S100; CD1a negativo.

Em cerca de 90% dos casos, ocorre involução espontânea em 1 ano, deixando cicatriz atrófica e hipercrômica. Há 2 relatos de caso de anetodermia pós-xantogranuloma. As lesões podem persistir por anos como também pode haver infiltração xantomatosa dos olhos (< 10%), e menos frequentemente, dos pulmões, da medula óssea, do SNC e do coração, o que altera consideravelmente o prognóstico; pode ser causa de cegueira.

Não requer tratamento, exceto se ocorrerem fenômenos compressivos ou anormalidades hematológicas. Nesse casos, utiliza-se tratamento sistêmico semelhante ao das HCL.

É descrita associação com neurofibromatose tipo I; nesses casos, é necessário pesquisar leucemia mieloide crônica juvenil, pois tal associação aumenta em 20 vezes o risco de desenvolvimento dessa malignidade.

## ■ **Xantoma disseminado**

Também conhecido como *síndrome de Montgomery*, caracteriza-se por haver pápulas e nódulos de coloração amarelo-acastanhada localizados predominantemente nas áreas flexurais, na face, no tronco e nas extremidades proximais. As lesões podem confluir, formando placas verrucosas, queiloideformes e desfigurantes. O perfil lipídico é normal. A infiltração xantomatosa pode acometer meninge, olhos, mucosa oral, faringe, laringe e brônquios, causando dispneia e disfagia, com potencial risco de vida e eventual necessidade de traqueostomia. *Diabetes* insípido ocorre em 40% dos casos, devido à infiltração da pituitária; para alguns autores, trata-se de uma variante da doença de Hand-Schüller-Christian.

É uma doença rara e, na grande maioria dos casos, autolimitada e benigna. Não há tratamento estabelecido, embora seja necessária abordagem cirúrgica em alguns casos. É marcada por histiócitos xantomizados e estrelados (chanfrados), além de outras células inflamatórias e células gigantes de Touton e corpo estranho.

## ■ **Xantoma papuloso**

Xantomatose extremamente rara, caracterizada por pequenas pápulas amareladas, assintomáticas, que não confluem. Ocorre, em geral, nas pálpebras, no pescoço, nas extremidades e no tronco. Inicialmente considerado específico do adulto, pode ser observado também em crianças, sobretudo a partir dos 5 anos de idade. Do ponto de vista histopatológico, as lesões são marcadas por exuberância de histiócitos xantomizados perivasculares desde o início, sem fibrose e células gigantes. Seu curso é benigno, e as lesões costumam regredir em 1 a 5 anos. Pode vir associado a disproteinemias, leucemias e mieloma múltiplo.

## ▪ **Histiocitose benigna cefálica**

Acomete, em geral, menores de 1 ano de idade. Caracterizada por pequenas lesões papulonodulares, eritematoamareladas, ocorrendo primeiro na parte superior da face, podendo progredir até os membros superiores (MMSS) de maneira descendente. A doença poupa mucosas e vísceras, é autolimitada e não deixa cicatriz. Na histopatologia, observamos infiltrado bem circunscrito de histiócitos vacuolados, intimamente ligado à epiderme com linfócitos esparsos. Na microscopia eletrônica, encontram-se *worm-like bodies*. Na imuno-histoquímica há positividade para CD11b, CD14b, CD68, HAM56 e fator XIIIa. Não necessita de tratamento. Forma mais localizada do distúrbio foi denominada como xantogranuloma mononuclear.

## ▪ **Histiocitoma eruptivo generalizado**

As lesões consistem em pápulas firmes, vermelhas ou azul-escuras, variando de 3 a 10 mm de diâmetro. Aparecem em surtos, numerosas, distribuídas de modo simétrico pelo corpo, podendo envolver mucosas. Em crianças, costuma surgir antes dos 4 anos de idade e, em adultos, entre a terceira e a sexta década de vida. Na histopatologia, observamos infiltrado monomórfico e denso de histiócitos, caracteristicamente vacuolados, ocupando papila e porção média da derme com poucos linfócitos. Os histiócitos coram-se positivamente, na imuno-histoquímica, para CD14b, lisozima,  $\alpha$ 1-antitripsina, CD11b, Mac387, CD68 e fator XIIIa. O estado geral é preservado. A doença pode durar anos e desaparece de maneira espontânea.

## ▪ **Histiocitoma nodular progressivo**

Também chamado retículo-histiocitose cutânea generalizada, caracteriza-se por várias lesões, que podem ser pápulas superficiais ou nódulos profundos, de coloração amarelada, poupando as áreas flexurais. Pode haver lesões na mucosa oral, na laringe e na conjuntiva. Evolui para deformações progressivamente, envolvendo, na maioria dos casos, a face (fácies leonina). É resistente a todos os tipos de tratamento. A forma limitada é conhecida como xantogranuloma de células fusiformes, caracterizada pela evidência de histiócitos fusiformes no exame anatomopatológico.

## ▪ **Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça**

Também chamada de *doença de Rosai-Dorfman*, trata-se de uma doença benigna, geralmente autolimitada, restrita aos linfonodos cervicais (linfadenopatia maciça, bilateral e indolor), que costuma ser acompanhada de febre, aumento do VHS, leucocitose com neutrofilia e hipergamaglobulinemia policlonal (IgG). Pode haver acometimento de outras cadeias linfonodais e outros órgãos (como ossos e glândulas salivares), adinamia, perda ponderal e sudorese noturna. Crianças e adultos jovens são mais comumente afetados. Manifestações cutâneas ocorrem em 10% dos casos e são polimórficas: máculas, pápulas ou nódulos que podem erodir ou ulcerar; são lesões amareladas ou eritematosas (Figura 25.4). A maioria dos casos resolve-se de maneira

espontânea, não sendo necessário tratamento. Existe uma apresentação exclusivamente cutânea.



Figura 25.4 Doença de Rosai-Dorfman exclusivamente cutânea. (Cortesia do Dr. Gustavo Perazolo.)

Há como hipóteses etiopatogênicas infecção subclínica ou desregulação do sistema imune.

Na histologia, é característico o achado de emperipolesse ou cariofagocitose, a fagocitose feita por histiócitos de leucócitos, sobretudo linfócitos e mais raramente de plasmócitos ou hemácias; alguns deles têm citoplasma claro; outros, espumoso ou multinucleado (Figura 25.5).

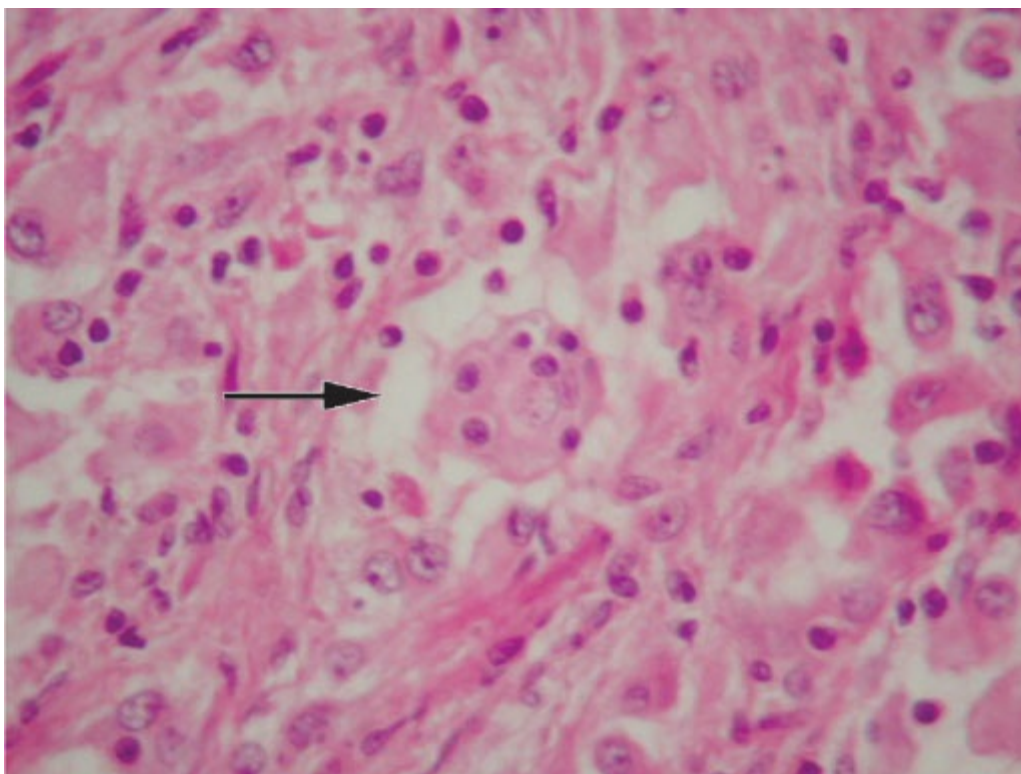


Figura 25.5 Doença de Rosai-Dorfman. Observar o fenômeno de emperipolesis; no caso, um histiócito com citoplasma claro fagocitando linfócitos. (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

Os histiócitos coram-se pela imuno-histoquímica para S100, CD11c, CD14, CD68, laminina 5 e lisozima.

### ■ **Xantogranuloma necrobiótico**

Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por grandes placas endurecidas, acompanhadas de atrofia central, telangiectasias e coloração amarelada (semelhante à lesão da necrobiose lipoídica), podendo ulcerar. A localização preferencial é periorbital (Figura 25.6). Acometimento oftalmológico é comum (incluindo esclerite, episclerite e ceratite), podendo levar à cegueira em alguns casos. É possível que se detectem anemia, leucopenia, aumento de VHS e hepatoesplenomegalia. Em geral, inicia-se na sexta década de vida. A maioria dos casos está associada à paraproteinemia (mieloma e macroglobulinemia), amiloidose, cirrose biliar primária ou crioglobulinemia. O curso do distúrbio é crônico e progressivo, bem como relacionado com a gravidade da doença associada. Foram também descritas infiltrações de órgãos vitais (como o coração), com desfecho fatal. Análise histopatológica caracteriza-se por áreas de necrose hialina e granulomas em paliçada, com células gigantes tipo Langhans e Touton, por vezes com fendas de colesterol. O tratamento baseia-se no uso de corticoides, melfalan, clorambucil, metotrexato, o que não consegue evitar a evolução para mieloma múltiplo; a excisão cirúrgica é controversa.



Figura 25.6 Xantogranuloma necrobiótico. (Cortesia da Dra. Flávia F. Alves.)

## ▪ **Retículo-histiocitose multicêntrica**

Trata-se de doença sistêmica proliferativa de histiócitos, rara, de causa desconhecida, que afeta sobretudo pele, mucosas e sinóvia. Prevalece em adultos na faixa dos 40 anos. As lesões clínicas mais frequentes são representadas por nódulos arredondados, com menos de 2 cm, amarelados, disseminados, mas com predileção por mãos, pavilhão auricular, região periorbitária e ao redor das narinas, em associação com artrite simétrica, que tende a ser destrutiva em 50% dos casos, acometendo mais as mãos, os punhos, ombros e joelhos, costumando preceder os achados cutâneos. Há nítida discrepância entre a intensidade dos achados radiográficos com destruição óssea e a discreta sintomatologia. É característica a distribuição linear (em “colar de contas”) de pequenas pápulas, de localização na perioníquia, que ocorre em 39% dos pacientes, podendo causar onicodistrofia. Mais da metade dos pacientes têm lesões nas mucosas. Há importante associação com doenças autoimunes – principalmente de tireoide – e neoplasias, porém a doença não se encaixa no conceito de paraneoplasia. Outras manifestações sistêmicas são edema na bainha de tendões, hipertensão arterial, linfadenopatia, cistos mixoides e fraturas patológicas, bem como sintomas e sinais sistêmicos, confirmando, de certo modo, o caráter sistêmico da doença. Na histopatologia, observamos infiltrado nodular de células histiocíticas, com células gigantes multinucleadas e material eosinofílico granular no citoplasma, conferindo aspecto de vidro moído. O tratamento é feito com substâncias imunossupressoras, evitando sequelas, embora classicamente ocorra remissão espontânea entre 5 e 10 anos. *Screening* para neoplasias é mandatório. Histologicamente são encontradas células gigantes multinucleadas e histiócitos oncocíticos (com citoplasma em “vidro fosco”).

O retículo-histiocitoma solitário (*granuloma retículo-histiocítico*), representado por pápula única e semelhante a um dermatofibroma, é histologicamente muito parecido com a retículo-histiocitose multicêntrica, com histiócitos oncocíticos, porém o infiltrado é mais denso e circunscrito (Figura 25.7). No entanto, pode apresentar imunofenotipagem semelhante ao xantogranuloma disseminado, sendo apontado como variante de alguma dessas doenças por certos autores.



Figura 25.7 Granuloma retículo-histiocítico.

## ■ Variantes raras de histiocitoses não Langerhans

São dignos de nota novos padrões de histiocitoses raramente descritos. Alguns também ainda são controversos como entidades autônomas. São elas: histiocitose de células indeterminadas; histiocitose mucinosa progressiva hereditária; doença de Erdheim-Chester; dermatoartrite familiar histiocítica; distrofia dermocondrocorneal familiar; paniculite citofágica; e síndrome histiocítica “*sea-blue*”. Esse grupo inclui desde doenças que afetam somente a pele e as mucosas, e normalmente tem comportamento benigno, até tipos que acometem órgãos internos, com curso agressivo.

## ■ Síndromes hemofagocíticas

Não são doenças essencialmente cutâneas, embora situem-se no grupo das histiocitoses classe II. Também chamadas de *síndrome da ativação macrófaga* e *linfo-histiocitoses hemofagocíticas*, são doenças graves, rapidamente progressivas, caracterizadas por ativação sistêmica de macrófagos benignos que fagocitam células hematopoiéticas, induzidos pela ativação de células T. Os achados incluem irritabilidade, febre, hepatoesplenomegalia, disfunção hepática e da medula óssea, hemorragias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia. Na pele, pode aparecer erupção de máculas, pápulas ou vesículas sobre base eritematosa em até 65% dos

pacientes; há também relatos de lesões purpúricas e eritrodermia. A histologia de órgãos acometidos, como medula óssea e linfonodo, revela acúmulo de histiócitos e fagocitose de células do sangue. Na pele, entretanto, não há hemofagocitose, mas, sim, alterações inespecíficas, como espongiose e infiltrado inflamatório perivascular.

Podem ser divididas em dois grupos: hereditária ou reacional.

A *linfo-histiocitose hemofagocítica hereditária* ou *primária* é uma rara doença autossômica recessiva, que acomete bebês nos primeiros meses de vida, com semelhança clínica com a histiocitose maligna, levando ao óbito em meses por falência de múltiplos órgãos e sepse. É causada por mutação genética, que gera disfunção na perforina, proteína encontrada nos linfócitos T e NK.

A *síndrome hemofagocítica reativa* é semelhante à síndrome hemofagocítica primária, porém com caráter mais benigno. Pode ser desencadeada por infecções (virais, fúngicas ou bacterianas, como o vírus Epstein-Bar e o HIV), uso de medicamentos (antibióticos, anticonvulsivantes, AINE e imunossupressores), neoplasias (leucemias e linfomas) e doenças inflamatórias crônicas (lúpus eritematoso, artrite crônica juvenil e outras colagenoses).

O tratamento deve ser rápido, com imunossupressores, corticosteroides, imunoglobulina e até quimioterapia ou transplante de medula óssea.

## ► **Histiocitoses malignas**

São decorrentes de transformação maligna de monócitos/macrófagos, com prognóstico similar a leucemias e linfomas; correspondem a histiocitoses classe III. É uma rara proliferação neoplásica, envolvendo fígado, baço, linfonodos e medula óssea, com linfadenopatia dolorosa, hepatoesplenomegalia, febre, sudorese noturna, pancitopenia e coagulação intravascular disseminada. A pele é envolvida em 10 a 15% dos casos, com lesões papulonodulares que variam de normocrômica a violáceas, com predileção para extremidades e nádegas. Exame anatomopatológico mostra infiltrado dérmico ou subcutâneo de histiócitos atípicos, com pleomorfismo e atipia nuclear, ao redor de vasos e anexos; pode ser encontrada emperipolese. À imuno-histoquímica, essas células expressam CD25, CD68, Mac-387 e, em alguns casos, S100 e CD30. O tratamento deve ser feito rapidamente com radioterapia e quimioterapia; em caso de falha terapêutica, deve-se tentar o transplante de medula óssea.

## ► **Bibliografia**

### **Histiocitose de células de Langerhans**

- Alioua Z, Hjira N, Oumakhir S *et al.* Thalidomide in adult multisystem Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Rev Med Interne.* 2006 Aug;27(8):633-6.
- Aricó M, Girschikofsky M, Génereau T *et al.* Langerhans cell histiocytosis in adults: report from the International

Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2341-8.

Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA *et al*. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1919-23.

Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2013 Jan 24;8:1-20.

Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Jan;28(1):9-14.

Caldemeyer KS, Parks ET, Mirowski GW. Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Mar;44(3):509-11.

Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Jun;13(9):1309-22.

Fernandez Flores A, Mallo S. Langerhans cell histiocytosis of vulva. *Dermatol Online J*. 2006 Jan 27;12(1):15.

Hashimoto K, Kagetsu N, Taniguchi Y, Weintraub R, Chapman-Winokur RL, Kasiborski A. Immunohistochemistry and electron microscopy in Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Dec;25(6 Pt 1):1044-53.

Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management and outcome. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2278-90.

Imbertson LM, Beuarline JM, Couture AM *et al*. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimode and S-28463. *J Invest Dermatol*. 1998 May;110(5):734-9.

Kasper EM, Aguirre-Padilla DH, Alter RY, Anderson M. Histiocytosis X: characteristics, behavior, and treatments as illustrated in a case series. *Surg Neurol Int*. 2011;2:57.

Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Rev Med Interne*. 2006 Aug;27(8):633-6.

Querings K, Starz H, Balda BR. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):39-43.

Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimode. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jul;43(1 Pt 2):S6-11.

Silvestros SS, Mamalis AA, Sklavounou AD, Tzerbos FX, Rontogianni DD. Eosinophilic granuloma masquerading as aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2006 May;77(5):917-21.

Taverna JA, Stefanato CM, Wax FD, Demierre MF. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis responsive to topical imiquimode. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May;54(5):911-3.

Wagner TL, Ahonen CL, Couture AM *et al*. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimode. *Cell Immunol*. 1999 Jan 10;191(1):10-9.

Xu X, Liu WP, Yang QP, Wang WY, Liao DY, Zhao S, Bi CF, Lin L, Min M. Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 258 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2012 Feb;41(2):91-6.

## Histiocitoses não Langerhans

Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Dec;57(6):1031-45.

Chang MW. Update on juvenile xanthogranulomas: unusual cutaneous and systemic variants. *Sem Cutan Med Surg*.



1999 Sep;18(3):195-205.

- de Oliveira Rocha B, de Sousa Medeiros Torres I, Rêgo VR, Fernandes JD. Erythematous, yellowish plaque on the face of a child. *Int J Dermatol*. 2013 Mar;52(3):295-6.
- Finan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Cutan Pathol*. 1987 Apr;14(2):92-9.
- Gün D, Demirçay Z, Demirkesen C. Necrobiotic xanthogranuloma in a burn scar. *Inter J Dermatol*. 2004 Apr;43(4):293-5.
- Luz FL, Kalil-Gaspar N, Gaspar AP, Ramos-e-Silva M. Os histiócitos e as histiocitoses não Langerhans em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2003 Jan-Fev;78(1):99-118.
- Luz FL, Kalil-Gaspar N. Retículo-histiocitose multicêntrica. *An Bras Dermatol*. 1999 Set-Out;74(5):497-503.
- MacFarlane AW, Verbov JL. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *Br J Dermatol*. 1985 Sep;113(3):339-43.
- Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol*. 1992 Jan;128(1):94-100.
- Perazolo GHF, Aguirre FPF, Cuzzi T, Oliveira Neto MP, Valle ACF. Doença de Rosai-Dorfman cutânea: relato de caso e versão da literatura. *Rio Dermatológica*. 2007;16(1):18-9.
- Ronchi Junior I, Petrovicz J, Nocera VB *et al*. Síndrome hemofagocítica. Relato de caso. *Rev Bras Clin Med. São Paulo*. 2011 Set-Out;9(5):382-8.
- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathologic entity. *Arch Pathol*. 1969 Jan;87(1):63-70.
- Stork J, Kodetová D, Vosmík F, Krejca M. Necrobiotic xanthogranuloma presenting as a solitary tumor. *Am J Dermatopathol*. 2000 Oct;22(5):453-6.
- Wood GS, Harber RS. Novel histiocytoses considered in the context of histiocyte subset differentiation. *Arch Dermatol*. 1993 Feb;129(2):210-4.
- Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol*. 1996 Oct;18(5):490-504.
- Histiocitoses malignas**
- Edelbroek JR, Vermeer MH, Jansen PM *et al*. Langerhans cell histiocytosis first presenting in the skin in adults: frequent association with a second haematological malignancy. *Br J Dermatol*. 2012 Dec;167(6):1287-94.
- Newman B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):302-16.
- Schach CP, Smoller BR, Hudson AR, Horn TD. Immunohistochemical stains in dermatopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Dec;43(6):1094-100.

# Xantomas

*Tiago Silveira Lima e David R. Azulay*

## ▶ Introdução

*Xantomas* são depósitos de colesterol ou de triglicerídios em diferentes locais da pele. Os xantomas não são patognomônicos de dislipidemia, mas sua presença exige a determinação do perfil lipídico. Clinicamente, existem diferentes tipos de xantomas, e o seu padrão pode indicar a natureza da alteração lipídica subjacente. Em geral, localizam-se em áreas de atrito, sujeitas a traumatismo, dobras ou sobre os tendões. Podem ser tendinosos, eruptivos, tuberosos ou planos. Quando se localizam nas pálpebras, recebem o nome de *xantelasma* e consistem em placas ligeiramente elevadas e amareladas. Embora o xantelasma seja o mais comum dos xantomas cutâneos, tende a ocorrer (cerca de 50%) em pessoas com concentrações plasmáticas normais de lipídios.

Para a compreensão da etiopatogenia dos xantomas, que serão abordados neste capítulo, faz-se necessária uma breve revisão sobre dislipidemia.

## ▶ Dislipidemia

*Dislipidemia* significa anormalidade nos níveis séricos de lipoproteínas, podendo configurar hiper ou hipolipoproteinemia. Hiperlipemia, hiperlipidemia e hiperlipoproteinemia são sinônimos e estão relacionadas com o aumento plasmático dos níveis de lipídios. Este capítulo abordará principalmente as manifestações cutâneas causadas pelas hiperlipemias.

As lipoproteínas são complexos macromoleculares que viabilizam o transporte de lipídios pelo plasma, tornando-os solúveis ao meio, já que o plasma é um meio aquoso e os lipídios são

insolúveis em água. Os principais lipídios que compõem as lipoproteínas são colesterol, triglicerídios e fosfolipídios.

Os lipídios desempenham importantes funções no metabolismo celular. Os ácidos graxos são armazenados sob a forma de triglicerídios; os fosfolipídios são constituintes das membranas celulares, e o colesterol forma membranas celulares e é precursor dos hormônios esteroides e da vitamina D, além de fazer parte da bile (sais biliares e colesterol).

Os pacientes dislipidêmicos, em sua maioria, não apresentam sintomas ou sinais decorrentes diretamente da alteração lipídica. Assim, a dislipidemia só é diagnosticada quando ocorre manifestação clínica de aterosclerose ou distúrbio pancreático, ou quando é solicitado o perfil lipídico do paciente. Porém, muitas vezes, nos casos mais graves de hiperlipidemia, geralmente de caráter familiar, pode ocorrer acúmulo de lipídios na pele, nos olhos e nos tendões, tornando-se visíveis e levando o paciente ao médico, geralmente pelo problema estético que acarreta.

## ■ **Metabolismo lipídico**

As lipoproteínas são compostas por lipídios (colesterol, triglicerídios e fosfolipídios) e por proteínas, as chamadas *apolipoproteínas*. Estas são fundamentais no metabolismo dos lipídios, pois conferem estabilidade estrutural às lipoproteínas e determinam seu destino metabólico.

As lipoproteínas foram classificadas em cinco grandes classes, com base nas suas densidades: quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL).

O *quilomícron* (Figura 26.1), basicamente constituído de triglicerídios, é responsável pelo transporte dos lipídios ingeridos na dieta (exógeno), ou seja, transporta o lipídio exógeno do intestino para o fígado e tecidos periféricos (células musculares e adipócitos). O transporte dos lipídios endógenos divide-se em dois subsistemas: o sistema VLDL-IDL-LDL e o sistema HDL. O primeiro sistema, de forma sucinta, conduz os lipídios produzidos e acumulados no fígado até o plasma sanguíneo, de onde serão distribuídos aos tecidos. O sistema HDL é o responsável pelo transporte reverso do colesterol, isto é, dos tecidos periféricos para o fígado. Acredita-se que este seja o principal mecanismo pelo qual as HDL protegem o organismo contra a aterosclerose. Veja os valores normais dos lipídios plasmáticos no Quadro 26.1.

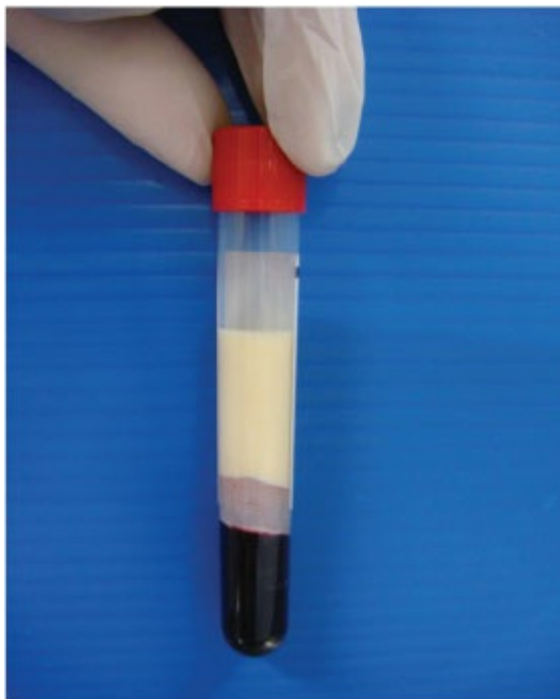


Figura 26.1 Quilomícron com aspecto leitoso decorrente de níveis elevadíssimos de triglicerídios e de colesterol; paciente com xantoma eruptivo. (Cortesia do Dr. Vinícius Matos.)

**Quadro 26.1**

Valores de referência (mg/dL) do perfil lipídico em adultos acima de 20 anos.

	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
Colesterol total	< 200	200 a 239	> 240
LDL	< 130	130 a 159	> 160
HDL	> 60	40 a 60	–
Triglicerídios	< 150	150 a 200	> 201

LDL = lipoproteínas de baixa densidade; HDL = lipoproteínas de alta densidade.

## ■ Etiologia das dislipidemias

As dislipidemias podem ser primárias ou secundárias.

### ***Hiperlipidemias primárias***

As hiperlipidemias primárias ou familiares são consequentes a causas genéticas, algumas só se manifestando em função da influência ambiental. São doenças raras que podem surgir na infância ou quando adulto, em ambos os sexos; não parecem ter predileção racial; a maioria ocorre em famílias, em decorrência de erro genético, nem sempre bem caracterizado.

### ***Hiperlipidemias secundárias***

As hiperlipidemias podem ser secundárias a medicamentos, doenças e hábitos de vida inadequados:

- medicamentos: diuréticos, betabloqueadores, anticoncepcionais, corticosteroides, anabolizantes, estrogênios, retinoides, ciclosporina e inibidores de protease (em especial o ritonavir)
- doenças: diabetes melito tipo II, hipotireoidismo, pancreatites, síndrome nefrótica, insuficiência

renal crônica, hepatopatias colestáticas crônicas, obesidade, síndrome de Cushing, anorexia nervosa, bulimia nervosa, mieloma múltiplo (e outras disgamaglobulinemias) e lipodistrofia total

hábitos de vida inadequados: dieta, tabagismo, etilismo e sedentarismo.

## ▪ Classificação das dislipidemias

A classificação de Fredrickson (Quadro 26.2), proposta em 1967, classifica as hiperlipoproteinemias em cinco tipos, e se baseia nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de colesterol e/ou triglicerídios, não sendo, portanto, uma classificação estática ou definitiva. Não é também uma classificação etiológica de doença, nem diferencia as hiperlipidemias primárias das secundárias, mas tem sido útil para caracterização de anormalidades das lipoproteínas.

**Quadro 26.2**

Hiperlipoproteinemias familiares.

Padrão	Lipoproteína	Colesterol	Triglicerídio	Frequência	Genética	Defeito bioquímico	Início	Xantoro
I	Quilomícrons	N	++	Rara	Autossômico-recessiva	Deficiência da lipoproteína lipase ou apo C-II	Infância	Eruptivo
IIa	LDL	++	N	Comum	Autossômico-dominante	Deficiência no receptor LDL	Infância ou mais tarde	Palmar, tuberosc tendinos xantelas
IIb	LDL e VLDL	++	+	Menos comum que IIa	Autossômico-dominante	Deficiência no receptor LDL	Geralmente infância e adolescência	Eruptivo tuberosc tendinos

III	Resíduos de quilomícrons e IDL	+	+	Rara	Autossômico-dominante	Defeito de apo E	Adulto	Predomina tuberoso eruptivo; palmar, estriado
IV	VLDL	+	++	Comum	Autossômico-dominante	Desconhecido	Adulto	Eruptivo
V	VLDL e quilomícrons	+	++	Rara	Geneticamente heterogênea	Ocasionalmente deficiência de lipoproteína lipase ou apo C-II	Infância ou mais tarde	Eruptivo

apo = apolipoproteína; LES = lúpus eritematoso sistêmico; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; VLDL = lipoproteínas de densidade intermediária; DCV = doença cardiovascular.

Pode-se também estudar as dislipidoses partindo do perfil lipídico e das possíveis manifestações cutâneas.

## **Hipercolesterolemia**

Associada, frequentemente, ao aumento de LDL, uma vez que a LDL transporta de 65 a 75% do colesterol plasmático total. A hipercolesterolemia pode ser poligênica ou familiar (homozigota ou heterozigota). A hipercolesterolemia poligênica é responsável pela maioria dos casos de hipercolesterolemia moderada e não causa xantomas tendinosos. A hipercolesterolemia familiar homozigota está associada a níveis plasmáticos de colesterol > 500 mg/dL e a xantelasma grandes, a xantomas tendinosos e a planos proeminentes. Na forma heterozigota, ocorrem xantomas tendinosos em cerca de 75% dos adultos. Também são comuns xantelasma e xantomas tuberosos.

## **Hipertrigliceridemia**

As elevações isoladas dos triglicerídios podem resultar de aumento dos níveis de VLDL (tipo IV) ou de combinações de VLDL e quilomícrons (tipo V). Raramente ocorre aumento apenas nos quilomícrons (tipo I). Não ocorrem xantomas tendinosos nem xantelasma na hipertrigliceridemia isolada. Porém, quando o nível de triglicerídios ultrapassa 1.000 mg/dL, podem ocorrer xantoma eruptivo, lipemia retiniana e pancreatite.

## **Hipercolesterolemia com hipertrigliceridemia**

Ocorrem concomitantemente em dois distúrbios: hiperlipidemia combinada familiar e disbetalipoproteinemia. A primeira é herdada de modo autossômico-dominante e, em geral, não cursa com xantomas ou xantelasmas. A disbetalipoproteinemia é um distúrbio raro, com padrão de hiperlipoproteinemia tipo III de Fredrickson, no qual os indivíduos podem apresentar xantomas tuberosos e xantomas estriados palmares, que são linhas de pigmentação amarelo-alaranjada, específicas da disbetalipoproteinemia.

## ▪ **Abordagem terapêutica das dislipidemias**

Primeiramente, devem ser estabelecidas medidas higienodietéticas por um período de 6 semanas, com posterior introdução de fármacos hipolipemiantes em caso de manutenção dos níveis séricos aumentados dos lipídios.

O tipo I deve ser tratado com uma dieta que diminua a formação de quilomícron, e a ingestão de gordura não deve ultrapassar 20 g/dia. O tipo II deve obedecer a uma ingestão diária de colesterol inferior a 300 mg/dia. Os alimentos mais ricos em colesterol são: fígado, coração, gema de ovo, gordura animal, manteiga, camarão, queijos gordurosos e linguiça de porco. Os vegetais não contêm colesterol. As fibras que fazem parte das frutas ajudam a diminuir a absorção de colesterol, e sua ingestão deve ser fortemente estimulada. O tipo IV está associado a obesidade, ingestão excessiva de glicídios e de álcool. Nos tipos IIb, III e V, utiliza-se uma combinação das medidas dietéticas já descritas. Para os indivíduos com hipertrigliceridemia, dieta hipocalórica com restrição de carboidratos é fundamental. A atividade física regular tem papel fundamental como adjuvante no tratamento.

Em relação aos fármacos disponíveis, os mais usados para controle dos lipídios são as estatinas (vastatinas) e os fibratos. Os tipos IIa e IIb são preferencialmente tratados com as estatinas, substâncias bloqueadoras da síntese do colesterol. Seus principais efeitos colaterais são: alteração da função hepática, lesão muscular e sintomas intestinais. Os tipos IIb, III, IV e V têm como primeira escolha os fibratos, substâncias que diminuem a síntese hepática de VLDL, elevam o nível de HDL e aumentam a ativação dos receptores hepáticos para LDL, além de apresentarem atividade fibrinolítica. Seus principais efeitos colaterais são gastrintestinais, alterações hepáticas e lesão muscular. Os fibratos estão contraindicados em pacientes com insuficiência renal e litíase biliar. O ácido nicotínico também pode auxiliar bastante no controle das dislipidemias, aumentando HDL e reduzindo triglicerídios e LDL, isoladamente ou em associação com outras substâncias. Mais recentemente têm se usado o *ezetimibe*, que inibe a absorção intestinal de colesterol, aumenta o nível de HDL, reduz o nível de LDL e triglicerídios, e o ômega 3, que também é capaz de reduzir os triglicerídios.

## ▶ **Xantomas**

As manifestações tegumentares das hiperlipoproteinemias são representadas pelos xantomas, que

se apresentam com morfologia variada.

## ▪ Formas clínicas

### ***Xantoma eruptivo***

Caracteriza-se por erupção, em surtos, de pequenas pápulas alaranjadas ou amarelo-avermelhadas que podem estar circundadas por halo eritematoso (Figuras 26.2 e 26.3). Há predileção pelas faces extensoras dos membros, pelo tronco, pelas nádegas e pela mucosa oral, com prurido variável e possibilidade de fenômeno de Köebner. Há relato, ainda, de fenômeno de Wolf sobre área de herpes-zóster. Essas pápulas contêm grande quantidade de triglicerídios e podem desaparecer rapidamente com a queda dos níveis lipídicos (Figura 5.12) ou após instituído tratamento da dislipidose. Normalmente indicam quilomicronemia ou hipertrigliceridemia de causa genética primária ou secundária a algum distúrbio, como diabetes melito, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, pancreatite ou uso de retinoides ou estrógeno. Pode ocorrer em pacientes normolipêmicos em local de trauma. Pode vir associado a achados oftalmológicos (*lipemia retinalis* – retina de cor salmão e vasos retinianos de cor branco cremosa) e gastrintestinais, como dor abdominal e hepatoesplenomegalia.





Figura 26.2 Xantoma eruptivo. Mesmo sendo o paciente melanodérmico, é possível perceber o tom amarelado das lesões. (Cortesia do Dr. Vinícius Matos.)



Figura 26.3 Xantoma eruptivo. O início súbito, a tonalidade e a grande quantidade de lesões sugerem o diagnóstico.

### ***Xantoma tuberoso***

São lesões grandes, nodulares, amareladas ou alaranjadas, isoladas ou agrupadas, de tamanhos variados, confluentes, com predileção por áreas extensoras, principalmente articulações dos cotovelos e joelhos (Figuras 26.4 e 26.5), e também podem acometer palmas e plantas. São lesões cutâneas classicamente associadas a aumento dos níveis de colesterol. Associa-se principalmente às hiperlipoproteinemias familiares tipos II e III. Excepcionalmente, pode ser lesão única, localizada em órgão interno. Pode acompanhar a sitosterolemia, doença autossômico-recessiva caracterizada pelo acúmulo de óleos vegetais no sangue e tecidos, evoluindo para aterosclerose precoce.



Figura 26.4 Xantoma tuberoso. A tonalidade amarelada e o aspecto das lesões sugerem o diagnóstico.



Figura 26.5 Xantoma tuberoso. Observe as tumorações de aspecto amarelado em localização típica.

### ***Xantoma tendinoso***

São nódulos ou pápulas firmes que se formam ao longo dos tendões e ligamentos, com localização preferencial no dorso das mãos e dos pés (Figura 26.6). Podem manifestar-se apenas como engrossamento do tendão e, algumas vezes, predisõem a episódios de tendinite. Predominam em condições com elevado nível de colesterol e é observada a associação com xantomas tuberosos e xantelasmas. Pode sinalizar a xantomatose cerebrotendinosa, doença autossômico-recessiva caracterizada por níveis normais de colesterol e aumento de colestanol, em especial quando evidenciados bilateralmente nos tendões de Aquiles. A doença caracteriza-se por diarreia, catarata, sintomas neurológicos progressivos e xantomas, com início precoce.



Figura 26.6 Xantoma tendinoso. A localização sugere o diagnóstico; as cicatrizes são de exérese prévia. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

### ***Xantoma plano***

Caracteriza-se por máculas ou placas levemente elevadas, de coloração alaranjada ou amarelada, espalhadas difusamente por grandes áreas. Incidem sobre pálpebras (xantelasma), pescoço, tronco, ombros e axilas. Pode ocorrer como complicação de doenças colestáticas, como atresia biliar e cirrose biliar primária. Xantomas planos em indivíduos normolipêmicos às vezes estão associados a gamopantias monoclonais e outras malignidades hematológicas, como mieloma múltiplo e doença de Castleman, podendo precedê-las.

### ***Xantoma palmar***

Consiste em nódulos e placas amareladas situadas na região palmar. É particularmente associado a hiperlipidemia tipo III, sendo preditor de aterosclerose prematura.

### ***Xantoma estriado***

Diz respeito a pápulas amarelo-alaranjadas de pequenas dimensões, dispostas linearmente ao longo das dobras das regiões palmar e plantar. Ocorre também na hiperlipoproteinemia tipo III.

### ***Xantoma nodular***

Consiste em lesões múltiplas e amareladas, pequenas, com tendência a agrupar-se nos lóbulos das orelhas, do pescoço, dos cotovelos e dos joelhos. Associado à cirrose biliar e à atresia biliar.

## **Xantelasma**

É o tipo mais comum de xantoma, ocorrendo nas pálpebras, caracterizado por placas amareladas que variam de 2 a 30 mm de tamanho. As lesões tendem a ser bilaterais e simétricas (Figuras 26.7 e 26.8). Ocasionalmente, o xantelasma ocorre em pessoas sem dislipidemia, sendo transmitido como traço genético.

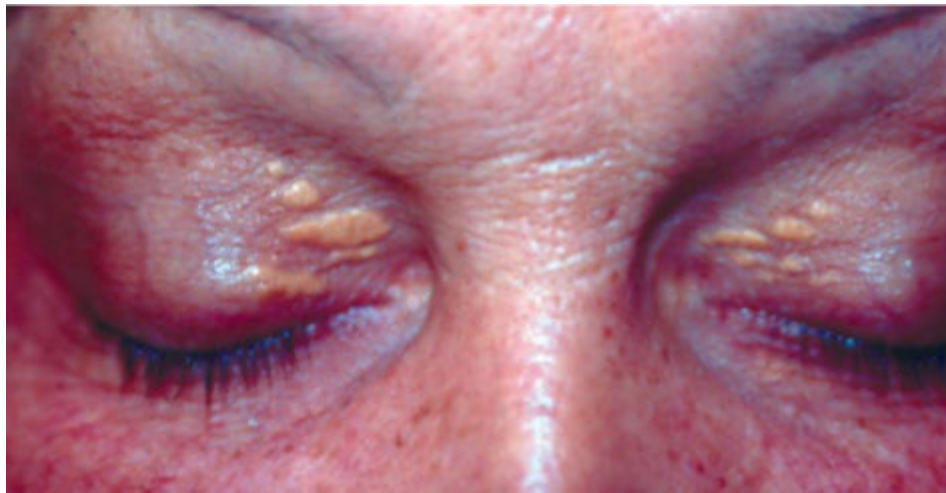


Figura 26.7 Xantelasma. Aspectos e localizações características.



Figura 26.8 Xantelasma. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## **Xantoma verruciforme**

Caracteriza-se por lesões em placas planas ou verrucosas, assintomáticas, em torno de 1 a 2 cm de diâmetro. Essas lesões tendem a ocorrer na boca, algumas vezes na genitália e raramente em outras localizações cutâneas. Clinicamente fazem lembrar lesões por papilomavírus humano (HPV) e leucoplasia. Geralmente não cursam com hiperlipidemia, têm etiologia desconhecida e podem persistir por anos.

### **▪ Histopatologia**

Caracteriza-se por infiltrado moderadamente compacto na derme, podendo ir, às vezes, até a

hipoderme e, inclusive, invadir tendões; é constituído, predominantemente, por histiócitos com citoplasma carregado de gotículas de lipídios, as chamadas células espumosas (com a coloração hematoxilina-eosina – HE –, os histiócitos são vacuolados); as células de Touton também são encontradas (ver definição de granuloma no Capítulo 6). Nas lesões recentes pode ser encontrado algum infiltrado inflamatório, com neutrófilos ou linfócitos (especialmente nos xantomas eruptivos); nas lesões mais antigas eventualmente há fibrose e fendas de colesterol.

## ■ Diagnóstico

A aparência, a localização e a histopatologia viabilizam o diagnóstico de xantomas, porém, para caracterizar uma hiperlipoproteinemia, é necessária dosagem de lipídios séricos, avaliação de história familiar de dislipidemia e pesquisa de doenças e medicamentos capazes de causar hiperlipemia secundária.

São diagnósticos diferenciais: xantoma eruptivo – xantoma disseminado, histiocitomas eruptivos, granuloma anular e xantogranuloma juvenil; xantoma tuberoso – eritema *elevatum diutinum*; xantelasma – hiperplasia sebácea, *millia* e siringoma.

## ■ Evolução e tratamento

Tanto os xantomas quanto os xantelasma podem regredir, ou mesmo desaparecer completamente, quando a hiperlipidemia é adequadamente tratada e os níveis lipídicos mantidos em valores ideais por longos períodos. Em casos de cirurgias estéticas reparadoras, quando não acompanhadas de tratamento da dislipidemia, as lesões reaparecem rapidamente nos mesmos locais de onde foram retiradas.

O não tratamento precoce das hiperlipidemias, além de favorecer a recidiva das lesões de pele, possibilita a progressão da aterosclerose sistêmica e de suas complicações.

O tratamento do xantelasma consiste na destruição das lesões, o que pode ser feito com ácido tricloroacético, excisão por *shaving* e cicatrização por segunda intenção, criocirurgia, excisão seguida de sutura, eletrocoagulação e destruição através de *laser*, como CO<sub>2</sub>, *pulsed-dye laser* ou érbio. Apesar do sucesso inicial após a retirada das lesões, estas tendem a recorrer.

## ► Bibliografia

- Bhalerao S, Bhat P, Chhabra R, Tamgadge A. Verruciform xanthoma of buccal mucosa: a case report with review of literature. *Contemp Clin Dent*. 2012 Sep;3(Suppl 2):S257-9.
- Cho HR, Lee MH, Haw CR. Generalized tuberous xanthoma with type IV hiperlipoproteinemia. *Cutis*. 1997 Jun;59(6):315-8.
- Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Sep;27(3):677-97.
- Filippatos TD, Elisaf MS. Recommendations for severe hypertriglyceridemia treatment, are there new strategies? *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Apr 25.

- García-Arpa M, Rodríguez-Vázquez M, Vera E, Romero G, González-García J, Cortina P. Normolipemic plane xanthomas and mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Jun;96(5):307-10.
- García-Arpa M, Rodríguez-Vázquez M, Vera E, Romero G, González-García J, Cortina P. Normolipemic plane xanthomas and mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Jun;96(5):307-10.
- Hassett EK, Kulig K, Colletti PM. Xanthomatous tendinosis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012 Apr;42(4):379.
- Henning JS, Fazio MG. Yellowish papules on a middle-aged man. Eruptive xanthoma. *Am Fam Physician*. 2011 Jan 1;83(1):73-4.
- Julius U, Fischer S. Nicotinic acid as a lipid-modifying drug: a review. *Atheroscler Suppl*. 2013 Jan;14(1):7-13.
- Kaimal S, Thappa DM. Diet in dermatology: revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Mar-Apr;76(2):103-15.
- Katsiki N, Theocharidou E, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: an update. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3107-14.
- Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a treatable lipid storage disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009 Sep;7(1):6-11.
- Kumar KV, Ghosh AK, Kumar KK, Prusty P. Tendinous xanthoma. *J Assoc Physicians India*. 2012 Mar;60:46.
- Li CN, Lee WR, Tseng JT. Dystrophic xanthomatization as a type of Wolf's isotopic response: eruptive xanthomata at a herpes zoster site. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):e53-5.
- Mancuso G, La Regina G, Bagnoli M *et al*. "Normolipemic" tendinous and tuberous xanthomatosis. *Dermatology*. 1996;193(1):27-32.
- Mirzanli C, Esenyel CZ, Ozturk K, Baris A, Imren Y. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with bilateral achilles tendon xanthomata: a case report. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013 Mar-Apr;103(2):152-5.
- Nagarajan DV, Boreham PA, Parfitt VJ. Palmar striated xanthomas. *Postgrad Med J*. 2003 Dec;79(938):690.
- Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Jul;13(1):1-30.
- Pickens S, Farber G, Mosadegh M. Eruptive xanthoma: a case report. *Cutis*. 2012 Mar;89(3):141-4.
- Prasad PVS, Chidambaram N. Familial hypercholesterolemia (Type IIb) in a child: a case report with interesting features. *Inter J Dermatol*. 2004 Mar;43(3):173-5.
- Rapini RP. Granulomas não infecciosos. In: Rapini RP. *Dermatopatologia Prática*. 1<sup>+</sup> ed. Rio de Janeiro: Di-Livros, 2007.
- Shao C, Xu W, Chen J, Zhao L, Stella PR. Tuberous xanthomata and coronary artery disease associated with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 29;58(23):2427.
- Sharma D, Thirkannad S. Palmar xanthoma: an indicator of a more sinister problem. *Hand (NY)*. 2010 Jun;5(2):210-2.
- Shinozaki S, Itabashi N, Rokkaku K *et al*. Diabetic lipemia with eruptive xanthomatosis in a lean young female with apolipoprotein E4/4. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Nov;70(2):183-92.
- Singh RK, Simalti AK. Tuberous xanthoma. *Indian Pediatr*. 2009 Aug;46(8):727.

# Sarcoidose

*Luna Azulay-Abulafia, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ▶ Conceito

A sarcoidose pode ser considerada uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida, acompanhada de alterações imunológicas, podendo acometer quase todos os órgãos e com granuloma sarcoídico característico na sua patologia.

## ▶ Epidemiologia

É uma doença de distribuição bimodal (picos entre 25 e 35 anos e entre 45 e 65 anos), com maior frequência no sexo feminino. Acomete qualquer raça, porém, nos EUA, sua frequência é maior em negros que em brancos (35,5/100.000 em negros e 10,9/100.000 em brancos). Trata-se de uma doença rara, e sua maior prevalência é na Suécia (64 por 100.000 habitantes). Parece haver uma predisposição genética (sarcoidose familiar, com maior frequência em gêmeos univitelinos). Mais do que determinar a ocorrência da doença, os marcadores HLA podem refletir o órgão acometido e, conseqüentemente, o seu prognóstico. Os antígenos de histocompatibilidade HLA-A1, -B8, -Cw7 e -DR3 estão relacionados com doença aguda e de bom prognóstico, já HLA-DR14 e 15 estão relacionados com pior evolução. O HLA-DRB1 confere suscetibilidade, enquanto o HLA-DRB1\*1302 confere resistência, segundo um estudo japonês.

## ▶ Etiopatogenia

Micobactérias, vírus ou agentes inanimados (pólen, berílio e outros) têm sido incriminados,



assim como etiologia autoimune, mas o consenso geral é de que sua etiologia continua desconhecida. Vários casos de sarcoidose familiar já foram descritos.

O antígeno desconhecido gera hiperatividade do sistema imune mediado por células, provocando aumento e ativação de células T (Th1) na área alterada. O aumento das citocinas Th1, IL-2 e INF- $\gamma$  estimula as células B e leva à hipergamaglobulinemia. As células T ativadas também produzem fator quimiotático para monócitos, atraindo-os para o tecido alterado. A compartimentalização dos linfócitos T e dos monócitos formadores de granuloma nos tecidos periféricos leva à linfopenia periférica, elucidando a depressão da hipersensibilidade retardada (anergia) a antígenos como PPD, candidina, vaccínia, lepromina e dificuldade na sensibilização ao dinitroclorobenzeno (DNCB). Outras doenças granulomatosas também constituídas por linfócitos T apresentam fenômenos imunológicos diferentes.

Os pacientes com sarcoidose apresentam positividade ao teste intradérmico de Kveim (antígeno preparado com linfonodo), também conhecido como teste de Kveim-Nickerson ou Kveim-Siltzbach (antígeno preparado com tecido sarcoídico de baço), que é positivo no período de 4 a 6 semanas (lesão papulotuberosa com histologia de granuloma epitelióide sarcoídico). Ultimamente, esse teste foi abandonado por ser realizado com tecido humano, havendo a possibilidade da transmissão de algumas doenças infecciosas.

## ► Clínica

Embora a sarcoidose seja uma doença que comprometa muitos órgãos, é também reconhecida pelo seu silêncio clínico. Em 20 a 35% dos pacientes com doença sistêmica, há lesões de pele, caracterizadas por pápulas e placas eritematoacastanhadas com predileção pela face (Figuras 27.1 e 27.2), pelo tronco superior e pelas extremidades, distribuídas simetricamente (Figura 27.3); entretanto, lesões cutâneas podem ocorrer sem doença sistêmica.



Figura 27.1 Sarcoidose. Nódulos eritematosos na face. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 27.2 Sarcoidose. Lesões anulares e lesão arciforme na face lembrando a sífilide elegante da sífilis terciária. (Cortesia da Dra. Beatriz Reis.)

A classificação da sarcoidose pode ser feita em aguda ou crônica; ou ainda, em lesões específicas ou não específicas, dependendo do encontro ou não do granuloma sarcoídico à histopatologia. Existe relativa sobreposição das duas formas de classificação.

O *eritema nodoso* é uma hipodermite septal granulomatosa, exemplo de manifestação inespecífica, geralmente sem outra manifestação cutânea associada, o que sugere bom prognóstico. É encontrado na fase aguda, acompanhado de manifestações sistêmicas como adenopatia hilar bilateral, uveíte, febre, artralgia, perda de apetite e fadiga que tendem à involução espontânea em meses. Na fase aguda também pode haver erupção eritemato-maculopapulosa de natureza específica.

A forma crônica é de evolução lenta e imprevisível e apresenta lesões tegumentares específicas, podendo ser múltiplas ou não, com localização mais frequente na face. Elas são pápulas, tubérculos, nódulos ou placas infiltradas. Algumas lesões podem exibir calcificações.

Outras lesões menos comuns são ulcerações, hipocromias, atrofia, ictiose e alopecia. Unhas e mucosas podem ser acometidas.

## ■ Formas cutâneas

### *Forma anular*

Caracteriza-se por placas eritematosas que envolvem no centro e resultam em cicatriz atrófica, ocorrendo principalmente na face, na região cervical, nas nádegas e nos membros inferiores, de modo simétrico (Figuras 27.2 e 27.4).



Figura 27.3 Sarcoidose. Pápulas e placas eritematovioláceas no membro superior. (Coleção do Prof. Antar Padilha.)



Figura 27.4 Sarcoidose. Lesões anulares de centro atrófico e pápulas eritematosas. (Cortesia da Dra. Maria Victória Quaresma.)

### ***Forma papulosa***

Pode ser disseminada ou as lesões podem agrupar-se em configuração anular, apresentando coloração eritematoacastanhada e à diascopia apresentam aspecto de geleia de maçã (coloração amarelada); geralmente estão relacionadas com bom prognóstico da doença. Localiza-se mais frequentemente na face e na superfície extensora dos membros.

### ***Lúpus pérnio***

Corresponde a uma das manifestações mais comuns. As lesões são nódulos ou placas eritematoazuladas ou violáceas, localizando-se na face (nariz e região malar), nas orelhas, e nos dedos das mãos e pés (áreas mais afetadas pelo frio). Pode haver dificuldade respiratória dependendo da localização da lesão na mucosa nasal. Tende a ocorrer associação com o acometimento da glândula lacrimal, do rim, do trato respiratório (acometimento pulmonar em 75% dos pacientes) e com cistos ósseos (Figura 27.5).



Figura 27.5 Sarcoidose – lúpus pérnio. (Coleção do Prof. Antar Padilha.)

### **Forma angiolupoide**

É rara, porém característica; as lesões são ricas em telangiectasias e incidem principalmente na face e no canto interno dos olhos.

### **Sarcoidose sobre cicatrizes**

É característica e pode ser a única manifestação da doença (*fenômeno isotópico de Wolf*) (Figura 27.6); também tem sido relatado seu surgimento sobre tatuagens. Nesse caso, é difícil diferenciar com a reação sarcoídica ao pigmento.



Figura 27.6 Sarcoidose. Placa eritematosa sobre cicatriz prévia – sinal de Wolf. (Cortesia da Dra. Juliana C. G.)

## **Forma subcutânea**

É representada por nódulos indolores nas extremidades, menos frequentemente no tronco, sem envolvimento da epiderme e está associada à doença sistêmica. Anteriormente, essa forma era conhecida como sarcoidose de Darier-Roussy, terminologia abandonada.

Pode apresentar alterações ungueais como onicólise, ceratose subungueal e hipercurvatura. Há relatos de acometimento mucoso, caracterizado por gengiva, língua, palato duro e glândulas salivares maiores.

## **Outras manifestações cutâneas da sarcoidose**

Dentre as formas não usuais de sarcoidose estão a ictiose, a alopecia e a eritrodermia.

### **■ Forma sistêmica**

As manifestações sistêmicas mais comuns são: adenomegalia torácica (90%) e periférica (69%), comprometimento do parênquima pulmonar (90%) sob a forma de alveolite, macro ou micronódulos e infiltrações. Uveíte (22%), formações pseudocísticas em ossos das mãos e dos pés (13%), comprometimento de glândulas salivares, fígado, baço, coração, sistema nervoso central e periférico, e de medula óssea podem ocorrer. Não compromete a glândula suprarrenal. Hipercalemia é identificada em cerca de 10% dos pacientes e parece ser decorrente de um aumento da absorção intestinal do cálcio e do aumento da síntese de calcitriol pelos histiócitos sarcoídicos. Pode apresentar aumento na velocidade de hemossedimentação, linfopenia e leucopenia em 40% dos casos.

Algumas síndromes clínicas que podem ocorrer na sarcoidose merecem ser citadas:

- síndrome de Löfgren: eritema nodoso, linfadenopatia hilar bilateral, febre, poliartrite migratória e iridociclite aguda
- síndrome de Heerfordt: uveíte, aumento da parótida, febre e paralisia de pares cranianos – especialmente do facial (paralisia de Bell)
- síndrome de Mikulicz: aumento bilateral das glândulas lacrimais e salivares – não é exclusiva da sarcoidose.

### **► Histopatologia**

É monótona e caracteriza-se por múltiplos granulomas sarcoídicos agrupados, em geral constituídos exclusivamente por células epitelioides, sem necrose de caseificação; por vezes, encontra-se necrose fibrinoide no interior dos granulomas. Os linfócitos são pouco numerosos ou ausentes na sua periferia (*granuloma nu*). Ocasionalmente, encontram-se algumas células gigantes do tipo Langhans. Fibras reticulares circundam o granuloma da sarcoidose e nele penetram, ao

contrário da hanseníase tuberculoide, em que ocorre destruição das mesmas. Podem ser encontrados os chamados corpúsculos asteroides e de Schaumann (Figura 27.7).

Os *corpúsculos asteroides* são inclusões eosin



Figura 27.7 Histopatologia da sarcoidose. Granulomas “nus” caracteristicamente agrupados.

ofílicas estreladas cercadas por um espaço, constituídos por colágeno, e situados geralmente dentro de células multinucleadas, medindo de 10 a 15  $\mu\text{m}$ . Não são específicos da sarcoidose, podendo ocorrer em beriliose, esporotricose, tuberculose, hanseníase tuberculoide e xantogranuloma necrobiótico.

Os *corpúsculos de Schaumann* são estruturas basofílicas, redondas ou ovais, laminadas e calcificadas, especialmente em sua periferia. São compostos lipomucoproteicos de cerca de 100  $\mu\text{m}$ . Também não são específicos da sarcoidose, podendo ocorrer na tuberculose e beriliose.

## ► Diagnóstico

É feito fundamentalmente pelo exame histopatológico (granuloma sarcoídico). O teste de Kveim apresenta 80% de positividade nas formas ativas, porém não é mais usado; deve-se manter em mente a existência de falso-positivo (3%). A diascopia pode ser usada; sendo possível observar cor amarelada e aspecto de geleia de maçã – mas não é específica da sarcoidose.

Outros métodos são úteis, especialmente nas formas viscerais, e concorrem, também, para determinar a atividade da doença: dosagem do cálcio (principalmente urinário), da lisozima e transcobalamina II, mapeamento com gálio 67 e lavagem broncoalveolar.

A dosagem de enzima sérica conversora de angiotensina (produzida pelos próprios granulomas) apresenta-se elevada em até 60% dos pacientes, porém há 10% de falso-positivos, sendo discutível o seu papel no monitoramento da doença.

Também é preciso investigar os demais sistemas possivelmente afetados com radiografias de tórax e dos ossos das mãos, eletrocardiograma, função renal, hepática e tireoidiana, hemograma, cálcio, fósforo, parcial de urina e exame oftalmológico (Figura 27.8).





Figura 27.8 Sarcoidose. Radiografia de tórax com lesões pulmonares do tipo intersticial; hilos aumentados de limites policíclicos (adenomegalia, sobretudo à direita).

## ► Diagnóstico diferencial

Do ponto de vista dermatológico, deve ser feito com doenças que apresentem granuloma tuberculoide ou sarcoídico, como hanseníase, tuberculose, sífilis, leishmaniose, rosácea, paracoccidioidomicose, brucelose, granuloma devido a berílio e tipo corpo estranho. Alguns casos diagnosticados inicialmente como sarcoidose, por intermédio da reação em cadeia da polimerase (PCR), tiveram o diagnóstico alterado para tuberculose de hanseníase.

## ► Tratamento

A opção pelo tratamento deve ser realizada de acordo com a extensão, a gravidade das manifestações e a possibilidade de progressão da doença com perda de função do órgão acometido. Para as lesões cutâneas, a possibilidade de desfiguração é a indicação de tratamento, que melhora também a qualidade de vida dos pacientes.

A primeira linha de tratamento são os corticoides, variando a posologia e via de uso de acordo com a localização e gravidade da doença. Os corticoides tópicos (propionato de clobetasol e de halobetasol), oclusivos (propionato de clobetasol – fludroxicortida oclusivo) e intralesionais (triancinolona) são os de escolha na sarcoidose cutânea restrita a poucas lesões. A terapia sistêmica com corticoides para os casos de sarcoidose cutânea está reservada para os casos de

doença desfigurante, disseminada ou refratária ao tratamento tópico.

Outras substâncias utilizadas são os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), isolados ou idealmente associados ao corticoide; o metotrexato, as ciclinas (tetraciclina, minociclina e a doxiciclina) e a talidomida.

Há relatos isolados de sucesso terapêutico com o uso de ciclofosfamida, ciclosporina, alopurinol, isotretinoína, pentoxifilina, melatonina e tacrolimo tópico.

Recentemente, os imunobiológicos também têm sido utilizados com sucesso, especialmente o infliximabe, que se revela mais eficaz do que as outras medicações no tratamento do lúpus pérmio.

Em lesões pequenas e/ou ulceradas, refratárias à terapia medicamentosa, pode-se realizar a excisão cirúrgica.

O Quadro 27.1 resume as principais opções terapêuticas para o tratamento da sarcoidose.

<b>Quadro 27.1</b>		<b>Opções terapêuticas na sarcoidose cutânea.</b>		
<b>Medicamento</b>	<b>Dose</b>	<b>Indicação</b>	<b>Efeitos colaterais</b>	<b>Nível de evidência</b>
Corticoide tópico de alta potência (propionato de clobetasol e de halobetasol)	Pomada ou creme a 0,05%, 2 vezes/semana, aplicada(o) diretamente ou sob oclusão	Pápulas e placas discretas e limitadas	Atrofia, estrias, telangiectasias, púrpura, erupção acneiforme (Capítulo 83). Considerar o uso de corticoide de média potência em áreas de pele mais fina	IIB*
Triancinolona intralesional	3 a 10 mg/mL a cada 3 a 4 semanas até a resolução do quadro	Pápulas, placas e nódulos discretos e limitados	Hipopigmentação e atrofia	IB
Corticoide oral (prednisona)	Inicialmente, 0,5 a 1 mg/kg/dia, com diminuição gradual para a menor dose efetiva (geralmente 10 mg/dia), e depois em dias alternados	Lesões disseminadas, desfigurantes, crônicas ou refratárias à terapia tópica; 1 <sup>+</sup> opção no lúpus pérmio e em lesões ulceradas	Distúrbios do humor, desconforto gastrointestinal, aumento do apetite, hipertensão, diabetes melito, ganho de peso, síndrome de Cushing iatrogênica, osteoporose, necrose vascular asséptica (Capítulo 83)	IIB
Cloroquina	250 a 750 mg/dia; dose máxima: 3,5 mg/kg/dia	Poupador de corticoide ou como monoterapia, especialmente no lúpus pérmio	Depósitos na córnea e retinopatia (o risco diminui se as doses forem < 3,5 mg/kg/dia e em pacientes com função renal normal); necrose hepática (em pacientes com porfiria cutânea tarda) (Capítulo 88)	IIB
Hidroxicloroquina	200 a 400 mg/dia; dose máxima: 6,5 mg/kg/dia	Mesmas da cloroquina	Mesmos que para a cloroquina; apresenta menor toxicidade ocular	IIB

			que a cloroquina (o risco de retinopatia diminui se a dose for < 6,5 mg/kg/dia em pacientes com função renal normal) (Capítulo 88)	
Metotrexato	7,5 a 25 mg/semana VO, SC ou IM; dose de manutenção a cada 2 semanas	Lesões resistentes ao corticoide ou em pacientes com contraindicação ao uso dos esteroides; especialmente útil em lesões ulcerativas	Hepatotoxicidade, pneumonite por hipersensibilidade, pancitopenia, neutropenia, imunossupressão, mucosite dose-dependente e náuseas; a suplementação de ácido fólico pode reduzir a toxicidade (Capítulo 86)	IIB
Tetraciclina	Minociclina: 200 mg/dia; tetraciclina: 1.000 mg/dia; doxiciclina: 200 mg/dia	Pode ser útil em casos selecionados	Fototoxicidade, tontura, desconforto gastrointestinal, reações de hipersensibilidade, candidíase vulvovaginal, descoloração dos dentes e deposição óssea, contraindicada para crianças < 8 anos de idade e gestantes (Capítulo 80)	IIB
Talidomida	50 a 400 mg/dia	Doença cutânea refratária, especialmente lúpus pérmio	Teratogenicidade, neuropatia periférica, sedação, náuseas, neutropenia e trombose venosa (Capítulo 86)	IIB
Infliximabe	3 a 7 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6 (3 a 10 mg/kg) e, então, a cada 6 semanas; dose e intervalo podem ser ajustados de acordo com a resposta	Lesões disseminadas, desfigurantes, crônicas ou refratárias a outras terapias	Reações alérgicas (incluindo anafilaxia), reativação da tuberculose, infecções granulomatosas, outras infecções, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos e doenças desmielinizantes (Capítulo 87)	IIB
Adalimumabe	40 mg a cada 1 a 2 semanas	Lesões disseminadas, desfigurantes, crônicas ou refratárias a outras terapias	Cefaleia, náuseas, reações no local de injeção, reativação de tuberculose, outras infecções, linfoma, tumor maligno de órgãos sólidos e doenças desmielinizantes (Capítulo 87)	III

Adaptado de Haimovic A, Sanchez M, Judson MA *et al.* (2012). VO = via oral; SC = via subcutânea; IM = via intramuscular; IV = via intravenosa. \*Nível IA: provas incluem evidências de meta-análise de ensaios clínicos

randomizados; nível IB: provas incluem evidência de, pelo menos, um ensaio clínico randomizado; nível IIA: provas incluem evidência de, pelo menos, um estudo controlado sem randomização; nível IIB: provas incluem evidência de, pelo menos, um outro tipo de estudo experimental; nível III: provas incluem evidências de estudos descritivos não experimentais, como estudos comparativos, estudos de correlação, e estudos de caso-controle; nível IV: provas incluem evidências de relatórios das comissões de especialistas ou opiniões ou experiência clínica de autoridades respeitadas, ou ambos.

---

## ► Evolução e prognóstico

É importante o acompanhamento multidisciplinar do paciente, pois a sarcoidose é uma doença sistêmica. Cerca de 80% dos casos podem envolver espontaneamente. O êxito letal ocorre em cerca de 5% dos pacientes e é causado por falência cardiorrespiratória, na maioria das vezes.

## ► Bibliografia

- Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):55-60.
- Allen RKA. Angiotensin-converting enzyme. In: *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Lung Biology in Health and Disease*, vol 73, edited by DG James. New York, Marcel Dekker, 1994, p. 529.
- Antonowich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol*. 2005 Jul;141(7):869-72.
- Bachelez H, Senet P, Cadranel J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001 Jan;137(1):69-73.
- Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):69-83.
- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003 Mar 29;361(9363):1111-8.
- Bower JS. Pulmonary evaluation of patients presenting with cutaneous manifestations of sarcoidosis. *Int J Dermatol*. 1981 Jun;20(5):385-9.
- Daldon PEC, Arruda LHF. Granulomas não infecciosos: sarcoidose. *An Bras Dermatol*. 2007;82(6):559-71.
- Green CM. Topical tacrolimus for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jul;32(4):457-8.
- Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist. Part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):699.
- Ho LP, Urban BC, Thickett DR *et al*. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1062-72.
- Mañá J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyrí J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol*. 1997 Jul;133(7):882-8.
- Schacker K, Souza Filho JJ, Amorim RM, Tarnowsky RL, Galindo CC, Vieira DSC. Caso para diagnóstico. *An Bras Dermatol*. 2002 Nov/Dez;77(6):729-32.
- Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Carmona LP, Harto A, Carrillo R, Jaén P. Lichenoid type of cutaneous sarcoidosis: great response to topical tacrolimus. *Eur J Dermatol*. 2008 Jan-Feb;18(1):89-90.

# Afecções Granulomatosas de Etiologia Não Infecciosa

*André R. Adriano, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ▶ Granuloma anular

### ▪ Conceito

Dermatose granulomatosa benigna, geralmente autolimitada e de causa desconhecida. É caracterizada exclusivamente por lesões cutâneas, quase sempre papulosas, de morfologia anular, assintomáticas ou pouco pruriginosas, com degeneração do colágeno ao centro e formação de granuloma periférico.

### ▪ Epidemiologia

É universal, com maior incidência em adultos jovens, sobretudo do sexo feminino (proporção 2:1); é uma doença relativamente infrequente.

### ▪ Etiopatogenia

Tem etiologia ainda incerta. A mais aceita seria uma reação inflamatória Th1 com resposta celular do tipo IV levando às alterações degenerativas. Outra possibilidade seria uma vasculite gerando alterações necróticas nos vasos dérmicos envolvidos, pois, de maneira inconsistente, a imunofluorescência revela depósitos de IgM e C<sub>3</sub> em disposição perivascular, e fibrinogênio na área necrobiótica. Diversos fatores são considerados desencadeantes, como trauma, picadas de insetos, irradiação ultravioleta, fototerapia com PUVA, vacinas, infecções virais (Epstein-Barr, HIV, herpes-zóster, hepatite C), tuberculose (inclusive após o teste tuberculínico). Também há

relatos divergentes de associação a doenças sistêmicas como diabetes, tireoidopatias, sarcoidose e neoplasias, sendo que nestas o quadro cutâneo tende a ser atípico e doloroso. Há relato de um caso de uma família, em que o pai com diabetes e dois filhos (um do sexo masculino e outro do feminino) apresentavam granuloma anular. Também têm sido relatados casos em irmãs e até mesmo em gêmeos univitelinos.

## ■ Clínica

As formas clínicas mais frequentes são apresentadas a seguir.

### **Forma localizada**

O aspecto mais comum é o de pápulas dispostas em anel com crescimento centrífugo. Esses anéis papulosos podem alcançar alguns centímetros de diâmetro. A coloração é a da pele ou discretamente eritematosa ou amarelada e a parte central do anel é deprimida, com aspecto normal, atrófico ou hiperpigmentado. A evolução costuma ser de meses ou anos e as lesões são assintomáticas. Em geral, na metade dos casos de granuloma anular, há uma única lesão. Comumente ocorrem no dorso das mãos, nos antebraços, cotovelos, pés e joelhos (Figuras 28.1 e 28.2). Outras localizações são a face, o tronco, o couro cabeludo e as palmas. Algumas lesões têm configuração serpiginosa. Em alguns casos, as lesões têm preferência por áreas fotoexpostas (ver item *Granuloma anular elastolítico*, adiante).



Figura 28.1 Granuloma anular, forma localizada. (Cortesia do Dr. Guillermo Loda.)

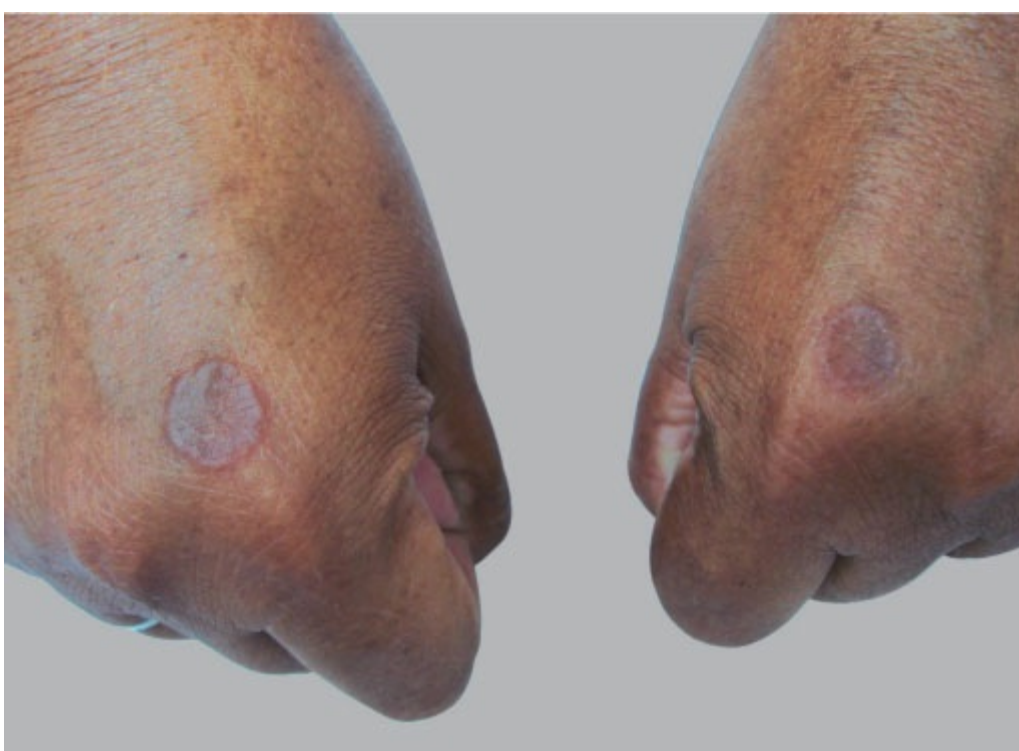


Figura 28.2 Granuloma anular, forma localizada. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

### ***Forma disseminada***

Inúmeras lesões papulonodulares, eritematosas dispersas, sobretudo nas extremidades de forma simétrica (Figura 28.3).



Figura 28.3 Granuloma anular, forma disseminada.

### ***Forma generalizada***

Forma mais rara, caracterizada por pápulas eritematosas que coalescem formando anéis. Acomete principalmente pescoço, tronco, antebraços e coxas, simetricamente (Figuras 28.4 e 28.5).



Figura 28.4 Granuloma anular, forma generalizada – membro superior.



Figura 28.5 Granuloma anular, forma generalizada – tórax.

Há autores que não diferenciam essas duas formas. As mesmas podem estar acompanhadas de prurido ou não. Há relatos de que seriam mais comuns em pacientes com AIDS e há divergência quanto a maior associação com diabetes. Tendem a ser mais resistente à terapêutica.

### ***Forma papulosa/umbilicada***

Pápulas normo ou hipocrômicas, assintomáticas especialmente no dorso das mãos de crianças, com umbilicação central pela degeneração focal do colágeno, porém sem extrusão transepidérmica do mesmo (Figura 28.6).





Figura 28.6 Granuloma anular, forma umbilicada.

### **Forma perfurante**

Representada por lesões papulosas, com pequena perfuração central, por onde há eliminação transepidérmica de colágeno necrobiótico. As lesões dispõem-se no dorso das mãos e nas extremidades. Mesmo com a realização de cortes seriados na histopatologia, nem sempre um canal transepidérmico é observado.

Alguns autores consideram as formas papulosa/umbilicada e perfurante como espectrais.

### **Forma subcutânea**

Também conhecida como *nódulo pseudorreumatoide*. Caracteriza-se por lesão nodular endurecida, móvel e assintomática, podendo ser única ou múltipla de até 4 cm de diâmetro. É recoberta por pele de aparência normal ou discretamente eritemato-amarelada. Afeta principalmente pés, pernas, glúteos, mãos e cabeça. Ocorre em crianças que não apresentam artrite reumatoide ou febre reumática, sendo rara fora da infância. Em 25% dos casos dessa forma há também lesões de granuloma anular da derme.

### **■ Histopatologia**

A histopatologia revela, nas formas intersticiais (70% dos casos), histiócitos epitelioides entre os feixes de colágeno separados pelo depósito de mucina e linfócitos em torno dos vasos da

derme superficial e profunda. Já no padrão mais característico observa-se uma área central necrobiótica com muita mucina, envolta por um granuloma de células epitelioides com disposição em paliçada e fibroblastos; às vezes, células gigantes são encontradas. A epiderme é normal exceto na forma umbilicada e perfurante. Caracteristicamente, a lesão biopsiada pode envolver espontaneamente em 2 a 4 semanas por mecanismo desconhecido.

Na histopatologia da forma subcutânea observam-se áreas de necrobiose com granulomas em paliçada envolvendo o septo do tecido subcutâneo. A área central da necrobiose contém aumento da quantidade de mucina, poeira nuclear de neutrófilos e colágeno degenerado. Na ausência de mucina e na presença de fibrina, é importante o diagnóstico diferencial com o nódulo reumatoide. Um halo periférico de histiócitos dispostos em paliçada está presente.

## ▪ **Diagnóstico**

É feito pelo aspecto clínico e confirmado pela histopatologia. O diagnóstico diferencial deve ser feito de acordo com a forma clínica entre líquen plano anular, eritema elevado diutino, necrobiose lipoídica, hanseníase tuberculoide, sífilis, sarcoidose, molusco contagioso, líquen nítido e outros.

## ▪ **Tratamento**

Por tratar-se de doença benigna e autolimitada, deve-se tranquilizar o paciente e realizar, eventualmente, apenas o acompanhamento clínico nas formas localizadas. Quando por motivos cosméticos e/ou sintomáticos, o tratamento pode ser feito preferentemente com aplicação intralesional de corticoide ou pomada de corticoide, sob oclusão nas bordas elevadas; a crioterapia tem sua indicação, tacrolimo, pimecrolimo e imiquimode também são apontados como opções terapêuticas. Múltiplas puncturas com agulha podem, assim como a biopsia, levar à típica involução das lesões. A cloroquina tem sido útil nos casos de inúmeras lesões em áreas de exposição solar. Isotretinoína oral na dose de 1 mg/kg/dia parece ser uma boa indicação nos casos disseminados, com resposta a partir de 4 semanas. Outras alternativas seriam dapsona, ácido aminolevulínico (terapia fotodinâmica), antimaláricos, pentoxifilina, ciclosporina, nicotinamida e fototerapia com PUVA. Algumas publicações têm demonstrado eficácia dos antagonistas do TNF- $\alpha$  na resolução das lesões quando empregado na forma disseminada da doença, em especial o adalimumabe subcutâneo com dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg a cada 2 semanas; a resposta terapêutica já se fez notar com 2 a 3 semanas.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Mais da metade dos casos evolui assintomaticamente, com regressão espontânea em até 2 anos, podendo apresentar recorrência. Os casos generalizados têm evolução mais lenta (3 a 4 anos). A simples biopsia pode provocar regressão das lesões, o que, aliás, é característico.

## ▶ **Granuloma anular elastolítico (granuloma actínico)**

# de O'Brien)

## ▪ Conceito

É uma entidade infrequente e de patogênese desconhecida. Tem-se postulado que a radiação ultravioleta, o calor e outros fatores desconhecidos podem tornar as fibras elásticas antigênicas, acelerando uma reação imune celular.

## ▪ Clínica

É doença incomum que ocorre nas áreas fotoexpostas, sobretudo na face de adultos com pele clara, predominando no sexo feminino na 3<sup>a</sup> décadas de vida. O início é insidioso, em forma de pápula eventualmente eritematosa, isolada ou agrupada com outras, confluindo e formando placa, para, por fim, ganharem uma disposição anular, por vezes incompleta ou formando arranjos policíclicos. O centro da lesão tende a ser atrófico e hipopigmentado (Figura 28.7). Ocorre involução espontânea após meses.



Figura 28.7 Granuloma anular elastolítico.

## ▪ Histopatologia

A histopatologia da borda revela, fundamentalmente, um infiltrado dérmico granulomatoso sem paliçada, constituído por histiócitos, linfócitos e células gigantes multinucleadas que fagocitam material elastótico (elastofagocitose); não há depósitos de mucina. No centro da lesão, com pele de aspecto normal ou atrófico, praticamente não se observa material elastótico, ao contrário da periferia. O ideal é fazer a biopsia, pegando centro e borda. Alguns autores o consideram um granuloma anular em pele degenerada pelo sol e que o material elastótico dentro dos gigantócitos não tem especificidade.

## ▪ **Diagnóstico**

É feito pelo aspecto clínico e confirmado pela histopatologia. O diagnóstico diferencial deve ser feito com granuloma anular, líquen plano anular, sífilis e sarcoidose.

## ▪ **Tratamento**

Consiste em evitar exposição solar e uso de fotoprotetores. Além da acitretina na dose de 25 mg/dia e da isotretinoína, vários outros tratamentos têm sido utilizados, com resultados variados. Destacam-se aqui os seguintes: cloroquina, hidroxicloroquina, esteroides tópicos, intralesional e sistêmico, PUVA-terapia, ciclosporina, crioterapia, metotrexato, exérese das lesões solitárias e dapsona 50 mg/dia. A terapia oral com dapsona tem sido relatada como bastante efetiva. Seu mecanismo de ação provavelmente inibe a resposta inflamatória, como igualmente é sugerido no granuloma anular. É possível observar que a combinação de métodos otimiza a resposta terapêutica, ainda que em alguns casos a terapia sistêmica se faça necessária.

## ▶ **Necrobiose lipoídica**

### ▪ **Conceito**

Doença crônica com lesões cutâneas exclusivas, de morfologia muito peculiar, associada a elevada frequência ao diabetes e, possivelmente, ocasionada por vasculite por imunocomplexos.

### ▪ **Epidemiologia**

Doença relativamente rara no caucasiano e raríssima no negro e oriental. Surge quase sempre entre 30 e 40 anos de idade, mais comumente no sexo feminino (3:1).

### ▪ **Etiopatogenia**

É de causa desconhecida; é possível que o elemento básico seja uma microangiopatia, talvez por imunocomplexos; há IgM e C<sub>3</sub> na parede de pequenos vasos e fibrinogênio na área de necrobiose. Também se acredita na possibilidade de o aumento na agregação plaquetária atuar como desencadeante das alterações vasculares. Cerca de 65% dos casos estão relacionados com o diabetes, sobretudo o tipo 1; pode preceder, suceder ou aparecer concomitantemente ao diabetes. Há estudos que referem que os casos de não diabetes apresentam teste de tolerância oral à glicose alterado. Um fato perturbador é que não há melhora da lesão dermatológica quando se alcança o controle glicêmico do diabetes. Há relatos de que os pacientes diabéticos com necrobiose lipoídica (NL) têm maior chance de desenvolverem complicações pelo próprio diabetes. Embora muito comumente os pacientes com NL apresentem diabetes, apenas 0,3% dos pacientes com diabetes tem NL.

### ▪ **Clínica**

As lesões dermatológicas situam-se, em 90% dos casos, nos dois terços inferiores das pernas

(face anterior); raramente ocorrem no tronco, nos membros superiores, na face e no couro cabeludo; em geral, há bilateralidade. Elas são, inicialmente, pápulas eritematosas de crescimento lento e centrífugo, que se tornam placas (uma ou poucas), tendendo a confluir. Apresentam bordas eritematovioláceas discretamente elevadas e o centro deprimido e, às vezes, mesmo com atrofia, por meio da qual se podem perceber telangiectasias. A cor da lesão é quase sempre violácea, com discreta tendência ao amarelo-cera na parte central (Figuras 28.8 a 28.10). Pode ocorrer ulceração espontânea ou traumática, com cicatrização muito lenta. Algumas placas podem alcançar grandes dimensões e, caracteristicamente, apresentam hipoidrose, hipoestesia ou anestesia e alopecia. O chamado *granuloma disciforme de Miescher* nada mais é do que a própria NL em pacientes não diabéticos. As lesões, na maioria das vezes, são assintomáticas. O surgimento de carcinoma espinocelular é relatado como complicação rara.

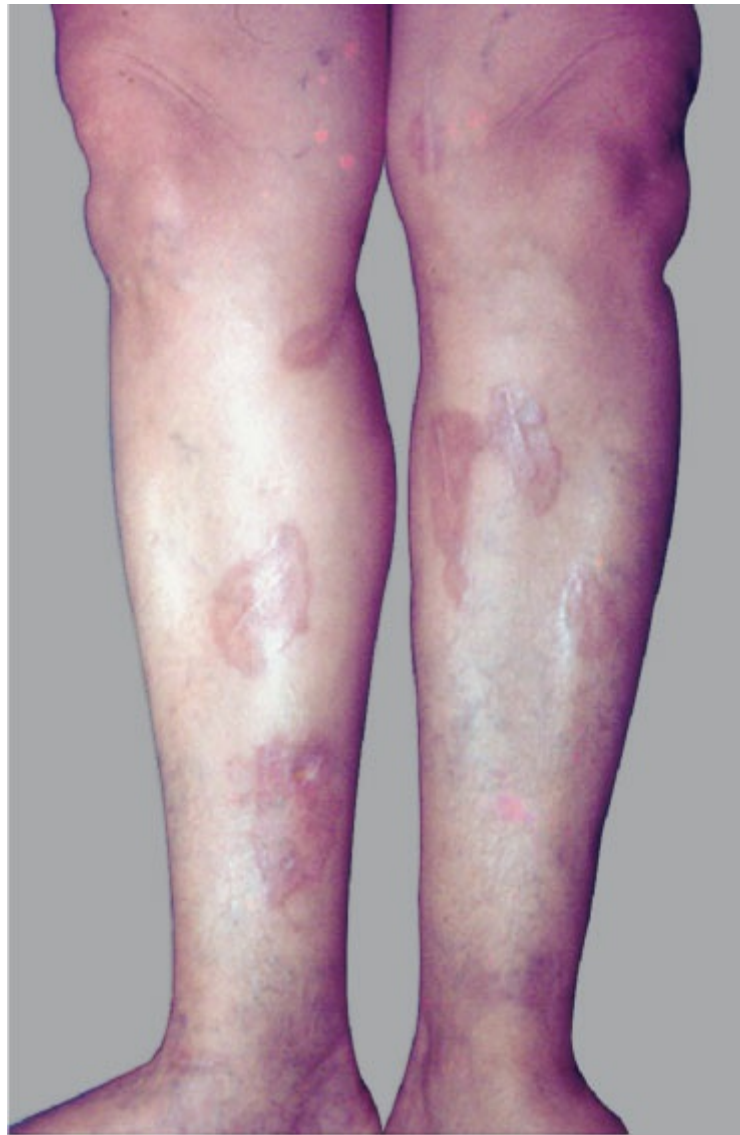


Figura 28.8 Necrobiose lipóidica – localização característica.



Figura 28.9 Necrobiose lipóidica com as nítidas telangiectasias no centro da lesão e sua tonalidade amarelada característica.



Figura 28.10 Necrobiose lipóidica.

## ■ **Histopatologia**

O quadro histopatológico, com ou sem diabetes, é praticamente o mesmo do granuloma anular,

porém com a localização do infiltrado granulomatoso sendo mais profunda e horizontalizada; há pequenas diferenças quantitativas. Assim, nessa doença há mais depósito de lipídio extracelular e menos de mucina do que no granuloma anular; as diferenças histopatológicas entre as formas diabéticas e não diabéticas também são apenas quantitativas, sendo o espessamento das paredes dos capilares mais pronunciado nos casos com diabetes. Há alternâncias de colágeno necrobiótico com infiltrado de células inflamatórias (histiócitos, linfócitos e células gigantes multinucleadas). A epiderme encontra-se normal ou levemente atrófica.

## ▪ Diagnóstico

É feito pelo aspecto morfológico muito peculiar e pela localização, sendo complementado pelo exame histopatológico. O diagnóstico diferencial é feito com granuloma anular, sarcoidose, xantogranuloma necrobiótico, dermatia diabética e dermatite por estase, paniculites, hanseníase, sífilis, esclerodermia, líquen escleroso, entre outras. Deve-se fazer investigação para diabetes.

## ▪ Tratamento

Está reduzido, na prática, à corticoterapia intralesional ou sob oclusão nas bordas das lesões. Um curso curto de corticoide sistêmico pode melhorar a fase inflamatória da NL, mas é preciso estar atento às alterações glicêmicas. Nas lesões não ulceradas pode-se fazer uso, também, de tacrolimo 0,1%. Há séries de casos em que o uso de antiagregantes plaquetários, ácido acetilsalicílico 80 mg e dipiridamol 75 mg, ambos 3 vezes/dia, teve boa resposta. Outras substâncias também são citadas no tratamento como estanozolol, nicotinamida, ciclosporina, hidroxicloroquina, talidomida e etarnecepte. Outra opção terapêutica é a PUVA-terapia tópica. Nas lesões ulceradas podem-se utilizar curativos à base de colágeno bovino ou peróxido de benzoíla. Cirurgia é referida, mas pode haver reincidência da lesão na cicatriz. Foi descrito que o transplante de pâncreas promove melhora das lesões de NL em poucas semanas, na maioria das vezes.

## ▪ Evolução e prognóstico

Curso crônico, raros casos têm regressão espontânea.

## ▶ Nódulo reumatoide

Os nódulos reumatoides são firmes, subcutâneos, de vários tamanhos, localizados, em geral, em disposição periarticular, principalmente nas áreas propensas a traumas repetidos, como cotovelos. A histopatologia é praticamente idêntica à do granuloma anular, apenas com localização hipodérmica e/ou da derme profunda e de maior dimensão. Na artrite reumatoide, 20% dos pacientes apresentam os nódulos, ocorrendo sobretudo no adulto, enquanto, na febre reumática, predominam na criança.

# ▶ **Dermatite granulomatosa intersticial e dermatite granulomatosa e neutrofílica em paliçada**

## ▪ **Conceito**

Os pacientes com artrite reumatoide e outras doenças autoimunes podem apresentar dois padrões de dermatite granulomatosa: a *dermatite granulomatosa intersticial* (DGI) *com artrite* e a *dermatite granulomatosa e neutrofílica em paliçada* (DGNP).

## ▪ **Etiopatogenia**

A patogênese das duas é semelhante. Acredita-se que a doença sistêmica de base leve ao depósito de imunocomplexos nos vasos sanguíneos e à degeneração local do colágeno. Por fim, ocorre uma reação imune com infiltrado linfo-histiocitário em paliçada.

## ▪ **Clínica**

A DGI com artrite (também chamada de DGI com placas e artrite) apresenta placas anulares ou cordões lineares (o patognomônico “sinal da corda”), acometendo tronco, face interna das coxas e braços e nádegas. Ocorre mais em mulheres com artrite reumatoide, sendo frequente a associação com tireoidite autoimune.

A DGNP (também chamada de *pápulas reumatoides* ou *granuloma de Churg-Strauss*) apresenta pápulas eritematosas ou cor da pele nas superfícies extensoras, de forma simétrica. Pode cursar com umbilicação central e perfuração. Ocorre nos pacientes com artrite reumatoide, lúpus sistêmico ou vasculite sistêmica (granulomatose de Wegener).

## ▪ **Histopatologia**

Ambas apresentam degeneração do colágeno envolto por histiócitos em paliçada e infiltrado de neutrófilos, acometendo sobretudo a derme reticular. Porém, na DIG essa degeneração é menor e não há vasculite. Já na DGNP observa-se vasculite mesmo quando ainda no quadro inicial ocorra apenas infiltrado intersticial sem a formação dos granulomas.

## ▪ **Diagnóstico**

Clínico e histopatológico. O diferencial deve ser realizado com granuloma anular, necrobiose lipoídica, nódulo reumatoide, reação granulomatosa intersticial a fármaco.

## ▪ **Tratamento**

Geralmente, com o tratamento da doença de base as lesões tendem a desaparecer. Involução espontânea pode ocorrer em meses ou requerer corticoide tópico de alta potência ou mesmo sistêmico; também há casos que melhoraram após o uso de hidroxiquina e dapsona, porém, pode não responder à terapêutica.



## ▶ **Reação granulomatosa intersticial a fármaco**

### ▪ **Conceito e clínica**

A *reação granulomatosa intersticial a fármaco* é um padrão incomum de reação inflamatória da pele, caracterizado por placas eritematovioláceas, anulares, que ocorrem sobre as superfícies internas das pernas e coxas e em zonas intertriginosas.

### ▪ **Etiopatogenia**

As lesões geralmente são causadas pela ingestão prolongada de medicamentos, embora o tempo de aparecimento varie de 4 semanas a 25 anos (média de 5 anos) após o início de uso dos mesmos.

Os medicamentos implicados na etiologia são particularmente os bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, agentes hipolipemiantes, anti-histamínicos, diuréticos, anticonvulsivantes, ganciclovir, antidepressivos, anti-inflamatórios não esteroidais e ervas medicinais. Também existem relatos dos anti-TNF- $\alpha$  como causa.

### ▪ **Histopatologia**

Na histopatologia observam-se infiltrado intersticial linfocitário atípico, dermatite de interface vacuolar, eosinófilos, quantidade variável de deposição de mucina e ausência característica de neutrófilos, de necrobiose do colágeno e de vasculite. O diagnóstico se faz com a história clínica e a confirmação se dá pela histopatologia.

### ▪ **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial é feito com a DGI com artrite, granuloma anular intersticial, DGNP e erupções induzidas pelo metotrexato.

### ▪ **Tratamento**

A condição é tratada mediante a identificação e descontinuação do fármaco causador com tendência à melhoria entre 1 e 40 semanas (média de 8 semanas) após o desuso.

## ▶ **Granuloma de corpo estranho**

### ▪ **Conceito e clínica**

São lesões papulares, nodulares ou placas infiltradas eritemato-acastanhadas que podem ocorrer em qualquer localização, em virtude da presença de material estranho ao organismo.

### ▪ **Etiopatogenia**

Podem originar-se em áreas traumatizadas com ou sem ulceração, nas quais penetra a substância estranha, em geral sob a forma de grânulos, ou pode ser inalada causando não somente lesões

granulomatosas e fibrose pulmonar, mas também outras lesões sistêmicas. Depois de uma fase inflamatória, aparece a lesão granulomatosa tórpida, que permanece na área comprometida, podendo, entretanto, ter lesões satélites menores. Entre os agentes etiológicos, destacam-se: sílica, berílio, talco, vaselina, cera, pigmento de tatuagens (Figura 28.11), asfalto decorrente de acidentes, fios de sutura, óleos de silicone e outros. De outra feita, a substância estranha é decorrente de lipídios e queratina (ruptura de cistos); esta é a reação granulomatosa tipo corpo estranho mais frequente que ocorre no nosso organismo – Capítulo 54, item *Cisto epidermoide (cisto infundibular, epidérmico e de inclusão)*.



Figura 28.11 Reação granulomatosa tipo sarcoídica ao pigmento vermelho (mercúrio).

É digno de nota o aumento do número de pacientes com reações a produtos injetáveis que visam ao embelezamento, em especial silicone (Figuras 28.12 e 28.13). É importante ressaltar que, nesses casos, o produto pode migrar e a reação, ocorrer próximo ou, mesmo, a distância do local da injeção. Ocorre com frequência nos membros inferiores pela aplicação de substâncias que visam engrossar coxas/panturrilhas ou aumentar glúteos, lembrando quadro infeccioso de celulite. Tem-se observado um número crescente dessas reações em braços de jovens do sexo masculino, que visavam ao aumento de volume.



Figura 28.12 Reação granulomatosa tipo corpo estranho a injeções de silicone – coxas.



Figura 28.13 Reação granulomatosa tipo corpo estranho a injeções de silicone – nádegas.

## ■ Histologia

Na histopatologia observam-se granuloma com células epitelioides, linfócitos e células gigantes de corpo estranho envolvendo o corpo estranho. Este pode ser identificado com colorações de H-E, porém pode ser necessário o uso de outras colorações (Figuras 28.14 e 6.1).

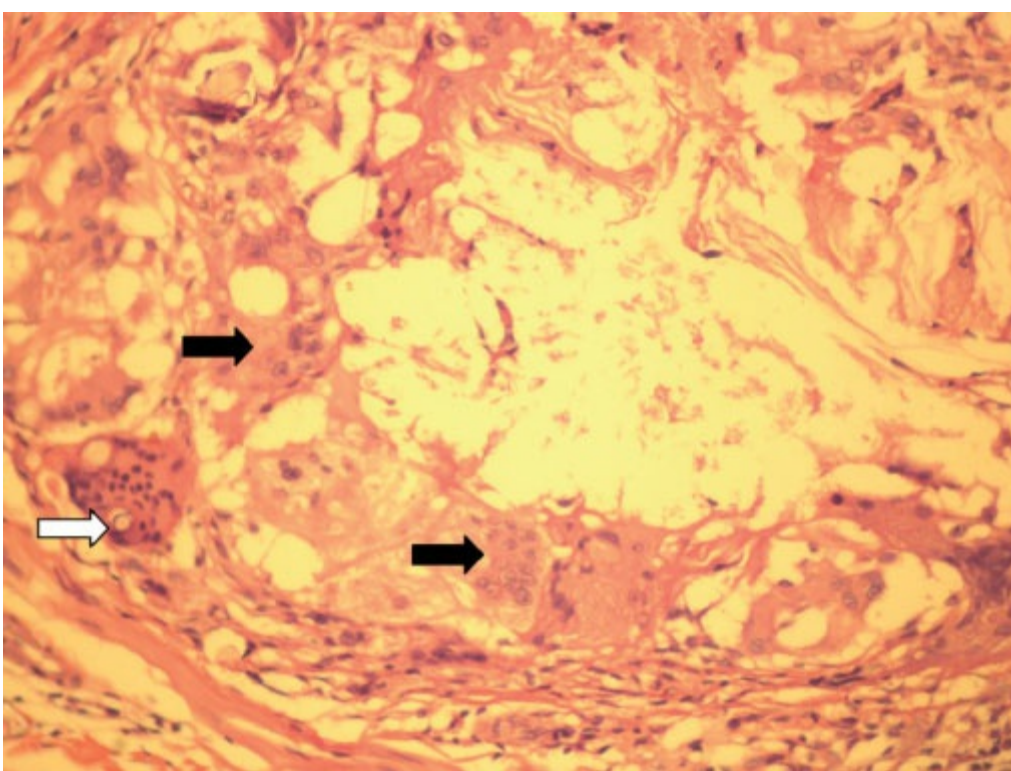


Figura 28.14 Granuloma de corpo estranho. Setas pretas = células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho; seta branca = material no citoplasma destas células; neste caso trata-se de cisto infundibular com ruptura de sua cápsula. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

## ▪ Tratamento

A terapêutica de eleição é a remoção cirúrgica. Na impossibilidade desta, deve-se utilizar, dependendo da gravidade, anti-inflamatório, corticoterapia sistêmica, alopurinol e até mesmo antibióticos (ver definição de *granuloma* no Capítulo 6 e o item *Tatuagem* no Capítulo 12).

## ► Bibliografia

### Granuloma anular

Bergman R, Pam Z, Lichtig C, Reiter I, Friedman-Birnbaum R. Localized granuloma annulare: histopathological and direct immunofluorescence study of early lesions, and the adjacent normal-looking skin of actively spreading lesions. *Am J Dermatopathol*. 1993 Dec;15(6):544-8.

Cho E, Cho SH, Lee JD. Unusual presentations of papular umbilicated granuloma annulare. *J Dermatol*. 2011 Apr;38(4):402-4.

Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jan;20(1):39-47.

Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jan;20(1):28-39.

Dornelles SI, Poziomczyk CS, Boff A, Köche B, Dornelles M de A, Richter GK. Granuloma anular perforante generalizado. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar-Apr;86(2):327-31.

Evans MJ, Blessing K, Gray ES. Pseudorheumatoid nodule (deep granuloma annulare) of childhood: clinicopathologic features of twenty patients. *Pediatr Dermatol*. 1994 Mar;11(1):6-9.

- Knoell KA. Efficacy of adalimumab in the treatment of generalized granuloma annulare in monozygotic twins carrying the 8.1 ancestral haplotype. *Arch Dermatol*. 2009 May;145(5):610-1.
- Lucky AW, Prose NS, Bove K, White WL, Jorizzo JL. Papular umbilicated granuloma annulare. A report of four pediatric cases. *Arch Dermatol*. 1992 Oct;128(10):1375-8.
- Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol*. 1996 Jan;27(1):50-6.
- Muhlbauer JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 1980 Sep;3(3):217-30.
- Oddone VR, Caballero AA. Lesiones papulosas umbilicadas en las extremidades. *Piel*. 2010;25(5):270-2.
- Pasmatzis E, Georgiou S, Monastirli A, Tsambaos D. Temporary remission of disseminated granuloma annulare under oral isotretinoin therapy. *Int J Dermatol*. 2005 Feb;44(2):169-71.
- Peñas PF, Jones-Caballero M, Fraga J, Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1997 May;36(5):340-8.
- Salomon RJ, Gardepe SF, Woodley DT. Deep granuloma annulare in adults. *Int J Dermatol*. 1986 Mar;25(2):109-12.
- Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare: response to adalimumab. *Int J Dermatol*. 2010 Apr;49(4):457-60.

### **Granuloma anular elastolítico (granuloma actínico de O'Brien)**

- Can B, M Kavala, Türkoğlu Z, Zindance I. Successful treatment of annular elastolytic giant cell granuloma with hydroxychloroquine. *Int J Dermatol* 2013;52(4):466-70.
- Ramavel RC, Grant JW. O'Brien's actinic granuloma: response to isotretinoin. *J R Soc Med*. 1995 Sep;88(9):528-9.
- Stefanaki C, Panagiotopoulos A, Kostakis P. Actinic granuloma successfully treated with acitretin. *Int J Dermatol*. 2005 Feb;44(2):163-6.

### **Necrobiose lipóidica**

- De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R, Neumann HA. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):743-7.
- Kota SK, Jammula S, Kota SK, Meher LK, Modi KD. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jul;16(4):614-20.
- Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Nov;25(5 Pt 1):735-48.
- Minelli L, Nonino AB, Salmazo JC, Neme L, Marcondes M. Diabetes mellitus e afecções cutâneas. *An Bras Dermatol*. 2003 Nov/Dez;78(6):735-47.
- Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiose lipoidica diabetorum, a clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol*. 1966 Mar;93(3):272-81.
- Silva MCA, Romagna ES, Weber MB. Necrobiose lipóidica diabetorum: relato de caso. *Revista da AMRIGS*. 2008 Abr/Jun;52(2):130-2.
- Souza AD, El-Azhary RA, Gibson LE. Does pancreas transplant in diabetic patients affect the evolution of necrobiosis lipoidica? *Int J Dermatol*. 2009 Sep;48(9):964-70.

### **Dermatite granulomatosa intersticial e dermatite granulomatosa e neutrofílica em paliçada**

- Ackerman AB, White WL, Guo Y. Granuloma annulare, interstitial types: interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. In: Ackerman AB, Troy JL, editors. *Differential Diagnosis in Dermatopathology IV*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. p. 34-7.
- Altaykan A, Erkin G, Boztepe G, Gököz A. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *Hum Pathol*. 2004 Jul;35(7):892-4.
- Antunes J, Pacheco D, Travassos AR, Soares-Almeida LM, Filipe P, Sacramento-Marques M. Autoimmune thyroiditis presenting as interstitial granulomatous dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012 Sep-Oct;87(5):748-51.
- Chen DL, Chong AH, Green J, Orchard D, Williams R, Clemens L. A novel case of polyfibromatosis and interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2 Suppl):S32-7.
- Hernández N, Peñate Y, Borrego L. Generalized erythematous-violaceous plaques in a patient with a history of dyslipidemia. Interstitial granulomatous drug reaction (IGDR). *Int J Dermatol*. 2013 Apr;52(4):393-4.
- Lee HW, Yun WJ, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Interstitial granulomatous drug reaction caused by Chinese herbal medication. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Apr;52(4):712-3.
- Magro CM, Crowson AN, Shapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol*. 1998 Feb;25(2):72-8.
- Martorell-Calatayud A, Balmer N, Cardenas Cardona LF, Teague D. Interstitial granulomatous drug reaction to adalimumab. *Am J Dermatopathol*. 2010 Jun;32(4):408-9.
- Peroni A, Colato C, Schena D, Gisondi P, Girolomoni G. Interstitial granulomatous dermatitis: a distinct entity with characteristic histological and clinical pattern. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):775-83.
- Perrin C, Lacour JP, Castanet J, Michiels JF. Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol*. 2001 Aug;23(4):295-8.
- Regula CG, Hennessy J, Clarke LE *et al*. Interstitial granulomatous drug reaction to anakinra. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59:25-7.
- Romiti R, Valente NYS. Dermatite intersticial granulomatosa com artrite. Variante do granuloma anular? *An Bras Dermatol*. 1999;74:149-52.

# Parte 11 ■ Distúrbios do Tecido Conjuntivo Dérmico

- 29 ■ Dermatoses Atróficas e Escleróticas, 314
- 30 ■ Queloides e Cicatrizes Hipertróficas, 322
- 31 ■ Dermatoses Perfurantes, 328

## Dermatoses Atróficas e Escleróticas

*Larissa Hanauer, Mônica M. Azulay e David R. Azulay*

Ao longo deste livro, as condições atróficas e escleróticas são abordadas em diferentes capítulos, dependendo de sua etiologia (genodermatoses, autoimunes e outros). Neste capítulo, são estudadas aquelas que não puderam ser adequadamente enquadradas em outros grupos.

### ▶ Anetodermias

As anetodermias, também denominadas *atrofias maculosas*, caracterizam-se por lesões atróficas, em geral, ovais ou arredondadas, decorrentes da destruição do tecido elástico dérmico (Figura 29.1). Podem ser classificadas em três grupos: hereditárias, primárias e secundárias.



Figura 29.1 Anetodermia – pós-tratamento de sífilis.



A *atrofia maculosa hereditária* (Zamith e Cardoso) caracteriza-se por apresentar manchas apergaminhadas de tonalidade madrepérola, com localização preferencial no tronco e nos membros superiores.

As *anetodermias primárias* ou *idiopáticas* caracterizam-se por lesões atróficas, hipocrômicas, cuja pele se torna, em geral, apergaminhada e elevada (herniforme), o que possibilita a penetração de um dedo, tal como o que se observa em uma verdadeira hérnia. Não apresentam fenômenos gerais e vão surgindo, gradualmente, em semanas ou meses. Localizam-se no tronco e nos membros superiores. Ocorrem mais comumente em mulheres jovens. Estão associadas a doenças autoimunes como síndrome do anticorpo antifosfolípido, lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto e doença de Graves, entre outras. Classicamente, há três formas clínicas; esta divisão tem apenas valor histórico, pois, na prática, muitas vezes ocorre superposição:

- anetodermia de Schweninger-Buzzi: caracterizada por ausência total de eritema prévio
- anetodermia de Jadassohn: caracterizada por eritema prévio
- anetodermia de Pellizzari: caracterizada por lesões urticariformes prévias, acompanhadas de prurido.

As anetodermias secundárias ocorrem em pacientes com processos inflamatórios cutâneos anteriores como lúpus, sífilis, hanseníase, tuberculose, varicela, borreliose, uso de penicilamina, pilomatricoma, mastocitose, linfomas de células B e outros. As lesões de anetodermia não ocorrem necessariamente no mesmo local das manifestações cutâneas da doença associada. O diagnóstico é essencialmente clínico e pode ser confirmado pelo exame histopatológico. É necessário o uso de colorações especiais para identificar a destruição das fibras elásticas (orceína, Verhoeff-van Gieson); a biopsia deve abranger a pele sadia contígua, pois assim promove um padrão de comparação da quantidade e do aspecto morfológico das fibras elásticas entre ambas. Estas habitualmente se encontram fragmentadas, com encurtamento e ocasionalmente completamente ausentes.

## ► **Atrofodermia de Pasini e Pierini**

Afecção assintomática, caracterizada por placas ovais ou arredondadas; pode haver uma única placa ou várias, situadas em geral no tronco, medindo alguns centímetros de diâmetro, caracterizadas por início discretamente eritematoso, porém com intensa atrofia dérmica. Nessa fase, as lesões são bem delimitadas, deprimidas e hiperpigmentadas, podendo ser confluentes ou manterem-se isoladas (Figura 29.2). Em alguns casos, a atrofia vai à hipoderme e, até mesmo, ao músculo. Distingue-se da esclerodermia em placa pela ausência de esclerose e pela normalidade da cronaxia, em sensória, o que sugere a preservação do sistema nervoso autônomo, que pese a opinião de alguns autores que a consideram variante de esclerodermia. É classificada como uma variante de esclerodermia localizada (morfeia) (Capítulo 62, item *Esclerodermia*).



Figura 29.2 Atrofodermia de Pasini e Pierini. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

## ► Líquen escleroso (líquen escleroatrófico)

Caracteriza-se por pequenas pápulas hipoacrômicas, em geral brilhantes, nacaradas, às vezes com espículas córneas (o que confere aspereza às lesões), confluentes, discretamente endurecidas, mas com evolução, em geral, para a atrofia. Como tal fato nem sempre ocorre, alguns autores preferem denominá-lo líquen escleroso. Ocasionalmente, há uma discreta descamação, e, em muitos casos, sobretudo quando localizado na genitália, ocorre prurido intenso.

Trata-se de uma doença cuja etiologia não foi estabelecida, porém parece ser multifatorial. Os estudos mais recentes apontam para o envolvimento de fatores genéticos (descrita associação com HLA B40, B44 e AW31), autoimunes e alterações do metabolismo androgênico periférico.

É dez vezes mais comum em mulheres, e sua localização preferencial é a genitália externa e a região anal (Figura 29.3). No homem, a localização mais frequente é a glândula (Figura 29.4). Especialmente na genitália feminina pode haver intenso prurido, atrofia e atresia vulvar; após muitos anos, raramente evolui para carcinoma espinocelular.



Figura 29.3 Líquen escleroso genital. (Cortesia da Dra. Lúcia Azevedo.)



Figura 29.4 Líquen escleroso genital.

Para a maioria dos autores, a *craurose vulvar* e a *balanite xerótica obliterante* nada mais são do que o líquen escleroatrófico nas respectivas regiões, porém de apresentação mais intensa, inclusive com estenose de uretra e atresia orifical (Figura 56.16). Outras localizações frequentes

são pescoço, regiões claviculares, interescapular, peitoral e periumbilical.

A forma extragenital da doença ocorre em 15 a 20% dos pacientes acometidos, sendo exclusivamente extragenital em 2,5% dos casos. É mais usual na idade adulta, porém não é tão rara na infância, e pode desaparecer na puberdade. Têm sido registrados alguns casos, em crianças, simulando vitiligo vulvar e anal. Lesões de mucosa oral são raras. Pacientes com lesões mucosas devem ser examinados periodicamente, para que seja detectada qualquer transformação neoplásica. Existe associação à esclerodermia. Lesões bolhosas são raras, ocorrendo principalmente em pacientes que tenham acometimento extragenital. As bolhas surgem sobre as placas, são subepidérmicas e, geralmente, de conteúdo hemorrágico (Figura 29.5).



Figura 29.5 Líquen escleroso extragenital. Observe a incomum presença de bolha hemorrágica. (Cortesia da Dra. Camila Caberlon.)

Não é infrequente a associação a algumas formas de esclerodermia, o que torna possível que alguns autores considerarem-no uma forma de esclerodermia localizada (Capítulo 62, item *Esclerodermia*).

A histopatologia é típica, *patognomônica*, e caracteriza-se por hiperqueratose com espículas córneas, atrofia da camada de Malpighi e vacuolização da camada basal. Na derme papilar ocorre homogeneização das fibras colágenas com edema pronunciado e, logo abaixo deste um infiltrado em faixa, mononuclear, com predominância de linfócitos.

Nas lesões extragenitais localizadas, o tratamento se faz com corticoide tópico quando há prurido ou prejuízo estético, visto que não há risco aumentado de malignização dessas lesões. Na forma extragenital extensa, retinoides sistêmicos e fototerapia podem ser empregados. Certos casos de localização vulvar na infância são muito semelhantes ao vitiligo e podem envolver

espontaneamente.

No adulto, as lesões de genitália apresentam boa resposta ao clobetasol a 0,05%, 2 vezes/dia, sendo considerado tratamento de 1<sup>+</sup> mês, em dias intercalados no 2<sup>+</sup>, sendo utilizado posteriormente para alívio dos sintomas apenas se necessário. Testosterona a 2% como creme, 2 vezes/dia, constitui outra opção, porém menos efetiva do que corticoide ultrapotente e com risco de virilização quando utilizada por período prolongado. Recentemente, imunomoduladores tópicos, como tacrolimo, têm sido usados com bons resultados.

## ► **Acrodermatite crônica atrofante (doença de Pick-Herxheimer)**

Caracteriza-se pelos seguintes aspectos: (1) localização – face extensora das extremidades, sobretudo ao nível das articulações; (2) fase inicial inflamatória – lesões eritematoinfiltradas, às vezes até mesmo nodulares; (3) fase atrófica final – derme e hipoderme são destruídas, de modo que a epiderme, também atrófica, deixa ver o desenho dos vasos. Há, ainda, atrofia dos folículos pilossebáceos. Ocasionalmente, encontram-se nódulos justarticulares e úlceras de difícil cicatrização. É doença rara no Brasil e relativamente frequente na Europa Central. Atinge com mais frequência mulheres na 5<sup>+</sup> década de vida.

O agente etiológico é um espiroqueta do gênero *Borrelia*, em especial da espécie *afzelii*, inoculada pela picada de carrapato. A penicilina, na fase inicial da doença, é eficaz. Nos EUA predomina a espécie *burgdorferi*, que é o agente etiológico da *doença de Lyme*; dependendo do ponto de vista, este processo pode ser entendido como entidade autônoma ou como o estágio final da doença de Lyme já que também é possível encontrar este tipo de apresentação nela (Capítulo 47, item *Doença de Lyme*).

## ► **Poiquilodermia**

Representa mais uma expressão cutânea do que uma entidade nosológica. É caracterizada por grandes áreas reticulares com associação de discromia (hipo e/ou hiperpigmentação), atrofia e telangiectasias. Embora possa haver certos casos “idiopáticos” que permaneçam indefinidamente como tais, o que na realidade se observa é que essa expressão cutânea faz parte de inúmeras doenças (genodermatoses, doenças autoimunes, radiodermite, linfomas, doenças metabólicas e outras – Figura 29.6) ou consequência de uso exagerado de corticoide tópico (Figura 83.2).



Figura 29.6 Poiquilodermia – paciente com porfiria.

## ▶ **Estrias atróficas**

### ■ **Conceito**

As estrias caracterizam-se clinicamente pela morfologia em geral linear, aspecto atrófico e superfície por vezes discretamente enrugada, com pequenas rugas transversais ao seu maior eixo que desaparecem à tração. Inicialmente são eritematosas, ou mesmo violáceas. Nessa fase, podem ser discretamente elevadas em função do edema gerado pelo processo inflamatório, o que justificaria uma esporádica queixa de prurido. Após meses, adquirem uma tonalidade branco-nacarada, tendendo a desaparecer após alguns anos.

### ■ **Epidemiologia**

A frequência extremamente elevada, sobretudo no sexo feminino, dá margem ao questionamento se, de fato, devem ser consideradas como anormais; no entanto, problemas de ordem estética e/ou psicológica muitas vezes resultantes justificam a busca de tratamentos mais eficazes. Caracteristicamente, surgem a partir da adolescência ou durante a gravidez. Não ocorrem em condições normais em pessoas acima de 45 anos, nem são esperadas em pré-púberes. Sua maior prevalência ocorre na faixa etária dos 14 aos 20 anos (55 a 70% das mulheres e 15 a 20% dos homens), ou seja, são cerca de 4 a 6 vezes mais frequentes no sexo feminino do que no masculino, no qual também são mais discretas.

### ■ **Etiopatogenia**

Embora haja concordância quanto aos fatores desencadeantes das estrias, fica difícil avaliá-los

experimentalmente em função da impossibilidade de reproduzir lesões idênticas em animais, bem como de quantificá-los isoladamente. É, portanto, um conjunto de fatores que leva os pacientes que apresentam predisposição individual e/ou genética a manifestá-las.

As principais doenças, ou estados fisiológicos, associadas a uma maior incidência de estria são descritas adiante.

Os fatores desencadeantes podem ser classificados em três grupos: fatores mecânicos, fatores bioquímicos e predisposição genética.

## ■ Clínica

Na mulher, as localizações mais frequentes são nádegas, abdome e mamas, enquanto, nos homens, predominam no dorso, na região lombossacra e na parte externa das coxas. Existe, no entanto, uma grande variação na distribuição, bem como no acometimento de outras regiões, como raiz dos membros superiores, axilas e tórax. Pode-se afirmar que as estrias surgem perpendicularmente ao eixo de maior tensão da pele e que acompanham, *grosso modo*, as linhas de clivagem da pele (linhas de Langer). Tendem à simetria e à bilateralidade. O comprimento varia de alguns milímetros até 30 cm, e a largura, de 2 a 5 mm, podendo, porém, chegar a 3 cm e, excepcionalmente, a 6 cm. Nessas situações podem ulcerar espontaneamente ou após acidentes. É preciso ter atenção aos casos mais exuberantes para se reconhecer, eventualmente, a existência de doenças associadas (Figuras 29.7 a 29.11).

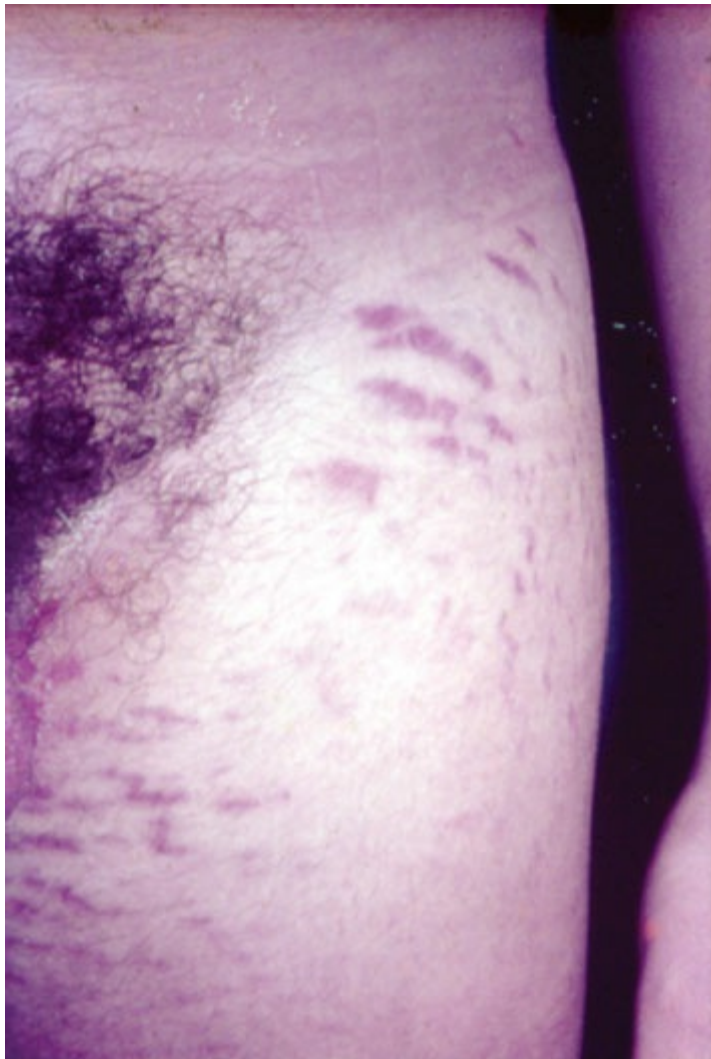


Figura 29.7 Estrias recentes por corticoide tópico.



Figura 29.8 Estrias extensas recém-desenvolvidas decorrentes da hiperplasia mamária. (Cortesia do Dr. Andrés Lopes.)



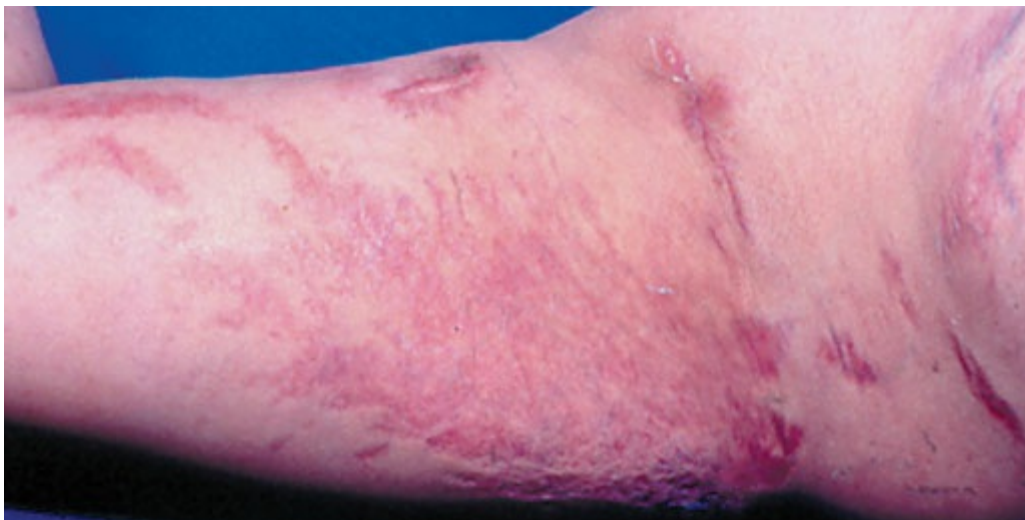


Figura 29.9 Estrias extensas, com potencial de laceração, em paciente com síndrome de Cushing iatrogênica.



Figura 29.10 Estrias antigas com arranjo peculiar.



Figura 29.11 Estrias antigas. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.).

A corticoterapia tópica também desencadeia o surgimento das estrias, em geral em áreas de dobras, sobretudo a inguinal. Nesses casos, na maioria das vezes, é decorrente da associação medicamentosa de corticoides com antimicóticos ou antibacterianos, cujo uso recorrente se faz por automedicação. A oclusão potencializa a ação do corticoide e favorece o aparecimento de estrias locais, mas, dependendo da extensão tratada, pode gerar o aparecimento delas a distância. Tais pacientes, muitas vezes, têm idade ou localização fora dos padrões habituais. Os corticoides fluorados, especialmente aqueles de maior potência, são os principais responsáveis. Na gravidez pode ocorrer em até 90% das vezes, principalmente no 3<sup>o</sup> trimestre, fato predominantemente relacionado com a distensão mecânica. É mais prevalente em multíparas do que em primíparas. As localizações preferenciais são abdome, mamas e quadris.

Aspecto insólito é que algumas doenças, como a relacionada com o último trimestre, têm apresentação inicial, com elevada frequência, exatamente sobre as estrias (p. ex., pápulas e placas urticariformes e pruriginosas da gestação; hepatite crônica ativa – estrias em 25% –, com ou sem ascite; prurigo gravídico e vasculite urticariforme).

Outras doenças associadas às estrias são: hepatopatias crônicas, em especial nas regiões peitoral e deltoidiana, bem como sobre coxas e nádegas; pseudoxantoma elástico; síndrome de Marfan; síndrome de Buschke-Ollendorf (pápulas ou nódulos que são, histologicamente, nevos conjuntivos associados à osteopoiquiose, transmissão autossômico-dominante). Pode ocorrer hiperpigmentação das estrias em pacientes tratados com bleomicina. Antigamente, na era pré-antibiótica ou quimioterápica, em função da cronicidade das doenças infecciosas, em especial a tuberculose, era bem conhecida a associação de infecções a estrias.

## ▪ **Histopatologia**

No início ocorre processo inflamatório que pode ser intenso, mononuclear e predominantemente perivascular. A derme pode apresentar-se edematosa. Recentemente, verificou-se que as alterações iniciais estendem-se por até 3 cm além da borda da estria, ocorrendo elastólise e desgranulação de mastócitos, seguindo-se afluxo de macrófagos em torno das fibras elásticas fragmentadas. Nas fases mais tardias, a epiderme encontra-se atrófica e aplanada, e, na derme, as fibras elásticas estão bastante alteradas, e as colágenas dispõem-se em feixes paralelos à superfície na direção da presumida força de distensão. A patologia é semelhante à de uma cicatriz.

A microscopia eletrônica revela que, nas fases tardias, ocorre uma neoformação fibrilar de fibras colágenas, sobretudo de fibras elásticas, o que, certamente, explica o desaparecimento das estrias com o passar dos anos.

## ▪ **Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

O diagnóstico clínico é, em geral, fácil e suficiente, dispensando exames complementares. O principal diagnóstico diferencial se faz com a raríssima entidade denominada *elastose focal linear*, que se caracteriza por lesões lineares palpáveis de cor amarelada, em geral localizadas nas regiões dorsal e/ou lombar de pacientes de pele clara com mais de 60 anos. Anetodermias podem, em poucos casos, ser consideradas no diagnóstico diferencial.

## ▪ **Tratamento**

No tratamento das estrias, deve-se considerar a abordagem terapêutica para *estrias eritematosas* recentes, bem como para as *estrias albas* tardias. Por vezes, elas se encontram em fases diversas de evolução, necessitando de terapêuticas combinadas. Tretinoína tópica, *flash-lamp pulsed dye laser* e *peelings* químicos são mais indicados na reparação das estrias recentes, e a divulsão transdérmica e a microdermoabrasão, nas tardias.

### **Tretinoína tópica**

Em concentração de 0,05 a 0,1% em creme, promove melhoria das estrias recentes, provavelmente pelo seu efeito sobre a diminuição da atividade da colagenase e aumento da produção de mucopolissacarídeos. A medicação é aplicada 1 a 2 vezes/dia, e os pacientes são estimulados a aumentar sua quantidade até o desenvolvimento de um leve eritema e descamação. Deve-se ressaltar que sua utilização durante a gravidez está contraindicada, ainda que os riscos de teratogenia não tenham sido bem estabelecidos.

### **Ácido tricloroacético**

Alguns autores referem sucesso com a utilização de baixas concentrações de ácido tricloroacético 15 a 20%, por meio da realização de quimioesfoliações repetidas ao nível da derme papilar. Os *peelings* são realizados com intervalos mensais; uma melhora significativa relacionada com a textura, firmeza e cor pode ser alcançada.

## Flash-lamp pulsed dye laser

A utilização de *flash-lamp pulsed dye laser* para estrias eritematosas promove melhoria na textura e no eritema das estrias. Esse é um *laser* vascular que emite uma pequena, mas poderosa, luz pulsátil, seletivamente absorvida por pigmentos hemáticos e, também, por proteínas do colágeno das estrias e das cicatrizes. Especificamente, as estrias eritematosas têm um componente vascular que possibilita uma razoável resposta ao tratamento com este *laser*. A luz amarelada emitida estimula a produção do colágeno e a restauração da coloração normal da pele. As estrias tendem a clarear o mais próximo possível ao tom da pele normal ao redor, e o seu desaparecimento, quando ocorre, leva cerca de 6 meses. O tratamento é realizado a cada 8 semanas, sendo necessárias, em média, 3 a 4 sessões. O desconforto com o tratamento é mínimo, e a maioria dos pacientes apresenta melhora de 30 a 70%. Como efeitos adversos são citadas a hiperpigmentação, que desaparece após algumas semanas, a hipopigmentação da área tratada, que pode levar várias semanas para sua resolução, e a resposta incompleta da lesão, que pode melhorar com tratamentos adicionais.

## Ácido glicólico

Esse ácido, em concentrações de até 20%, e a vitamina C tópica, de 5 a 15%, são sugeridos no tratamento das estrias albas, com melhoria tanto na aparência e na textura cutânea como no comprimento e na largura das estrias.

## Divulsão transdérmica

É considerada uma ótima técnica no tratamento das estrias antigas, e seus bons resultados justificam-se à medida que a terapêutica baseia-se na etiopatogenia das estrias.

A técnica consiste, mediante anestesia local, sem epinefrina, no descolamento da estria, na altura da derme, em movimentos de lateralidade e de vaivém causando trauma tissular. Esse trauma leva ao sangramento com conseqüente desencadeamento da coagulação, resultando em posterior formação de colágeno. Observa-se, nessa técnica, que alguns fatores favorecem melhor resultado. Estrias isoladas responderiam muito bem ao tratamento em detrimento de estrias em rede. Localizações como mama, glúteos, porção proximal dos membros inferiores, dorso e braços teriam melhor resposta em comparação ao abdome. Complicações são raras, mas passíveis de ocorrer. As principais seriam: hiperpigmentação residual, cicatriz hipertrófica e infecção secundária.

## Dermoabrasão superficial

É outra técnica empregada no tratamento das estrias albas. Trata-se de um procedimento seguro cujo objetivo é a destruição da camada epidérmica isentando o acometimento dos anexos da pele, com conseqüente restauração cutânea efetiva e sem sequelas. Utiliza-se um dermoabrasor com pontas de diamantes, em baixa rotação, com movimentos de vaivém no máximo até que se observe o início de sangramento. Pode-se pincelar azul de metileno no trajeto das estrias e, quando houver a remoção da coloração azulada, é atingido o ponto final da técnica. Em geral, são necessárias de

4 a 10 sessões, com intervalos de 2 a 3 semanas. Deve-se evitar exposição solar por, pelo menos, 1 mês na área tratada. Estudos histológicos corroboram a melhoria clínica das lesões.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Atualmente, estão disponíveis técnicas efetivas e seguras no tratamento tanto das estrias eritematosas quanto das estrias albas. Ainda que os resultados por vezes não alcancem um total desaparecimento das lesões, sem dúvida alguma as terapêuticas atuais em muito contribuíram para melhores resultados e satisfação dos pacientes.

## ▶ **Atrofia maculosa varioliforme**

São pequenas lesões atróficas, de surgimento espontâneo, situadas simetricamente na face, raramente precedidas por eritema e sem etiologia conhecida. O diagnóstico diferencial se faz com cicatrizes de acne e com atrofodermia vermiculada (Capítulo 68).

## ▶ **Ainhum/pseudoainhum**

Ainhum, também chamado de *dactilolysis spontanea*, atinge adultos da raça negra e caracteriza-se por faixa esclerosante progressivamente constrictiva, situada na área de implantação dos pododáctilos, com maior frequência o 5<sup>+</sup> pododáctilo, levando finalmente, em função dos anos, à amputação deste; ocorre paulatinamente eversão completa do dígito. Geralmente é bilateral (Figuras 29.12 e 29.13).



Figura 29.12 Ainhum. Observe a ausência do 5º pododáctilo direito já com a faixa constritora. (Cortesia da Dra. Rachel Grynszpan.)



Figura 29.13 Ainhum – localização característica. Típica eversão do dedo e faixa constritora.

O pseudoainhum corresponde a quadro clínico semelhante, que ocorre associado a algumas ceratodermias, ictioses, doenças vasculares, doença de Raynaud, diabetes, esclerodermia, doenças neurológicas, hanseníase, cicatrizes e faixas constritoras congênicas (*bandas amnióticas*).

A cirurgia radical é o tratamento para os casos avançados de ainhum, pois a amputação abrevia a dor e evita infecção. Em casos iniciais, deve-se tentar cirurgia com Z-plastia. Acitretina pode ajudar em alguns casos de pseudoainhum (ceratodermia).

## ► Síndrome da banda amniótica

A *síndrome da banda amniótica* caracteriza-se por adesões e constrictões nos membros. A incidência varia de 1:500 a 15.000 nascidos vivos. Afeta igualmente ambos os sexos, e a ocorrência familiar é incomum.

A alteração decorre da ruptura precoce do âmnio que leva ao extravasamento do líquido amniótico e à introdução do feto na cavidade coriônica. A reabsorção do líquido pelo córion estimula a proliferação de faixas mesodérmicas (bandas fibróticas) que envolvem e comprimem as estruturas fetais. Tem sido descrita associação a prematuridade e baixo peso ao nascimento. Os riscos maternos associados à síndrome incluem amniocentese, epidermólise bolhosa, malformações uterinas, primigesta, gestante com idade inferior a 25 anos e amniocentese.

O achado típico da síndrome são as faixas de constrictão distais, acompanhadas de redução no tamanho dos membros (Figura 29.14). Outros achados cutâneos incluem pseudoainhum, aplasia cutânea, placas de alopecia, sindactilia, polidactilia e cicatrizes estelares. Frequentemente, mais de um local pode ser afetado. Quando as faixas são proximais pode haver alterações neurológicas associadas. A ocorrência de herpes simples neonatal no local de ulceração das faixas tem sido descrita. A cirurgia plástica é indicada, especialmente se houver comprometimento da circulação linfática e vascular.



Figura 29.14 Bandas amnióticas no membro superior de recém-nascido. (Cortesia da Dra. Patrícia de Azevedo.)

## ▶ **Atrofia branca de Milian**

Ver Capítulo 35.

## ▶ **Eritema multiforme infantil atrofiante**

Eritema multiforme infantil atrofiante (Azulay, 1972) ou elastólise cutânea generalizada adquirida pós-inflamatória (Marshall et al., 1966) trata-se de um quadro de etiologia desconhecida, incidindo mais em crianças, caracterizado por manifestações de eritema multiforme, cujas lesões sofrem involução atrófica por elastólise, e a fâcies é de aparência senil. O quadro histopatológico, na fase aguda, é o do eritema multiforme, e, na fase atrófica, nota-se a inexistência de fibras elásticas, destruídas na fase aguda.

## ▶ **Dermopatia diabética**

É considerada o marcador cutâneo mais comum do diabetes, sobretudo quando o número de lesões for superior a quatro. As lesões iniciais são máculas ou mesmo pápulas eritematoacastanhadas, arredondadas ou ovaladas, que curam espontaneamente em 1 a 2 anos. Involuem deixando lesões atróficas características, com hiperpigmentação acastanhada de 0,5 a 1,0 cm de diâmetro e que vão aumentando em número lentamente. A localização preferencial é na região pré-tibial, bilateral, porém já foi descrita em outras regiões. Ocorre mais frequentemente em homens, na proporção de 2:1, e, sobretudo, em pacientes com 20 a 30 anos de doença, com prevalência de 14%.



A etiopatogenia é incerta, mas postula-se que angiopatia associada a trauma físico possa ser o principal fator desencadeante. Pode estar relacionada com retinopatia, nefropatia ou neuropatia diabética.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com necrobiose lipoídica, púrpura pigmentar crônica, dermatite ocre e com lesões pós-traumáticas em pacientes com comprometimento vascular.

Não existe tratamento específico e não é influenciada pela terapia antidiabética. Estas lesões podem ocorrer em pacientes sem diabetes. Entretanto, na presença de múltiplas lesões é recomendado investigar diabetes melito.

## ▶ **Elastólise da derme papilar pseudoxantoma elástico-símile**

Condição rara, mais frequente em mulheres idosas. Caracteriza-se por pápulas amareladas, simétricas, não foliculares, assintomáticas ou levemente pruriginosas, que coalescem formando placas que lembram clinicamente o pseudoxantoma elástico. Ocorre principalmente na região lateral do pescoço e nas fossas supraclaviculares, mas pode também ser encontrada nas axilas e no abdome inferior (Figura 29.15).



Figura 29.15 Elastólise da derme papilar pseudoxantoma elástico-símile. (Cortesia da Dra. Fabienne A. de Faria.)

Sua patogênese é incerta. Geralmente não há história prévia de exposição solar, reação

urticariforme ou sinais de inflamação. Pode representar um fenômeno intrínseco do envelhecimento cutâneo. Histopatologicamente, a epiderme está poupada e ocorre elastólise parcial ou total da derme papilar. As fibras elásticas da derme reticular podem estar espessadas em alguns casos. As fibras colágenas são normais.

O diagnóstico diferencial é feito com papulose fibrosa do pescoço, mas nesta entidade ocorre espessamento do tecido colágeno, além de diminuição do tecido elástico. Por isso, alguns autores sugerem incluir estas duas doenças sob a designação de síndrome fibroelastolítica.

## ► Bibliografia

### Anetodermias

Coelho WS, Gurtler TGR, Diniz LM, Sousa Filho JB. Caso para diagnóstico. Anetoderma. *An Bras Dermatol*. 2008;83(6):578-80.

Ramos-e-Silva M, Pereira ALC, Oliveira GB, Carneiro SCS. Connective tissue diseases: pseudoxanthoma elasticum, anetoderma, and Ehlers-Danlos syndrome in pregnancy. *Clin Dermatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):91-6.

Zamith VA, Cardoso AEC. Atrofia macular hereditária. *Med Cutanea*. 1968;3(1):13-6.

### Atrofodermia de Pasini e Pierini

González-Morán A, Martín-López R, Ramos ML, Román C, González-Asensio MP. Idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini. Study of 4 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Jun;96(5):303-6.

Jablonska S, Blaszczyk M. Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini? *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun;50(6):979-80.

Miteva L, Kadurina M. Unilateral idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini. *Int J Dermatol*. 2006 Nov;45(11):1391-3.

Saleh Z, Abbas O, Dahdah MJ, Kibbi AG, Zaynoun S, Ghosn S. Atrophoderma of Pasini and Pierini: a clinical and histopathological study. *J Cutan Pathol*. 2008 Dec;35(12):1108-14.

Souza IS, Mendonça AMN, Neves RG. Atrofodermia idiopática de Pasini-Pierini: revisão. *An Bras Dermatol*. 1999 Jul-Ago;74(4):397-404.

### Líquen escleroso (líquen escleroatrófico)

Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar Lichen Sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun;48(6):935-7.

Azevedo LMS. *Líquen escleroso e atrófico vulvar: esteroides sexuais*. Tese de Doutorado. UFRJ, CCS, Rio de Janeiro, 1992.

Azevedo LMS, Azulay RD. Líquen escleroso e atrófico. Monografia Ciland. *Dermatol*. 1993;6(1):60-70.

Ballester I, Bañuls J, Pérez-Crespo M, Lucas A. Extragenital bullous lichen sclerosus atrophicus. *Dermatol Online J*. 2009 Jan 15;15(1):6.

Hallel-Halevy D, Grunwald MH, Yerushalmi J, Halevy S. Bullous lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Sep;39(3):500-1.

Neill SM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen

sclerosus. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):640-9.

Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. 1999 may 22;353(9166): 1777-83.

Shirer JA, Ray MC. Familial occurrence of lichen sclerosus et atrophicus. Case reports of a mother and daughter. *Arch Dermatol*. 1987 Apr;123(4):485-8.

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 Sep;3(3):271-9.

### **Acrodermatite crônica atrofiante (doença de Pick-Herxheimer)**

Flisiak I, Schwartz RA, Chodyncka B. Clinical features and specific immunological response to *Borrelia afzelii* in patients with acrodermatitis chronica atrophicans. *J Med*. 1999;30(3 a 4):267-78.

Heid Y, Truchetet F. Acrodermatitis chronica atrophicans; Pick-Herxheimer disease. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113(4):379-80.

Müllegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(6):355-68.

Smetanick MT, Zellis SL, Ermolovich T. Acrodermatitis chronica atrophicans: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2010 May;85(5):247-52.

### **Poiquilodermia**

Geronemus R. Poikiloderma of Civatte. *Arch Dermatol*. 1990 Apr;126(4):547-8.

Graham R. What is poikiloderma of Civatte? *Practitioner*. 1989 Sep 22;233(1475):1210.

Katoulis AC, Stavrianeas NG, Georgala S, Bozi Y, Kalogeromitros D, Koumantaki Y, Katsambas AD. Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Jul;19(4):444-8.

Katoulis AC, Stavrianeas NG, Panayiotides JG *et al*. Poikiloderma of Civatte: a histopathological and ultrastructural study. *Dermatology*. 2007;214(2):177-82.

### **Estrias atróficas**

Arnold HL, Odom RB, James WD. Abnormalities of dermal connective tissue. In: Arnold HL, Andrews GC, Odom RB, James WD. *Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology*. 9<sup>+</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.

Goldfarb MT, Ellis CN, Weiss JS, Voorhees JJ. Topical tretinoin therapy: its use in photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Sep;21(3 Pt 2):645-50.

Kang S, Kim KJ, Griffiths CE *et al*. Topical tretinoin (retinoic acid) improves early stretch marks. *Arch Dermatol*. 1996 May;132(5):519-26.

McDaniel DH, Ash K, Zukowski M. Treatment of stretch marks with the 585-nm flash lamp-pumped pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 1996 Apr;22(4):332-7.

Pieraggi MT, Julien MS, Bowssin H. Striae: morphological aspects of connective tissue. *Virchows Arch Pathol Anat*. 1982;396(3):279-89.

Sampaio-Bittencourt S. *Striae Atrophicae*. Rio de Janeiro: ZMF; 1995.

Sheu HM, Yu HS, Chang CH. Mast cell degranulation and elastolysis in early striae. *J Cutan Pathol*. 1991 Dec;18(6):410-6.

### **Atrofia maculosa varioliforme**

Hsu S, Nikko A. Unilateral atrophic skin lesion with features of atrophoderma vermiculatum: A variant of the

epidermal nevus syndrome? *J Am Acad Dermatol*. 2000 Aug;43(2 Pt 1):310-2.

Luria RB, Conologue T. Atrophoderma vermiculatum: a case report and review of the literature on keratosis pilaris atrophicans. *Cutis*. 2009 Feb;83(2):83-6.

Rose RF, Taylor G, Goulden V, Clark SM. Spontaneous atrophic scarring of the cheeks: atrophia maculosa varioliformis cutis? *Br J Dermatol*. 2007 Jun; 156(6):1407-8.

## **Ainhum/pseudoainhum**

Cole GJ. Ainhum: An account of fifty-four patients with special reference to etiology and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. Feb 1965;47:43-51.

Lima JFS. Ainhum. In: Campbell I, Zaitz C, Teixeira JE. *História da Dermatologia Brasileira*. 1<sup>+</sup> ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 1999.

Olivieri I, Piccirillo A, Scarano E, Ricciuti F, Padula A, Molfese V. Dactylolysis spontanea or ainhum involving the big toe. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2437-9.

Wolinna U, Graefe T, Oelzner P, Hein G, Schreiber G. Pseudoainhum of all fingers associated with Reynolds' syndrome and breast cancer: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Feb;44(2 Suppl):381-4.

## **Síndrome da banda amniótica**

Dyer JA, Chamlin S. Acquired raised bands of infancy: association with amniotic bands. *Pediatr Dermatol*. 2005 Jul-Aug;22(4):346-9.

Nogueira FCS, Cruz RB, Machado LP, Ramos BLE, Madureira Jr JL, Pinto RZA. Síndrome da banda amniótica: relato de caso. *Rev Bras Ortop*. 2011;46(4):56-62.

Novellino ABC, Oliveira EF, Darrigo Júnior LG *et al*. Síndrome da banda amniótica. In: Azulay-Abulafia L, Bonalumi Filho A, Azulay DR, Leal F. *Atlas de Dermatologia da Semiologia ao Diagnóstico*. 1<sup>+</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

Yilmaz E, Dogan Y, Taskin E, Aygun D. Amniotic band syndrome: congenital anular constrictions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Mar;17(2):229-30.

## **Eritema multiforme infantil atrofiante**

Fonseca JC, Pereira Junior AC, Azulay RD. Juvenile atrophying erythema multiforme. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1982;10(3):187-90.

## **Dermopatia diabética**

Binkley GW. Dermopathy in the diabetic syndrome. *Arch Dermatol*. 1965 Dec;92(6):625-34.

Braverman IM. *Skin Signs of Systemic Disease*, 3<sup>+</sup> ed. Philadelphia: W. Saunders Comp; 1998;441-2.

Brugler A, Thompson S, Turner S, Ngo B, Rendell M. Skin blood flow abnormalities in diabetic dermopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):559-63.

Goyal A, Raina S, Kaushal SS, Mahajan V, Sharma NL. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes melito. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):39-41.

McCash S, Emanuel PO. Defining diabetic dermopathy. *J Dermatol*. 2011 Oct;38(10):988-92.

Ragunatha S, Anitha B, Inamadar AC, Palit A, Devarmani SS. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol*. 2011 Mar;56(2):160-4.

## **Elastólise da derme papilar pseudoxantoma elástico-símile**

- Bagher Zadeh V, Najem N, El-Sayed Hanafy M. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2011;20(1):35-8.
- López V, Revert A, Santonja N, Jordá E. Pseudoxanthoma elasticum-like dermal elastolysis: a case report. *Dermatol Online J*. 2011 Apr 15;17(4):13.
- McKee P, Calonje E, Granter SR, editors. *Pathology of the skin with clinical correlation*. 3<sup>+</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005;1047-8.
- Rongioletti F, Izakovic J, Romanelli P, Lanuti E, Miteva M. Pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis: a large case series with clinicopathological correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):128-35.
- Wang AR, Robinson-Bostom L. Papillary dermal elastosis. *Dermatol Online J*. 2012 Aug 15;18(8):11.

# Queloides e Cicatrizes Hipertróficas

*Bernardo Gontijo e Gisele Viana*

## ▶ Conceito

Queloides (QE) e cicatrizes hipertróficas (CH) são proliferações fibrosas anômalas, eritematosas, as quais se elevam sobre o nível da pele e se desenvolvem após quaisquer estímulos (lacerações, queimaduras, traumas cirúrgicos, vacinações, acne, dermoabrasão, colocação de brincos, *piercings* etc.) que afetem a derme profunda; ocorrência espontânea também é descrita.

## ▶ Epidemiologia e etiopatogenia

Em países desenvolvidos, mais de 100 milhões de pacientes desenvolvem cicatrizes todos os anos. O aparecimento de QE e CH é associado à infecção e tensão na ferida, já que a hipoxia levaria à maior deposição de elementos da matriz extracelular na derme. Contudo, QE predominam na parte posterior dos lóbulos das orelhas, sujeita a taxas de infecção e tensão semelhantes às da região anterior das orelhas. A topografia e raça também podem influenciar no seu aparecimento – mais comum em negros (provavelmente em razão de apresentarem melanócitos mais sensíveis ao hormônio melanotrófico), chineses e japoneses que em caucasianos. Europeus que habitam trópicos têm maior incidência que os de regiões temperadas. Já foram aventadas teorias sobre a influência hormonal em QE, nenhuma, contudo, confirmada. Não foi encontrada maior incidência de QE e CH em crianças submetidas a tratamentos com hormônios anabolizantes, em estudo randomizado com mais de 60 pacientes pediátricos com queimaduras extensas. Mecanismos imunológicos, envolvendo a ação antigênica da secreção sebácea e o aumento de imunoglobulinas, também poderiam influenciar o aparecimento de QE. Todo esse processo pode

ser regulado por genes, envolvendo mutações focais do gene p53; há associação entre QE e algumas síndromes genéticas, como síndrome de Rubinstein-Taybi e Lowe (esta última, associada à formação de QE na córnea).

## ▪ **Biologia molecular dos queloides e das cicatrizes hipertróficas**

Após traumatismo, a pele humana não tem a capacidade de regeneração, e sim de “cicatrização”, o que conceitualmente requer que se substitua a área traumatizada por um tecido fibroso diverso, com o objetivo de restaurar a superfície lesionada. A cicatrização se caracteriza por três fases dinâmicas, não se conseguindo distinguir bem quando uma termina e a outra se inicia; isso significa que, em determinados momentos, fenômenos comuns das duas fases estão ocorrendo simultaneamente: inflamação, proliferação celular e remodelação.

Após o traumatismo, há imediata degranulação de plaquetas, ativação da cascata do complemento e formação do coágulo de fibrina, a fim de que se promova a homeostase. O coágulo será o “esqueleto”, em cima do qual a cicatriz será estruturada. A degranulação plaquetária leva à liberação de citocinas: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e “*transforming growth factor-β*” (TGF-β), agentes quimiotáticos que recrutam neutrófilos, macrófagos, células epiteliais, mastócitos, células endoteliais e fibroblastos. Após 2 a 3 dias, já se observam fenômenos da fase proliferativa, que perdura por 3 a 6 semanas. Os fibroblastos iniciam a produção de proteínas de matriz extracelular – procolágenos, elastina, proteoglicanas e ácido hialurônico –, por meio das quais crescem os vasos a fim de que se irrigue a cicatriz neoformada; a partir de então, dá-se início à contração da cicatriz, possivelmente influenciada por miofibroblastos, células semelhantes a fibroblastos, que contêm filamentos de actina. A cicatriz entra então em um demorado processo de maturação. A grande quantidade de colágeno do tipo III (mais imaturo) é parcialmente substituída por colágeno do tipo I, em um contínuo processo de degradação e remodelação. As cicatrizes mais hipertróficas apresentam depósitos maiores de colágeno tipo III na derme profunda. Nos QE e CH, há desequilíbrio entre a formação, a maturação e o catabolismo das estruturas neoformadas de tecido cicatricial. Contudo, esse processo é mais agressivo e duradouro no caso de QE (Quadro 30.1 e Capítulo 3).

### **Quadro 30.1**

Biologia celular do processo de cicatrização.

#### **Fase inflamatória**

Resposta ao trauma predominante:

*T-helper (Th) 1*: maior produção de interferon- $\gamma$

*Interleucina 12*: menor fibrose

*Th2*: interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) com maior fibrose

*Interferon e interleucinas*: aceleram a reepitelização, angiogênese, proliferação celular e deposição de matriz extracelular

*Lesão da membrana basal epitelial e vascular*: liberação de heparina, fatores de crescimento e estímulo da angiogênese

## Fase proliferativa ou de fibroplasia

Proliferação epitelial e migração celular sobre a matriz neoformada

Formação de capilares, proteínas de matriz extracelular, colágeno, proteoglicanas, e formação do tecido de granulação

TGF- $\beta$ , liberado no local da lesão, é quimiotático para linfócitos, fibroblastos, monócitos e miócitos

A maioria das isoformas de TGF- $\beta$  estimula a síntese de colágeno e proteoglicanas

TGF- $\beta$ 3 (final da cicatrização) diminui deposição de colágeno. A expressão de TGF- $\beta$  aumenta em CH e QE. Atua em fibroblastos das cicatrizes por meio de proteínas regulatórias intracelulares (SMAD)

*Interação fibroblastos-queratinócitos*: fibroblastos liberam fatores de crescimento e produtos celulares importantes para o desenvolvimento de queratinócitos, que, por sua vez, medeiam o comportamento de fibroblastos durante o processo cicatricial

*Mastócitos*: são subtipos de leucócitos que atuam em processos inflamatórios e vasculares, estimulados por histamina, heparina e citocinas, além de promoverem a proliferação de fibroblastos; aumentariam fibrose e prurido dos QE

## Fase de maturação cicatricial

Persiste por vários anos; os capilares neoformados regridem, a densidade vascular e a matriz extracelular sofrem remodelação e tendem a se tornar mais semelhantes à pele normal, no caso de cicatrizes não hipertróficas. O tecido ainda sofre contração (miofibroblastos)

*Metaloproteinases*: consideradas enzimas responsáveis pela remodelação de tecido conjuntivo. Sua interação com fibroblastos leva à remodelação de colágenos dérmicos tipos I e III e colágeno IV (da membrana basal), elastina e fibronectina, bem como à clivagem de citocinas inflamatórias

*Decorina*: proteoglicana da matriz extracelular que regula a organização das fibrilas e fibras de colágeno, além de neutralizar o TGF- $\beta$ ; está reduzida em CH (é capaz de atuar como agente antifibrótico)

## ▶ Clínica

QE e CH são cicatrizes anômalas, endurecidas, com algumas características comuns (ambas são elevadas e eritematosas, às vezes hiperocrômicas); as CH, contudo, tendem a permanecer nos limites do traumatismo e regridem a partir de 24 meses após o trauma; por outro lado, os QE tipicamente transgridem os limites ou as margens da cicatriz original, e apresentam crescimento contínuo, às vezes, por toda a vida, independentemente do tratamento (Figura 30.1).



Figura 30.1 Cicatriz hipertrófica (lateral) e quelóide (parte central da lesão) no local da incisão da cesárea.

Ambos podem causar prurido, dor (descrita pelos pacientes como “agulhadas”), contrações e sinequias (entre dedos, por exemplo, ou entre a região mental, o pescoço e o tórax), além de afetarem profundamente a qualidade de vida do paciente. É comum haver dificuldades na classificação de determinada lesão como QE ou CH, mesmo por dermatologistas ou cirurgiões experientes.



As áreas mais acometidas são orelhas, região superior do tronco e extremidades (Figuras 30.2 a 30.6). Pálpebras, genitália, região palmoplantar e superfícies articulares extensoras costumam ser preservadas; a córnea e a mucosa oral são raramente afetadas.



Figura 30.2 Quelóide no lóbulo da orelha. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 30.3 Queloides mandibulares e submentuais bilaterais, com 10 anos de evolução, em paciente que, a princípio, apresentava foliculite na área de barba com formação de pequenos queloides nos ângulos das mandíbulas (segundo relato). Submetido a sucessivos tratamentos que consistiram em excisões, triancinolona intralesional e radioterapia, observou seus queloides “crescerem” apesar de todas as tentativas de tratamento. Trata-se de localização de difícil tratamento. Excisões de queloides nessa região são muito arriscadas, com altíssimo índice de recidivas.



Figura 30.4 Queloide após episódio de herpes-zóster. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 30.5 Queloide na região intermamária (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)



Figura 30.6 Cicatriz queiloideana na região intermamária.

## ► **Histopatologia**

Os QE e as CH apresentam aumento de celularidade, tecido conjuntivo e vascularização, com a ausência de apêndices subepidérmicos, quando comparados à pele normal e à cicatriz não hipertrófica. São descritas formações de nódulos de tecido conjuntivo nas CH, contendo miofibroblastos no seu interior; esses nódulos parecem ser mais comuns nas CH que nos QE. O colágeno dérmico (tipos I e III) forma feixes grosseiros com fibras espessas, paralelas, densamente compactadas, ao passo que, na pele normal e na cicatriz não hipertrófica, dá origem a ondas delicadas, as quais são distribuídas em emaranhado aleatório (Figura 30.7).

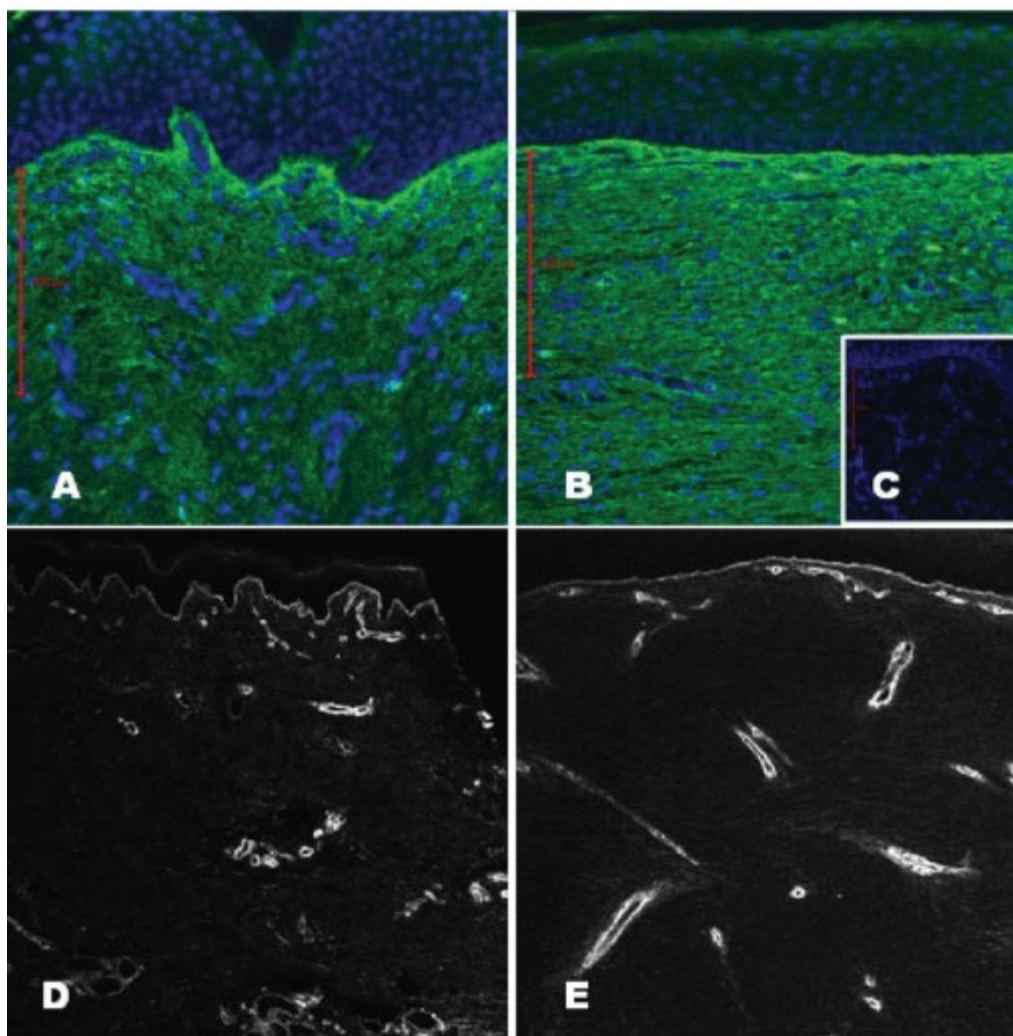


Figura 30.7 Imunofluorescência para colágenos I e IV e captura por microscopia confocal de colágenos em pele normal e cicatrizes. A. Colágeno do tipo I (marcado com fluoresceína, em verde), pele normal; B. Colágeno do tipo I, cicatriz hipertrófica; C. Controle negativo (apenas os núcleos estão corados com DAPI em azul); D. Colágeno tipo IV (também marcado com fluoresceína, na cor branca; marca os vasos) em pele normal e em cicatriz hipertrófica (E). Observar que, na CH, o colágeno dérmico perde as delicadas ondas (B) vistas na pele normal (A); além disso, a vascularização é maior na cicatriz. DAPI = 4,6 diamino-2-fenilindol.

## ► Diagnóstico e diagnóstico diferencial

É essencialmente clínico, porém CH e QE representam excesso de tecido cicatricial, podendo ser confundidos com diversos tumores. Os principais diagnósticos diferenciais são dermatofibrossarcoma, dermatofibrossarcoma *protuberans*, leiomiossarcoma, lúpus vulgar, lobomicose e hanseníase na sua apresentação histoiode. A biopsia incisional é por vezes mandatória, antes de se iniciar o tratamento.

## ► Tratamento

### ▪ Excisão

Os QE recidivam após excisão simples, em taxas *elevadíssimas*, que variam de 38,5 a 100%. As lesões recidivadas podem ser ainda maiores que as iniciais (Figura 30.3). Métodos de excisão

incompleta não previnem recorrências.

## ▪ **Compressão**

É o tratamento mais antigo de QE, após a excisão. Induz à fragmentação do colágeno e à isquemia do tecido, favorecendo a orientação das fibras e inibindo a proliferação de fibroblastos. É feita por meio de malhas, elásticos e brincos sobre as lesões, e, para ser eficaz, deve-se exercer pressão de 18 a 35 mmHg sobre a cicatriz. As desvantagens do método incluem longo período de tratamento e dificuldades de se comprimirem certas áreas, como raízes de membros. Podem ser usadas talas dentro das malhas, a fim de que se direcione a compressão a áreas específicas.

## ▪ **Oclusão**

A utilização tópica de placas siliconizadas no tratamento de lesões de CH é um método bem aceito. Estão disponíveis sob a forma de folhas semissólidas ou placas gelatinosas amolecidas, finas (1 a 5 mm), maleáveis, inertes, flexíveis, aderentes, que se moldam facilmente à superfície da lesão, promovendo sua oclusão. Sua composição compreende polímeros de polidimetilsiloxane, reforçados por telas de poliéster, para o aumento da resistência e elasticidade; as placas devem ser fixadas na cicatriz com esparadrapos ou fitas adesivas. São laváveis e reutilizadas até a deterioração, que ocorre, no máximo, em 4 meses, dependendo da marca empregada. Devem ser usadas pelo período mínimo de 4 meses, para que se evitem recidivas, embora a melhora – sobretudo da dor e do prurido – já comece a ser notada no segundo mês de uso. Após esse período, pode ser avaliada a associação com outros métodos de tratamento.

Placas de silicone foram usadas como opção ao tratamento compressivo, principalmente nas regiões articulares, onde é difícil atingir a pressão necessária. Posteriormente, substituíram de maneira parcial tratamentos invasivos, uma vez que seu uso é indolor e apresenta poucos efeitos colaterais. A partir da década de 1990, seu emprego é considerado ponto inicial, ou primeira linha, no tratamento de QE e CH. Existem várias hipóteses para se explicar seu mecanismo de ação, sendo a mais aceita relacionada com a melhora da hidratação das lesões. Desse modo, o silicone não seria essencial no tratamento.

Entre os curativos não siliconizados, têm-se usado os hidrocoloides sintéticos, eficazes na oclusão por impedirem a perda de água pela pele, mantendo a capacidade do extrato córneo na retenção de água. A exemplo do silicone, também são géis flexíveis, com duração aproximada de 7 dias, após os quais se deterioram; portanto, devem ser substituídos a cada semana (Figura 30.8).



**Figura 30.8** Imagens clínicas de paciente antes e após o tratamento com placas não siliconizadas. Foi utilizado curativo hidrocólicoide por 8 meses, e, a partir do 5º mês, realizaram-se infiltrações mensais com triancinolona intralesional (40 mg/mL, sendo 0,5 mL/mês). O tratamento de queloides objetiva a correção da fibrose, embora a epiderme lesionada não volte ao normal; sempre haverá cicatriz, em geral, com alterações discrômicas.

## ■ Corticoterapia

Provavelmente o tratamento mais adotado, a corticoterapia intralesional inibe a síntese de colágeno e o crescimento de fibroblastos, levando à degeneração e fagocitose celular. Entre os diferentes corticosteroides já empregados, a triancinolona (corticoide de depósito) é a mais utilizada. Os QE são pouco distensíveis e há grande resistência à injeção inicial, que diminuirá com doses subsequentes. São relatadas taxas de recorrência que chegam até 50%. Devem ser preferidas seringas acopladas às agulhas, agulhas rosqueadas ou seringas de disparo automático, a fim de se evitar que elas se soltem durante a aplicação em lesões pouco distensíveis.

Acetonido de triancinolona (Kenalog®, não disponível no Brasil) é usado na concentração entre 10 e 40 mg/mL; no Brasil, tem-se atualmente na concentração de 20 mg/mL (Triancil®), usado em múltiplas injeções mensais ou bimestrais, levando-se em conta o risco dos efeitos sistêmicos de corticoides em doses altas. Alguns autores associam lidocaína ao corticosteroide injetado. Se, por um lado, há anestesia da área após alguns minutos, por outro, aumenta-se o volume injetado, intensificando a dor durante a aplicação. A dor está relacionada à grande resistência tecidual.

Para que se facilite a administração, pode ser feita crioterapia prévia; todavia, os efeitos colaterais da crioterapia (acromia residual permanente) devem ser lembrados.

A utilização de métodos compressivos ou oclusivos para o tratamento de QE previamente às infiltrações de triancinolona pode reduzir a dor das infiltrações, por torná-los menos endurecidos. A medição da pressão necessária para se vencer a resistência tecidual durante as infiltrações de triancinolona foi observada após o emprego de placas de silicone, durante 4 meses, previamente à corticoterapia. A utilização de bolsas térmicas imediatamente antes das infiltrações – bem como a lenta administração da solução – também pode ajudar a reduzir a dor da aplicação. Foram obtidos resultados semelhantes com corticoterapia isolada ou associada à exérese. Os QE faciais, especialmente em ângulos de mandíbulas, são pouco responsivos aos corticoides.

Além de dor, são descritos mucinose e reação tipo corpo estranho, atrofia, despigmentação e telangiectasias. Manifestações cushingoides podem seguir-se a doses de 40 mg de acetonido de triancinolona em crianças.

O uso tópico de corticoides é pouco eficaz ou ineficaz, pois não atinge concentrações adequadas devido à profundidade do tecido fibroso da cicatriz.

## ■ **Crioterapia**

Tem sido usada sobretudo no tratamento de lesões pequenas, antes da administração de triancinolona, com o objetivo de se induzir a edema, o que facilita a injeção da solução no tecido. O método levaria, do ponto de vista teórico, à indução da diferenciação de fibroblastos queloideanos, fenômeno visto somente “*in vitro*”.

O local onde a crioterapia pode ser particularmente útil, associada à administração de triancinolona, seria na foliculite queloideana da nuca, previamente à administração de triancinolona. A crioterapia ainda transformaria a cicatriz antiga em tecido de granulação novo, que responderia melhor à corticoterapia intralesional. Os maiores efeitos colaterais são despigmentação, dor e necessidade de múltiplos tratamentos. Recentemente, foi desenvolvida uma agulha conectada a uma garrafa de nitrogênio líquido, o que permite o congelamento da parte interna do QE (CryoShape®); o método parece promissor (Capítulo 90, item *Criocirurgia*).

## ■ **Laser**

Embora tenha sido uma grande promessa no tratamento de QE e CH nos anos 1980, obteve resultados desapontadores. O racional para seu emprego seria a destruição seletiva de vasos, levando-se em consideração que QE e CH têm aumento da vascularização. A princípio, foram usados *lasers* de CO<sub>2</sub> e argônio; no entanto, as taxas de recorrência chegaram a 90%. Os QE logo apareceram também como uma complicação dos tratamentos de fotoenvelhecimento com *laser* de CO<sub>2</sub>, mesmo o fracionado.

Outros *lasers* que têm mostrado resultados melhores são o *Pulsed Dye laser* e o *Nd:Yag laser*. O



Pulsed Dye *laser* tem como alvo a hemoglobina; foram recomendados pulsos sem “*overlap*”, em fluências entre 6 e 7,5 J/cm<sub>2</sub> (ponteira com *spot* de 7 mm) ou 4,5 a 5,5 J/cm<sub>2</sub> (10 mm), em múltiplos tratamentos. Contudo, outros autores não conseguiram reproduzir tais resultados. Outros têm usado *Nd:Yag*, pulso longo de 1.064 nm; sua penetração é um pouco maior, mas, ainda assim, é difícil atingir lesões espessas. Reativação de QE mais novos, hiperpigmentação e púrpura são efeitos colaterais (Capítulo 75).

## ▪ Radioterapia

É um método controverso para se inibir a proliferação de fibroblastos; enquanto radiologistas afirmam que a técnica seja segura, a literatura é extensa no que diz respeito a relatos de complicações. São usados raios X superficiais, *electronbeam* e braquiterapia, precocemente após a excisão das lesões, na dose de 12 Gy divididos em 10 aplicações feitas ao longo de 20 dias, no máximo. É possível que a radioterapia localizada minimize a irradiação dos tecidos vizinhos, reduzindo os efeitos colaterais, que compreendem necrose, atrofia da pele e radiodermatites. Contudo, o maior temor recai sobre efeitos tardios, que incluem o risco de malignidades.

## ▪ Outros métodos de tratamento ainda com investigação incipiente

Uma vez que não há tratamento completamente satisfatório para QE e CH, vários métodos novos surgem a cada ano. Deve-se, portanto, ser muito crítico antes de se considerarem tratamentos caríssimos, pouco estudados e financiados por empresas com interesses comerciais evidentes.

## ***Imiquimode***

Trata-se de um imunomodulador tópico que estimula a produção de interferon, citocina que leva à degradação do colágeno, e inibe o TGF-β. Há estudos contraditórios sobre seu uso em QE usando imiquimode tópico após excisão do QE. Foram obtidos ótimos resultados no tratamento de uma única criança com QE no mento, o qual surgiu após cauterização de verruga; o imiquimode levou à cura das verrugas remanescentes e melhoria do QE.

## ***Bleomicina***

Não possibilita a síntese de colágeno por inibição de TGF-β. É descrita melhora após 3 a 5 aplicações intralesionais na concentração de 1,5 IU/mL. Toxicidade sistêmica pode ocorrer após a infiltração.

## ***Fluorouracila***

Agente antimetabólico que inibe a proliferação de fibroblastos, popularizou-se após seu uso por Fitzpatrick (1999) em mais de 1.000 pacientes, ao longo de 9 anos, em injeções 1 a 3 vezes/semana, associadas a triancinolona ou *Dye laser*. Usada nas concentrações de 1,5 a 50 mg/mL. Entre os efeitos colaterais, incluem-se ulceração, hiperpigmentação e dor. Os efeitos

sistêmicos, raros, incluem aplasia de medula e infecções. Mitomicina C e metotrexato, também antimetabólitos, mostraram resultados controversos.

## **Retinoides**

Retinoides tópicos e sistêmicos têm sido usados para o tratamento de QE com resultados controversos. Já houve o acompanhamento de um caso de paciente que desenvolveu múltiplos QE durante tratamento com isotretinoína oral, referindo este que havia usado altas doses desde o primeiro dia de tratamento.

## **Bloqueadores do canal de cálcio**

Inibem a produção de colágeno. Verapamil intralesional pode ser empregado na concentração de 2,5 mg/mL, administrado diariamente por 15 dias, seguido de excisão ou novas aplicações mensais, com taxas de cura de 55%.

Dentre tantas modalidades de tratamento para QE e CH, poucas foram experimentadas em estudos controlados que permitam a sua utilização segura. Por fim, sugeriu-se um algoritmo do tratamento de QE e CH com base na localização e evolução das lesões (Quadro 30.2). Deve-se levar em conta que o tratamento de QE objetiva a correção da fibrose, embora a epiderme lesionada não volte ao normal; sempre haverá cicatriz, em geral, com alterações discrômicas.

### **Quadro 30.2**

Algoritmo de tratamento de QE e CH por região afetada.

#### **Lóbulos de orelhas**

Opção 1: placa não siliconizada + brinco de pressão por 4 a 6 meses; seguidos (preferencialmente) de infiltrações intralesionais de triancinolona acetinado ou bloqueador de canais de cálcio

Opção 2: excisão + placa não siliconizada + radioterapia superficial (iniciada 24 h após a cirurgia) seguida da infiltração de triancinolona

#### **QE e CH lineares abdominais/torácicas**

Placa siliconizada

Abdome: fixar com fitas adesivas (micropore)

Tórax: associar talas e malhas compressivas

Após 4 meses, iniciar infiltrações de triancinolona

#### **Acne queiloideana ou QE extensos nos ombros**

Indicação absoluta ao uso de isotretinoína oral antes do tratamento dos QE

Opção 1: anti-histamínicos sistêmicos + tratamento compressivo com malhas e talas\*

Cicatrizes nos ângulos de mandíbula (fraca resposta a corticoides e altas taxas de recidiva após excisão)

Compressão + oclusão associadas. Associar bloqueadores de canais de cálcio ou antimetabólitos + triancinolona injetáveis, após 4 a 6 meses

#### **Cicatrizes no dorso de mãos, punhos e pés (Figura 30.8)**

Preferir placas não siliconizadas (aderem melhor)

Associar aplicações de triancinolona (preferencialmente) somente a partir do 4º mês

\*Pode-se tentar associação de placas não siliconizadas (que aderem melhor) ou siliconizadas (em apenas algumas lesões maiores, tratando primeiro algumas lesões e, em seguida, as outras).

## ► Bibliografia

- Akaishi S, Koike S, Dohi T, Kobe K, Hyakusoku H, Ogawa R. Nd:YAG *laser* treatment of keloids and hypertrophic scars. *Eplasty*. 2012;12:e1. Epub 2012 Jan 11.
- Allison KP, Kiernan MN, Waters RA, Clement RM. Pulsed dye *laser* treatment of burn scars. Alleviation or irritation? *Burns*. 2003 May;29(3):207-13.
- Armour A, Scott PG, Tredget EE. Cellular and molecular pathology of HTS: basis for treatment. *Wound Repair Regen*. 2007 Sept-Oct;15(Suppl 1):S6-17.
- Avram MM, Tope WD, Yu T, Szachowicz E, Nelson JS. Hypertrophic scarring of the neck following ablative fractional carbon dioxide *laser* resurfacing. *Lasers Surg Med*. 2009 Mar;41(3):185-8.
- Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetate injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Nov;37:755-7.
- Birkedal-Hansen H, Yamada S, Windsor J, Poulsen AH, Lyons G, Stetler-Stevenson W *et al*. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993 Jan;4:197-250.
- Carantino I, Florescu IP, Carantino A. Overview about the keloid scars and the elaboration of a non-invasive, unconventional treatment. *J Med Life*. 2010 Apr-Jun;3(2):122-7.
- Cibis GW, Tripathi RC, Tripathi BJ, Harris DJ. Corneal keloid in Lowe's syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1982 Nov;100(11):1795-9.
- Cosman B, Wolff M. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. *Plastic Reconstr Surg*. 1972 Aug;50(2):163-6.
- Das Gupta, TK, Brasfield RD. Benign and malignant tumors and tumor-like conditions of fibrous tissue. *CA Cancer J Clin*. 1969 Jul-Aug;19(4):202-10.
- de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, Raposo Do Amaral CM. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial. *Dermatol Surg*. 2001 Aug;27(8):721-6.
- de Oliveira GV, Sanford AP, Murphy KD, de Oliveira HM, Wilkins JP, Wu X, Hawkins HK, Kitten G, Chinkes DL, Barrow RE, Herndon DN. Growth hormone effects on hypertrophic scar formation: a randomized controlled trial of 62 burned children. *Wound Repair Regen*. 2004 Jul-Aug;12(4):404-11.
- Diegelmann RF, Bryant CP, Cohen IK. Tissue alpha-globulins in keloid formation. *Plast Reconstr Surg*. 1977 Mar;59(3):418-23.
- Fulton JE Jr. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg*. 1995 Nov;21(11):947-51.
- Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Apr 24;6:103-14.
- Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004 Mar; 28(3):321-6.
- Ketchum LD. Hypertrophic scars and keloids. *Clin Plast Surg*. 1977 Apr;4(2):301-10.
- Kiil J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetate (Kenalog). *Scand. J Plast Reconstr Surg*. 1977;11(2):169-71.

- Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids. *Br J Dermatol*. 1994 Apr;130(4):498-501.
- Leung A, Crombleholme TM, Keswani SG. Fetal wound healing: implications for minimal scar formation. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Jun;24(3):371-8.
- Linares HA, Larson DL, Willis-Galstaun BA. Historical notes on the use of pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids. *Burns*. 1993 Feb;19(1):17-21.
- Moyer KE, Sagers GC, Ehrlich HP. Mast cells promote fibroblast populated collagen lattice contraction through gap junction intercellular communication. *Wound Repair Regen*. 2004 May-Jun;12(3):269-75.
- Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993 Aug;19(8):738-46.
- Oliveira GV, Hawkins HK, Chinkes D *et al*. Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens. *Int Wound J*. 2009 Dec;6(6):445-52.
- Oliveira GV. Tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas com placas siliconizadas e não siliconizadas. Tese de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.
- O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996 May;78:168-75.
- Pakhomov SP, Bolshakova VF, Akhsakhalian EC. Treatment of keloid scars. *Acta Chir Plast*. 1985;27(1):52-61.
- Perkins K, Davey RB, Wallis KA. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. *Burns Incl Therm Inj*. 1983 Jan;9(3):201-4.
- Reilly JS, Behringer WH, Trocki I. Intraoral keloid: complication of forehead flap. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1980 Mar-Apr;88(2):139-41.
- Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*. 1975 Nov;6(3):331-43.
- Saed GM, Ladin D, Olson J, Han X, Hou Z, Fivenson D. Analysis of p53 gene mutations in keloids using polymerase chain reaction-based single-strand conformational polymorphism and DNA sequencing. *Arch Dermatol*. 1998 Aug;134(8):963-7.
- Slobodkin D. Why more keloids on back than on front of earlobe. *Lancet*. 1990 Apr; 335:923-4.
- Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars keloids, and contractures. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):701-30.
- Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today*. 1998 Jan;4(1):19-24.
- van den Helder CJM, Hage JJ. Sense and nonsense of scar creams and gels. *Aesth Plast Surg*. 1994 Summer;18(3):307-13.
- Viera MH, Amini S, Valins W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 May;3(5):20-6.
- Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol*. 2004 Aug;4(8):583-94.

# Dermatoses Perfurantes

*Aguinaldo Bonalumi Filho e Maria Victória Quaresma*

As dermatoses perfurantes constituem um grupo de doenças em que ocorre eliminação transepidérmica de diferentes materiais ou constituintes da derme.

## ► Doença de Kyrle

### ■ Conceito e epidemiologia

A doença de Kyrle (ceratose folicular penetrante) manifesta-se como foliculite perfurante, cujo início é como uma pústula que passa a pápula, quando, então, ocorre a eliminação transepidérmica, e, por fim, apresenta-se como um nódulo clínicamente e histopatologicamente indistinguível das lesões de prurigo nodular. O começo do quadro ocorre na idade adulta (30 a 50 anos), e mulheres são duas vezes mais acometidas que homens. É, provavelmente, autossômica dominante. Descreve-se, com frequência elevada, em 10% dos pacientes com insuficiência renal crônica.

### ■ Clínica

As pápulas medem de milímetros a alguns centímetros de diâmetro e são centradas por rolha córnea, de localização preferencialmente folicular, mas também parafolicular; podem coalescer formando placas verrucosas policíclicas (Figura 31.1).



Figura 31.1 Doença de Kyrle. Lesões foliculares de aspecto ceratósico.

Costumam localizar-se nas extremidades, sobretudo nas pernas, mas podem ser disseminadas. Envolvimento palmoplantar é raro. As lesões podem envolver individualmente, deixando cicatriz, ao mesmo tempo em que surgem novas; normalmente são assintomáticas, mas podem ser pruriginosas. Fenômeno de Köebner é observado em alguns pacientes (Figura 31.2).



Figura 31.2 Doença de Kyrle. Fenômeno de Köebner.

## ■ Histopatologia

A histopatologia mostra eliminação transepidérmica de material dérmico, além de hiperqueratose com paraceratose e queratinização prematura das células da camada basal. Parece ocorrer deficiência no processo de glicolização epidérmica e da zona da membrana basal no local da lesão. Os estudos de microscopia eletrônica mostraram microangiopatia dos vasos dérmicos e alterações estruturais na lâmina basal da junção dermoepidérmica. Estes últimos dados confirmam a associação da doença com diabetes melito, várias vezes sugerida na literatura. Portanto, o diabetes melito e a insuficiência renal crônica podem atuar como fatores precipitantes.

## ▪ Tratamento

O tratamento com ultravioleta B (UVB) *narrow band* é extremamente eficaz. Inicia-se com 400 mJ/cm<sup>2</sup>; todas as lesões desapareceram antes de 15 sessões. Recentemente, a doxiciclina na dose de 100 mg/dia durante 28 dias foi empregada com grande sucesso. A isotretinoína oral também pode ser usada, mas com resultados controversos. Nos pacientes com insuficiência renal crônica, as lesões podem envolver somente com a estabilização do quadro clínico renal.

## ▶ Elastose perforante serpiginosa

### ▪ Conceito

É uma doença rara, caracterizada pela extrusão de tecido elástico dérmico através da epiderme.

### ▪ Etiopatogenia

Sua etiologia é desconhecida, embora haja evidências histológicas e bioquímicas de uma anomalia no tecido elástico.

Há três formas de elastose perforante serpiginosa: *idiopática* (provavelmente autossômica dominante, ocorre em aproximadamente 65% dos casos), *iatrogênica* (pode ser decorrente ao uso de medicamentos, por exemplo: 1% dos pacientes tratados com D-penicilamina apresentam a doença) ou, em aproximadamente 25% dos casos, *associada a certas doenças do tecido conjuntivo* geneticamente determinadas (Ehlers-Danlos, Marfan, osteogênese imperfeita, escleroderma, pseudoxantoma elástico e síndrome de Down).

### ▪ Clínica

A evolução é crônica e as lesões localizadas (pescoço e membros). As lesões cutâneas tendem a aparecer entre as idades de 6 e 20 anos, persistindo por 6 meses a 5 anos. Ocorre erupção de pequenas pápulas ceratóticas arredondadas e, eventualmente, umbilicadas, apresentando-se normocrômicas ou eritematosas e, posteriormente, com aspecto verrucoso, com crescimento centrífugo e serpiginoso. Normalmente é uma doença assintomática, mas pode ser pruriginosa.

### ▪ Histopatologia

A principal característica da doença está representada na histopatologia: as fibras elásticas estão fragmentadas e, em pequenos blocos, vão sendo eliminadas através da epiderme. Nesses casos, pode ser detectado um receptor de elastina de 67 kDa na epiderme, que elimina as fibras elásticas alteradas, sugerindo que a interação entre a elastina e o queratinócito possa ter algum papel na histogênese da eliminação transepidermica.

### ▪ Tratamento

Lesões localizadas podem ser eficazmente tratadas com o *laser* de CO<sub>2</sub> ultrapulsado. Alguns

pacientes podem se beneficiar com crioterapia ou imiquimode creme.

## ▶ **Colagenose perforante reativa**

### ▪ **Conceito**

É uma doença rara caracterizada pela eliminação transepitelial de colágeno alterado através da epiderme. Há duas formas distintas: *forma herdada* (provável herança autossômica recessiva), cujas manifestações ocorrem na infância; e uma *forma esporádica adquirida*, que ocorre no adulto. Na forma adquirida esta pode estar associada a insuficiência renal ou a diabetes melito.

### ▪ **Clínica**

A lesão elementar é uma pápula ceratótica e umbilicada, que involui espontaneamente em cerca de 2 meses, enquanto outras novas lesões formam-se. Estas localizam-se, com mais frequência, em mãos, pés, antebraços, pernas, face e couro cabeludo. As lesões frequentemente são pruriginosas e, muitas vezes, ocorre o fenômeno de Köebner.

### ▪ **Histopatologia**

Sua principal característica é a massa hematoxilofílica de tecido conjuntivo na derme superior, que faz uma extrusão através da ruptura da epiderme.

## ▶ **Pseudoxantoma elástico perforante periumbilical**

### ▪ **Conceito**

Pseudoxantoma elástico perforante periumbilical (elastose cálcica perforante periumbilical) é uma dermatose adquirida rara e que ocorre essencialmente em múltiparas da raça negra.

### ▪ **Clínica**

Caracteriza-se por placa, geralmente restrita à região periumbilical, de superfície amarelada, reticulada e atrófica com pápulas ceratósicas, na periferia, que elimina material esbranquiçado (cálcio).

### ▪ **Histopatologia**

A histopatologia é semelhante à do pseudoxantoma elástico. O estiramento recorrente da pele seria o fator desencadeante na gênese das alterações que ocorrem nas fibras elásticas.

## ▶ **Bibliografia**

Abdullah A, Colloby PS, Foulds IS, Witchcroft I. Localized idiopathic elastosis perforans serpiginosa effectively treated by the Coherent Ultrapulse 5000 aesthetic *laser*. *Int J Dermatol*. Sep 2000;39(9):719-20.

Andrade ZMN, Pacheco THD, França ER, Alencar E. Elastosis Perforans Serpiginosa associada a síndrome de



Down: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 1999 Nov-dez;74(6):585-90.

Budania A, De Dipankar, Sikia UN *et al*. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum: an acquired perforating disorder. *Int J Dermatol*. 2012 Apr;51:439-41.

Fujimoto N, Akagi A, Tajima S, Ishibashi A, Nomura K, Matsushita A, Nagai Y, Shishiba K. Expression of the 67-kDa Elastin receptor in perforating skin disorders. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):74-9.

Gönül M, ÇakmakSK, GULU. Two cases of acquired perforating dermatosis treated with doxycycline therapy. *Int J Dermatol*. 2006 Dec;45:1461-3.

Guimarães NS, Machado-Pinto J, Guedes ACM *et al*. Elastose perfurante serpiginosa: relato de quatro casos. *An Bras Dermatol*. 1981 Mai-Jun;56(3):189-94.

Kanasiro T, Sobania LRS, Barreto AMW, Fillus Neto J. Pseudoxantoma elástico perfurante periumbilical: a propósito de um caso. *An Bras Dermatol*. 1994 Set-out;69(5):401-3.

Kelly SC, Purcell SM. Imiquimod therapy for elastosis perforans serpiginosa. *Arch Dermatol*. 2006 Jul;142(7):829-30.

Lewis BK, Chern PL, Stone MS. Penicillamine-induced elastosis of the mucosal lip. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):700-3.

Ohe S, Danno K, Sasaki H *et al*. Treatment of acquired perforating dermatosis with narrowband ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:892-4.

Ramesh V, Sood N, Kubba A, Singh B, Makkar R. Familial reactive perforating collagenosis: a clinical, histopathological study of 10 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jun;21(6):766-70.

Saleh HA, Lloyd KM, Fatteh S. Kyrle's disease. Effectively treated with isotretinoin. *J Fla Med Assoc*. Jun 1993;80(6):395-7.

## Parte 12 ■ Distúrbios do Tecido Subcutâneo

32 ■ Paniculites, 332

33 ■ Lipodistrofias, 339

## Paniculites

*Larissa Hanauer e Luna Azulay-Abulafia*

Excluídas inúmeras entidades estudadas em outros capítulos (processos infecciosos, vasculites, granulomas inespecíficos), resta um pequeno grupo de dermatoses de localização hipodérmica que podem receber o nome genérico de *paniculite* ou *hipodermite*. Paniculite refere-se ao processo inflamatório primariamente do panículo adiposo, enquanto hipodermite é um termo mais abrangente porque não necessariamente os adipócitos estão envolvidos no processo patológico. Assim, em alguns textos, o termo hipodermite é empregado como sinônimo de paniculite (Capítulo 1, item *Estrutura e fisiologia*).

As paniculites são raras e acometem, predominantemente, as mulheres, e as manifestações clínicas em geral são muito semelhantes, com algumas variações. Dentre os sintomas, pode haver: dor, febre, mal-estar geral, adinamia e poliartralgia. As lesões cutâneas costumam apresentar-se como nódulos inflamatórios (eritematosos e dolorosos) ou não, eventualmente confluentes, raramente migratórios e que podem tornar-se ulcerados.

O diagnóstico final fundamenta-se, basicamente, em dois aspectos: o contexto clínico no qual surge a paniculite e os achados histopatológicos (sendo necessário avaliar se há vasculite ou não, tamanho do vaso, natureza das células no infiltrado inflamatório e necrose de adipócitos). É importante correlacionar esses achados com o momento em que a biopsia foi realizada (tempo de evolução da lesão). Inicialmente, ocorre uma fase inflamatória com a chegada de células, seguida ou não de necrose dos adipócitos e, conseqüentemente, acompanhada de macrófagos e/ou células gigantes e, por fim, reparação tecidual com ou sem cicatriz. Colorações especiais para identificar agentes infecciosos estão indicadas para as paniculites de natureza incerta.

A classificação das hipodermites é feita por meio de patologia, e, portanto, a quantidade do

material obtido deve ser suficiente, o que só pode ser feito por biopsia profunda com bisturi ou *punch* 6. Elas dividem-se em dois grandes grupos: *paniculites predominantemente septais* (Figura 32.1) e *paniculites predominantemente lobulares* (Figura 32.2); estas, por sua vez, apresentam dois subgrupos caracterizados pela presença ou não de vasculite. Há, ainda, um terceiro grupo com padrão misto. Nas *paniculites* com acometimento de grandes vasos, é difícil diferenciar o envolvimento de veias e artérias. A coloração do tecido elástico define essa diferença. As artérias dispõem de uma lâmina elástica interna bem formada e espessa; veias mostram uma lâmina elástica interna bem menos evidente e há minúsculas fibras elásticas entre o fascículo muscular das paredes dos vasos.

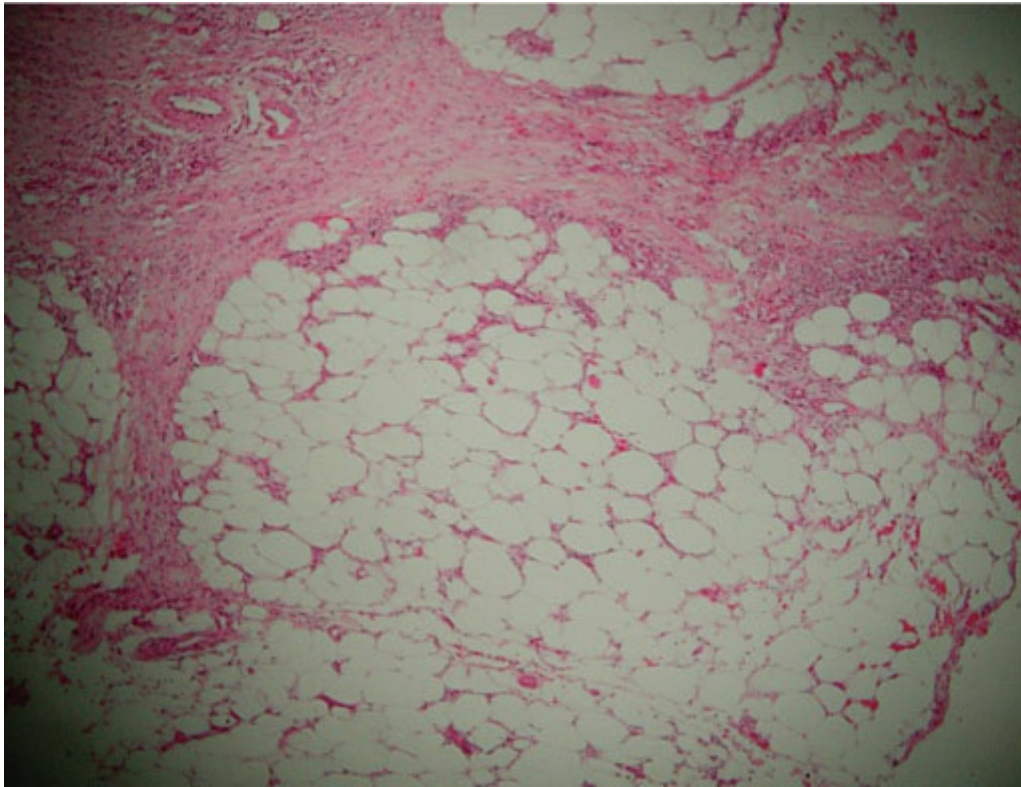


Figura 32.1 Paniculite predominantemente septal. Atividade inflamatória essencialmente nos septos. (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

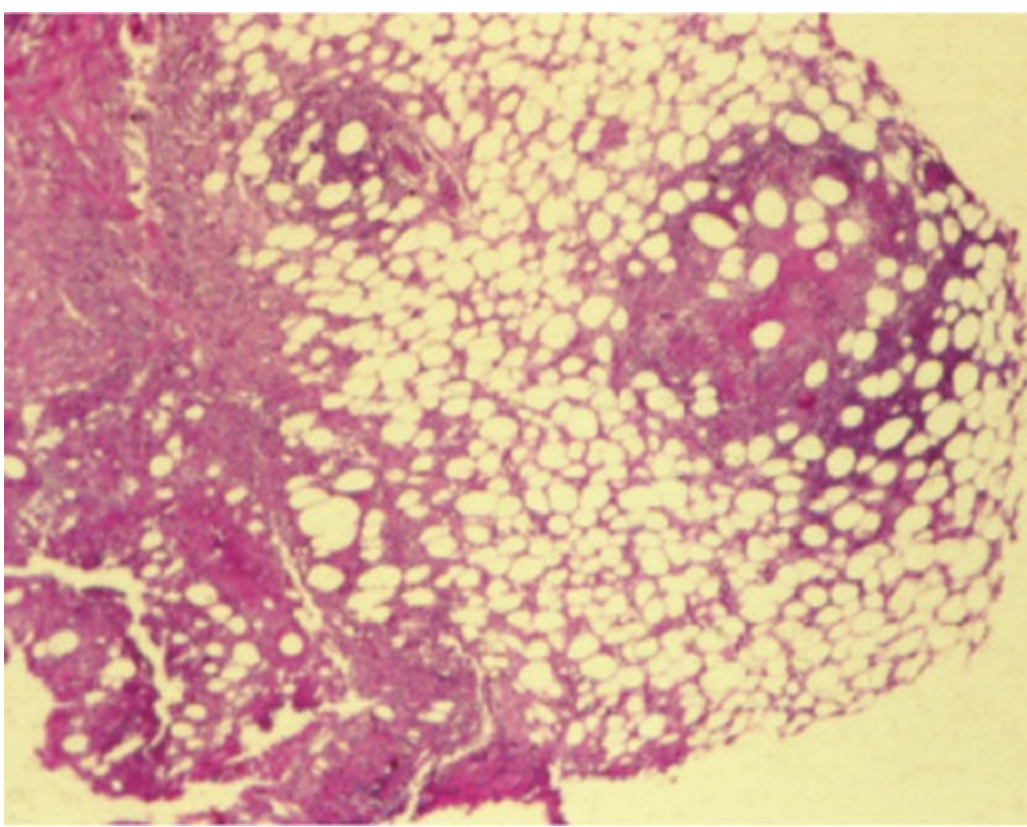


Figura 32.2 Paniculite predominantemente lobular. Atividade inflamatória essencialmente lobular. (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

Neste capítulo são abordadas apenas algumas das hipodermites, pois as demais, por serem expressões clínicas de certas doenças, são estudadas em capítulos específicos.

## ► Classificação das paniculites

As paniculites podem ser classificadas em:

- paniculites predominantemente septais:
  - eritema nodoso (EN) ou EN migratório
  - morfeia profunda (paniculite da esclerodermia)
- paniculites predominantemente lobulares com vasculite:
  - vasculite nodular/eritema indurado de Bazin
- paniculites predominantemente lobulares sem vasculite:
  - adiponecrose subcutânea neonatal; esclerema neonatal; paniculite pós-esteróide
  - paniculite traumática (pelo frio; necrose gordurosa traumática)
  - paniculite química; paniculite factícia
  - paniculite das colagenoses (lúpica, dermatomiosite)
  - paniculite lobular idiopática (Weber-Christian)
  - paniculite pancreática
  - paniculite citofágica histiocítica
- paniculites com padrão septal e lobular:
  - paniculite por deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina

⊘ paniculite esclerosante (lipodermatoesclerose).

## ► **Paniculites predominantemente septais**

### ▪ **Sem vasculite**

### **Eritema nodoso**

#### **Conceito**

É o tipo mais comum de paniculite predominantemente septal, sem vasculite. Trata-se de uma síndrome clínica caracterizada por erupção aguda de nódulos eritematosos, às vezes recorrente, de etiologia muito variada, frequentemente acompanhada de sintomatologia geral.

#### **Epidemiologia**

É mais frequente no adulto, com predomínio no sexo feminino; na criança, não há predileção de sexo. Não apresenta preferências raciais e geográficas.

#### **Etiopatogenia e histopatologia**

EN pode ser desencadeado por infecções, medicamentos, gestação, malignidades e doenças inflamatórias. Inúmeros agentes microbianos estão relacionados: estreptococos e outras bactérias, *M. tuberculosis*, vírus, protozoários e fungos. Entre os fármacos mais frequentes estão sulfas, penicilinas, anticoncepcionais e salicilatos. EN acompanha ou precede várias doenças bem determinadas, como sarcoidose, linfomas, doença de Behçet, pioderma gangrenoso, doença de Crohn, doenças autoimunes etc.

Em alguns casos, o mecanismo parece ser mediado por imunocomplexos, e raramente pode haver vasculite de vasos do septo. Inicialmente, o quadro histopatológico é de inflamação aguda, com polimorfonucleares substituídos mais tarde, total ou parcialmente, por linfócitos, histiócitos e mesmo células gigantes. Trata-se de uma paniculite septal. Não são identificados agentes patogênicos nas lesões.

#### **Clínica**

Os nódulos são eritematoedematosos e dolorosos e não sofrem ulceração. Inicialmente, são vermelho-vivos, porém, em seguida, tornam-se vinhosos e até mesmo purpúricos, com tonalidade amarelada discreta (nódulos contusiformes); são simétricos, e seu número varia de poucos a muitos; os locais de maior incidência são as regiões pré-tibiais, mas podem ocorrer em outros locais (face, coxas, membros superiores; Figuras 32.3 e 32.4). Habitualmente, na tuberculose e na sarcoidose, os nódulos restringem-se às pernas, enquanto na farmacodermia há tendência à transgressão, assim como no EN hansênico.



Figura 32.3 Eritema nodoso – paciente com sarcoidose.



Figura 32.4 Eritema nodoso.

O quadro clínico involui em algumas semanas; em certos casos, a recidiva é frequente. São manifestações gerais: faringite, amigdalite, comprometimento articular, febre, cefaleia, mal-estar, náuseas, vômitos e diarreia. Não raramente ocorrem, ao mesmo tempo, lesões de eritema multiforme. Quando associada à estreptococcia, ocorre cerca de 2 semanas após a infecção.

O *EN migrans* descrito por Bafverstedt (1954), a chamada *paniculite nodular migratória subaguda de Vilanova & Piñol* (1956) e *Perry & Winkelmann* (1964), e o *EN crônico de Fine & Meltzer* (1969) são variantes do EN.

## Diagnóstico

O quadro clínico é característico; deve-se buscar a etiologia, que pode ser obtida simplesmente por anamnese. A velocidade de hemossedimentação está elevada; há discreta leucocitose, com eventual linfocitose relativa. O diagnóstico diferencial deve ser feito com tuberculose indurativa, vasculite nodular, EN hansênico e outras paniculites.

**Eritema nodoso hansênico.** Na hanseníase há um tipo de reação (tipo II) que se caracteriza por nódulos inflamatórios disseminados e sintomas gerais. Histopatologicamente, corresponde a um processo inflamatório que acomete a derme e a hipoderme (dermo-hipodermite), com demonstração do bacilo. Há, excepcionalmente, vasculite leucocitoclástica, o que pode levar a ulcerações. Apresenta envolvimento predominantemente lobular, não sendo um EN a rigor, pois este é de localização essencialmente septal. O tratamento é feito com talidomida, corticosteroides sistêmicos e, eventualmente, outros imunossupressores.

## Tratamento

Na maioria dos casos estão indicados repouso, antipiréticos e anti-inflamatórios. A solução saturada de iodeto de potássio na dose de 6 gotas, 3 vezes/dia, é efetiva. O uso de anti-inflamatórios não esteroides na gestação deve ser evitado, especialmente no último trimestre, pois pode causar estenose do ducto arterioso e inibição do trabalho de parto (pela inibição da PGE sintetase), dando-se preferência aos corticoides orais.

## ***Paniculite nodular migratória subaguda de Vilanova-Piñol*** ***Aguadé***

A paniculite nodular migratória subaguda (PNMS), o *EN migrans* e o *EN crônico* são considerados por alguns autores denominações distintas para quadros clínicos semelhantes. A PNMS é uma variante do EN, cujo aspecto histopatológico é, na realidade, muito semelhante, porém a clínica é bem diversa. Os nódulos são pouco numerosos, geralmente unilaterais, com surgimento de novas lesões periféricas, de maior atividade e eritema intenso, enquanto a parte central sofre involução e torna-se róseo-amarelada. Essas lesões localizam-se nas pernas e, menos frequentemente, nas coxas. Artralgia e artrite ocorrem em cerca de metade dos casos. A evolução pode-se fazer em anos, com cura espontânea. O quadro responde bem ao tratamento com iodeto de potássio.



## ***Morfeia profunda (paniculite da esclerodermia)***

É um processo primariamente do tecido subcutâneo que envolve, em diferentes intensidades, a derme, a fáscia e o músculo. Caracteriza-se por múltiplos nódulos e placas, eritematosos ou hiperpigmentados, assimétricos, com predileção por ombros, membros superiores e tronco. Há espessamento e hialinização do tecido conjuntivo da derme profunda, tecido celular subcutâneo e fáscia muscular. A histologia mostra espessamento e depósito de mucina nos septos subcutâneos, além de infiltrado inflamatório linfocitário moderado, com eventual presença de plasmócitos e eosinófilos. Alguns autores consideram a fasciite eosinofílica e a morfeia pan-esclerótica formas de morfeia profunda.

### ▶ **Paniculites predominantemente lobulares**

#### ▪ **Com vasculite**

### ***Eritema indurado de Bazin (vasculite nodular)***

É a forma mais comum de paniculite lobular associada a vasculite. Clinicamente caracteriza-se por nódulos eritematosos dolorosos, com tendência a ulceração, dispostos bilateralmente nas pernas, principalmente na face posterior (Figura 32.5). Ocorre mais comumente no sexo feminino. Alguns autores admitem que o eritema indurado de Bazin seja uma forma de tuberculose verdadeira e não apenas uma reação de hipersensibilidade ao *M. tuberculosis* localizado em qualquer outro local. Raramente o bacilo da tuberculose é identificado na lesão, mas é constatada positividade da PCR para este agente (Capítulo 40, item *Tuberculose cutânea*, e Figura 40.27).

Admite-se que a vasculite nodular, também conhecida como *vasculite nodular de Montgomery* (1945), possa ser desencadeada por outras infecções, como hepatite C e algumas substâncias, como o propiltiouracil, ou seja, podendo não estar associada somente à tuberculose.

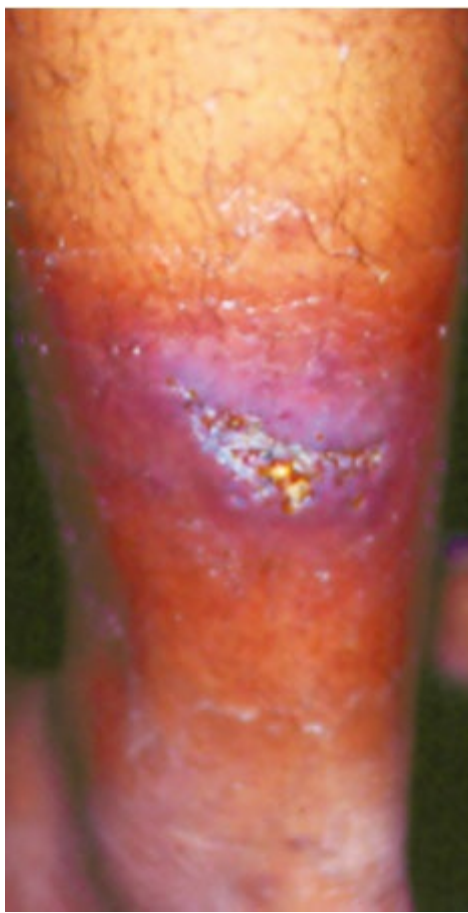


Figura 32.5 Eritema indurado de Bazin. Região da panturrilha, localização característica.

Na histopatologia observam-se os lóbulos com coleções de infiltrado inflamatório, predominantemente neutrofílico, no estágio inicial. Esse infiltrado pode ser extenso e levar à necrose dos adipócitos do tecido subcutâneo, com infiltrado inflamatório composto por histiócitos espumosos, conforme a evolução da doença. Histiócitos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos contribuem para a formação dos granulomas. Quando há intenso dano vascular surge necrose caseosa, que pode estender-se acima da derme e levar a ulceração.

## ▪ Sem vasculite

### ***Paniculites do recém-nascido***

No recém-nascido, serão estudadas duas entidades: a necrose gordurosa do recém-nascido (adiponecrose neonatal) e o esclerema neonatal. Para alguns autores, as duas entidades podem ser reunidas em uma só, ou seja, a primeira seria a forma localizada da segunda. Na realidade, em ambas, existem cristais de derivados graxos. Há uma tendência da literatura a mantê-las separadas.

O estudo químico da gordura mostra, em ambas, um ponto de fusão mais elevado. Os cristais anisotrópicos são constituídos de triglicerídios (palmitina e/ou estearina). Existe um aumento da relação dos ácidos graxos saturados e não saturados; habitualmente, no esclerema, os cristais são pequenos e chamados do tipo A, enquanto, na adiponecrose, são maiores e do tipo B. Ocorre necrose da célula adiposa em ambos, mas a reação granulomatosa secundária é mais frequente na

adiponecrose neonatal.

## **Necrose gordurosa do recém-nascido (adiponecrose neonatal)**

Surge nos primeiros dias de vida em crianças com bom estado geral. Caracteriza-se por placas duras, lenhosas, eritematovioláceas, pequenas e nodulares ou em grandes placas, porém com limites nítidos e sem apresentar o sinal de cacifo do edema. As lesões variam, em número, de uma a poucas. Bochechas, nádegas, dorso, braços e coxas são localizações frequentes. O aparecimento pode, excepcionalmente, ser tardio (meses). Involuem sem comprometimento do estado geral, sem deixar sequelas. Ocasionalmente, este tipo de necrose pode estar associado à hipercalcemia ou trombocitopenia.

A causa da doença é desconhecida; no entanto, têm sido relatados fatores desencadeantes como trauma ao nascimento, aspiração de mecônio, hipotermia ou asfixia neonatal.

A histopatologia é característica, ocorrendo intensa necrose do tecido subcutâneo, acompanhada de denso infiltrado inflamatório misto composto de neutrófilos, linfócitos, histiócitos, células gigantes multinucleadas e alguns eosinófilos. Adipócitos edemaciados com cristais eosinofílicos radiais em seu interior são típicos das paniculites do recém-nascido.

## **Esclerema neonatal**

É uma doença rara que ocorre nos primeiros dias de vida de prematuros ou crianças debilitadas. Caracteriza-se por processo difuso e progressivo, de consistência lenhosa, sem apresentar o sinal de cacifo. Em geral, ocorre primeiro nas panturrilhas e progride ascendentemente, excluindo palmas, plantas e genitais. Às vezes, o endurecimento é de tal ordem que impede a mobilização articular. A face tem a rigidez de uma máscara. Pode ocorrer liquefação da gordura, inclusive com eliminação por meio de lesões ulceradas.

A histopatologia apresenta depósitos grandes com cristais eosinofílicos radiais no tecido adiposo espessado com septos fibrosos; não se observa necrose do tecido subcutâneo nem infiltrado inflamatório, como na adiponecrose neonatal; a calcificação é rara.

A temperatura do recém-nascido diminui, o estado geral é grave e as complicações sépticas levam ao êxito letal com certa frequência. O tratamento deve concentrar-se na manutenção do equilíbrio hidreletrolítico, na profilaxia e na terapêutica anti-infecciosa. Os corticoides parecem não ter ação.

## ***Paniculite pós-esteróide***

Ocorre pela retirada rápida de diferentes corticosteróides sistêmicos empregados por via oral ou venosa. Caracteriza-se por aparecimento de nódulos múltiplos na face, nos braços e no tronco, dias ou semanas depois da suspensão da corticoterapia em altas doses. Acabam por envolver espontaneamente. Esta condição ocorre com maior frequência em crianças. Não deve ser confundida com atrofia local dos corticoides injetáveis de depósito.

## **Paniculite ao frio**

Trata-se de uma adiponecrose aguda produzida pelo frio, em áreas de pele mal protegidas durante o inverno. São nódulos eritematocianóticos, dolorosos, que podem surgir horas após a exposição ao frio. Acomete mais frequentemente crianças e mulheres. A exposição a baixas temperaturas, como na prática de esqui ou equitação, com roupas inadequadas, ou o uso de bolsas de gelo podem precipitar o quadro. A resolução faz-se espontaneamente em 2 a 3 semanas, mas pode haver formação de cicatriz, dependendo da intensidade da exposição.

Na histopatologia, identifica-se infiltrado inflamatório na junção dermoepidérmica, constituído por linfócitos, histiócitos e neutrófilos. Há um infiltrado inflamatório perivascular sem vasculite verdadeira. Necrose gordurosa e formação de pequenos cistos estão associados.

O tratamento obrigatoriamente inclui evitar a exposição ao frio. Fármacos vasodilatadores não são efetivos.

## **Paniculite traumática**

Resulta de traumas acidentais na superfície da pele. Ocorre frequentemente em mulheres com mama avantajada. Aparecem como nódulos endurecidos situados na mama, na qual a superfície da pele aparece com aspecto em casca de laranja, fazendo diagnóstico diferencial com câncer de mama. Outra localização frequente é o tornozelo, com nódulo subcutâneo eritematoso e macio, associado a trauma. Tem sido descrita também após trauma do dorso da mão (*oedème bleu*). Variantes menos comuns envolvem a face de crianças e lesões na pele após acupuntura. A paniculite por pressão também é resultante de um trauma que ocorre concomitantemente e de maneira recidivante todas as vezes que se processa um mecanismo de pressão.

Na histopatologia, estão presentes espaços císticos de formas e tamanhos variados nos lóbulos do subcutâneo, como consequência de necrose confluyente das células de gordura, circundados por grau variável de fibrose e hemorragia.

## **Paniculite química**

Relacionada com a injeção de insulina, silicone e outros. Os locais mais afetados são a face e região glútea. Clinicamente, apresenta-se como nódulos ou placas de consistência endurecida, podendo evoluir com drenagem de material gorduroso (Figuras 28.13 e 28.14). A histopatologia demonstra hipodermite que pode ser supurativa ou formar granuloma por corpo estranho. No caso de silicone ou outros tipo de preenchedores, são observados grandes vacúolos com o material injetado (queijo suíço). O tratamento é cirúrgico.

## **Paniculite factícia**

O próprio paciente injeta substâncias no tecido subcutâneo e, por definição, o paciente nega o fato. Muitas vezes, é evidente um transtorno emocional. Deve-se sempre suspeitar em casos inusitados de paniculite. Uma hipodermite de apresentação clínica e histopatológica idêntica à

paniculite química é a que ocorre nas reações à implantação de diferentes materiais cosméticos (silicone, *methylosiloxane* [*bioplastique*]), microesferas de polimetilmetacrilato e poliacrilamida (Figuras 32.6 e 32.7). O padrão histopatológico é típico e pode ser do tipo em “queijo suíço” ou reação do tipo corpo estranho (Figura 32.8).

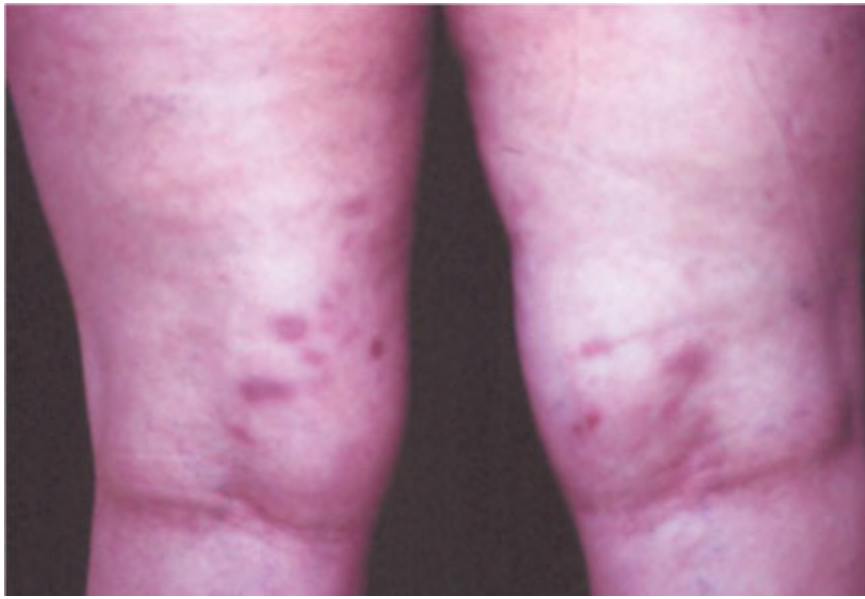


Figura 32.6 Hipodermite por corpo estranho – siliconomas.



Figura 32.7 Paniculite factícia. Injeção de silicone; paciente com história de abuso sexual na infância, marido alcoólatra e violento; as cicatrizes são resultantes de várias cirurgias prévias.

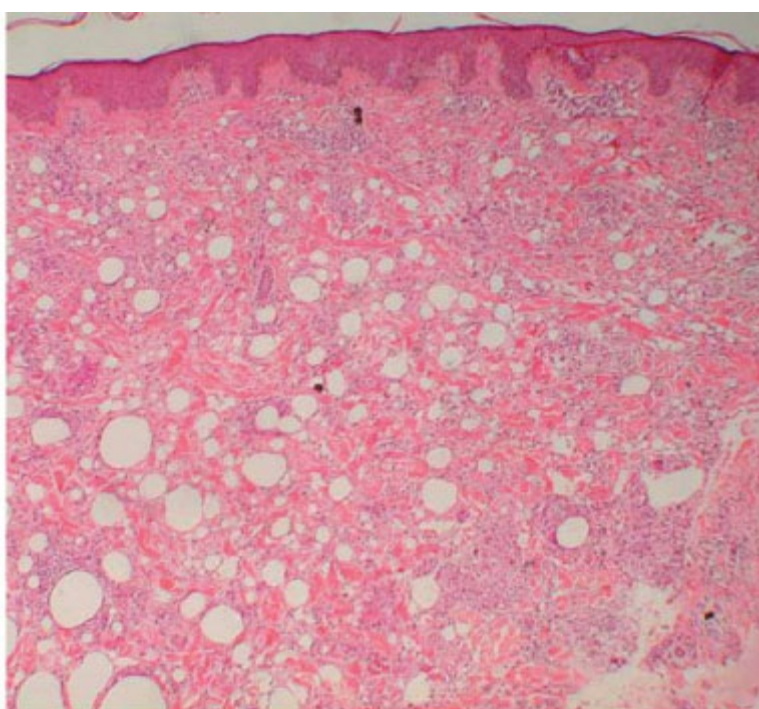


Figura 32.8 Panniculite factícia – típica imagem em “queijo suíço” por injeção de silicone; vacúolos de tamanhos diversos, ocupando toda a derme, acompanhados de processo inflamatório.

## ***Panniculite lúpica***

Ver Capítulo 62.

## ***Panniculite na dermatomiosite***

Presente em 5% dos casos de dermatomiosite, podendo estar associada a outras características cutâneas da doença ou ser a única manifestação. É menos frequente que no lúpus eritematoso e na esclerodermia. Na histopatologia ocorre comprometimento preferencialmente lobular, com linfócitos e células plasmáticas ao redor dos adipócitos. Os septos apresentam-se espessados e hialinizados. Pode haver lipodistrofia associada à calcificação. Pode responder ao tratamento da dermatomiosite.

## ***Panniculite lobular idiopática***

A doença de Weber-Christian, também conhecida como panniculite de Weber-Christian, panniculite nodular não supurativa febril recidivante, é uma panniculite sistêmica, nodular, não supurativa e recidivante, que evolui por surtos, por vezes acompanhados de febre. Embora alguns autores considerem que muitos dos casos classificados como panniculite de Weber-Christian são outras entidades nosológicas mais específicas, na literatura recente continuam a ser descritos casos cuja etiologia não se identifica e nem há entidades nosológicas associadas. Foi inicialmente caracterizada por surtos recidivantes de nódulos ou placas eritematosas móveis de 1 a 2 cm de diâmetro, acompanhadas de febre e, até mesmo, de fenômenos reumatóides. Trata-se de uma doença rara, mas sem preferência racial ou geográfica, porém com predileção pelo sexo feminino. As lesões localizam-se com maior frequência nos membros inferiores e, mais raramente, nos braços, no tronco e, até mesmo, na face. Involuem em semanas, deixando, geralmente, uma

depressão em forma de pires. Em alguns casos, há liquefação do tecido adiposo, que pode ser eliminado por meio de lesões ulceradas (paniculite liquefaciente).

As manifestações clínicas podem ficar restritas à pele, porém há casos com comprometimento de vísceras internas. Dependendo da localização do tecido adiposo perivisceral afetado, pode haver comprometimento de coração, fígado, intestino, pulmões e rins. Há casos que se iniciam em órgãos internos (dor abdominal), com febre e fenômenos articulares. Pode haver anemia, leucocitose ou leucopenia.

Os casos evoluem em meses ou anos, com sobrevida praticamente inalterada. Excepcionalmente, pode haver êxito letal na dependência do órgão interno atingido. O diagnóstico diferencial deve considerar outras paniculites, eritema indurado de Bazin e vasculites hipodérmicas.

As alterações histopatológicas iniciais são do tipo inflamatórias agudas, seguindo-se necrose das células adiposas com granuloma lipofágico e, finalmente, fibrose.

O tratamento é sintomático, procurando-se eliminar a causa quando for o caso. As tetraciclinas são úteis por seu efeito antibacteriano e ação anti-inflamatória e antilipásica. Os corticoides podem ser usados em doses altas nas fases agudas. A ciclofosfamida e a talidomida são úteis.

### ***Paniculite pancreática***

Nódulos geralmente dolorosos e necrose subcutânea ocorrem em portadores de pancreatopatias, tais como tumores pancreáticos, em especial do tipo acinar, pancreatite aguda, pancreatite traumática e pseudocistos. Poliartrite, muitas vezes destrutiva, ocorre, assim como eosinofilia e necrose da gordura intraóssea. Febre, dor abdominal, ascite e derrame pleural são manifestações que surgem em função da doença de base.

A patogênese está relacionada com o aumento de ação da lipase, da amilase e de outras enzimas no pâncreo adiposo da pele, periarticular e de vísceras. Tais enzimas hidrolisam a gordura e formam ácidos graxos livres e glicerol. Na patologia, que é típica, identifica-se uma paniculite lobular. A necrose é um achado inicial; células-fantasma são características. Pode ocorrer calcificação da gordura saponificada. O tratamento é o da doença de base.

### ***Paniculite histiocítica citofágica***

Faz parte da síndrome hemofagocítica que pode estar relacionada com a imunossupressão causada principalmente por infecções (citomegalovírus e Epstein-Barr) ou por doenças hemolinfoproliferativas, mais comumente linfomas de células T. Clinicamente, são nódulos eritematosos ou cor da pele, dolorosos, ou placas hemorrágicas mal definidas, nos membros e no tronco. Em geral são acompanhados por sintomas gerais como febre. Ao exame clínico podem ser observadas hepatoesplenomegalia, úlceras orais, pancitopenia, insuficiência hepática e coagulação intravascular disseminada.

A histopatologia é definitiva para o diagnóstico, sendo característica a proliferação

histiocítica/macrofágica fagocitando componentes de células sanguíneas. Os macrófagos que contêm fragmentos de hemácias ou leucócitos nos seus citoplasmas adquirem aspecto de saco de feijão. Esta paniculite é predominantemente lobular, com infiltrado inflamatório composto de histiócitos e linfócitos T que podem ser de natureza benigna ou maligna.

## ► **Paniculites com padrão septal e lobular**

### ■ **Paniculite por deficiência de $\alpha_1$ -antitripsina**

Esta é uma glicoproteína produzida no fígado, com atividade contra elastases neutrofilicas e outras proteases séricas; é, portanto, importante na regulação da supressão dos processos inflamatórios e imunológicos. Uma importante função é a inibição da ativação do complemento. São conhecidos mais de 30 alelos que determinam geneticamente esse distúrbio. Em todos os pacientes, dois desses alelos combinam-se para determinar o fenótipo. O alelo mais comum associado a níveis normais de  $\alpha_1$ -antitripsina é o M, e os alelos associados a níveis baixos são o S e o Z. O reconhecimento da deficiência desta enzima é importante, já que órgãos internos, como fígado e pulmões, são afetados, podendo levar a cirrose e enfisema.

A paniculite é a mais importante manifestação dermatológica dessa doença, sendo mais comum em pacientes homocigotos ZZ. Surgem nódulos subcutâneos, frequentemente na porção proximal das extremidades inferiores, podendo surgir também nos braços, no tronco e na face e, ainda, em áreas de trauma, cirurgia ou desbridamento. Tendem a ulcerar com eliminação de material oleoso que representa a necrose dos adipócitos. Quando as lesões se resolvem, deixam cicatriz atrófica.

Na histopatologia, encontra-se necrose intensa dos lóbulos, que surge de maneira focal, com adipócitos necróticos, contendo neutrófilos e histiócitos. Há neutrófilos no colágeno da derme reticular. Pode haver destruição das fibras elásticas e dos septos subcutâneos em função do intenso infiltrado neutrofilico. Em estágios mais avançados, a necrose é menos evidente e os lóbulos aparecem ocupados por histiócitos espumosos, linfócitos e fibrose.

O tratamento é classicamente feito com corticoide, com resposta razoável. Colchicina e imunossuppressores podem ser úteis. Dapsone ou doxiciclina são alternativas simples e eficazes para casos não graves. A infusão venosa de  $\alpha_1$ -antitripsina 60 mg/kg/semana está indicada nos casos graves; no entanto, a terapia por plasmáfereze é superior, mais factível e mais barata. Pacientes com doença avançada podem requerer transplante hepático.

### ■ **Paniculite esclerosante**

Tem como sinonímia *paniculite esclerodermiforme*, *lipodermatoesclerose* ou *alterações lipomembranas na paniculite crônica*. Está frequentemente associada a insuficiência venosa crônica, isquemia arterial e tromboflebite. Caracteriza-se por placas endurecidas com eritema, edema, telangiectasia e hiperpigmentação dos membros inferiores. Esse envolvimento lembra uma



“garrafa invertida”, condição secundária à fibrose e à esclerose, resultando em atrofia do tecido subcutâneo (Figura 32.9).



Figura 32.9 Paniculite esclerosante. Observe o aspecto de “garrafa invertida”. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

Na histopatologia, independentemente do estágio evolutivo da doença, há características da dermatite de estase, com proliferação dos capilares e das vênulas da derme papilar, fibrose e abundante deposição de hemossiderina. Nos estágios iniciais, o infiltrado inflamatório linfocítico está entre as fibras colágenas septais. Há também áreas de necrose isquêmica no centro dos lóbulos. São observados cistos recobertos por membrana eosinofílica com delicadas projeções para o interior dos mesmos, a chamada lipomembrana. Os vasos estão congestionados, podendo haver extravasamento de hemácias, hemossiderina e necrose do endotélio. Nos estágios tardios, os septos estão fibróticos, resultando em atrofia subcutânea.

É uma condição de difícil manuseio, e o tratamento deve visar a doença de base.

## ► Bibliografia

### Classificação das paniculites

- Requena L, Yús ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):163-83.
- Requena L, Yús ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325-61.

## **Paniculites predominantemente septais**

- Anan T, Imamura T, Yokoyama S, Fujiwara S. Erythema nodosum and granulomatous lesions preceding acute myelomonocytic leukemia. *J Dermatol*. 2004 Sep;31(9):741-7.
- Bazex A, Salvador R, Dupré A, Christol B, Rumeau H. Vilanova and Pinol subacute and migratory hypodermitis. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1968;75(3):321.
- Cahill J, Sinclair R. Cutaneous manifestations of systemic disease. *Austr Fam Phys*. 2005 May;34(5):335-40.
- Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Oct;43(4):691-7.
- Thurber S, Kohler S. Histopathologic spectrum of erythema nodosum. *J Cut Pathol*. 2006 Jan;33(1):18-26.

## **Paniculites predominantemente lobulares**

- Baselga E, Margall N, Barnadas MA, Coll P, de Moragas JM. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum-nodular vasculitis). *Arch Dermatol*. 1997 Apr;133(4):457-62.
- Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Sep;33(3):413-7.
- Flory CM. Fat necrosis of newborn; report of a case with necrosis of the subcutaneous and visceral fat. *Arch Pathol (Chic)*. 1948 Mar;45:278-88.
- Förström L, Winkelmann RK. Factitial panniculitis. *Arch Dermatol*. 1974 Nov;110(5):747-50.
- Ishikawa O, Tamura A, Ryuzaki K, Kurosawa M, Miyachi Y. Membranocystic changes in the panniculitis of dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 1996 Apr;134(4):773-6.
- Janis JF, Winkelmann RK. Histopathology of the skin in dermatomyositis. A histopathologic study of 55 cases. *Arch Dermatol*. 1968 Jun;97(6):640-50.
- Mather MK, Sperling LC, Sau P. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Int J Dermatol*. 1997 Jun;36(6):450-2.
- Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Rodríguez-Serna M, Vilata JJ, Aliaga A. Lipoatrophia semicircularis a traumatic panniculitis: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Nov;39(5 Pt 2):879-81.
- Oliveira A, Rodrigues S, Jorge R, Crespo J. Weber-Christian disease: unknown etiology systemic panniculitis. *Acta Med Port*. 2010 Nov-Dec;23(6):1113-8.
- Oswalt GC Jr, Montes LF, Cassady G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Cut Pathol*. 1978 Aug;5(4):193-9.
- Rudolph CM, Soyer HP, Schuller-Petrovic S, Kerl H. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jan;23(1):113-7.
- Schneider JW, Jordaan, HF. Histopathologic spectrum of erythema induratum of Bazin. *Am J Dermatopathol*. 1997 Aug;19(4):323-33.
- Silverman RA, Newman AJ, Levine MJ, Kaplan B. Poststeroid panniculitis: a case report. *Pediatr Dermatol*. 1988 May;5(2):92-3.
- Ter Poorten JC, Hebert AA, Ilkin R. Cold panniculitis in a neonate. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Aug;33(2 Pt 2):383-85.
- White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Jul;39(1):56-62.

Wilkemann RK, Bowie EJ. Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. *Arch Intern Med*. 1980 Nov;140(11):1460-3.

Winkelman RK, Barker SM. Factitial traumatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Dec;13(6):988-94.

Zellman GL. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Aug;35(2 Pt 1):282-3.

### **Paniculites com padrão septal e lobular**

Alegre VA, Winkelman RK, Aliaga A. Lipomembranous changes in chronic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Jul;19(1 Pt 1):39-46.

Jorizzo JL, White WL, Zanolli MD, Greer KE, Solomon AR, Jetton RL. Sclerosing panniculitis. A clinicopathologic assessment. *Arch Dermatol*. 1991 Apr;127(4):554-8.

Oliveira P, Paz-Melgar L, Takahashi MDF, Nico MMS, *et al*. Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis treated with plasma exchange therapy. *Inter J Dermatol*. 2004;43:693-7.

Smith K. Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *Inter J Dermatol*. 2004 Sep;43(9):698.

# Lipodistrofias

*Marcio Serra, Leonardo Zacharias Gonçalves e David R. Azulay*

*Lipodistrofia* é um termo frequentemente empregado como sinônimo de lipoatrofia. Porém, esta indica diminuição ou ausência de tecido adiposo, enquanto lipodistrofia significa aumento ou diminuição desse tecido, englobando processos como hiperplasia, hipertrofia ou atrofia.

As lipodistrofias correspondem a um grupo de doenças raras cuja manifestação clínica é a perda parcial ou quase completa de panículo adiposo. Elas podem ser classificadas em três grandes grupos: *generalizadas*, *parciais* (extensa, mas não generalizada) ou *localizadas* (limitada a área isolada). As lipodistrofias generalizadas (LG) e parciais (LP) podem ser de natureza genética ou adquirida, enquanto as localizadas (LL) são adquiridas. Embora essas síndromes tenham causas heterogêneas, frequentemente apresentam distúrbios metabólicos como resistência à insulina, dislipidemia e diabetes. A histopatologia confirma a diminuição do tecido subcutâneo, acompanhada ou não de processo inflamatório.

## ► **Lipodistrofias generalizadas**

A perda da gordura é progressiva e total, inclusive extracutânea, porém com discreta preservação da gordura mamária. Caso ocorra ao nascimento ou surja nos 2 primeiros anos de vida, é conhecida como *síndrome de Berardinelli-Seip*; nesse caso, é de transmissão autossômica recessiva. Se for adquirida, aparece após a primeira década de vida, sendo conhecida como *síndrome de Lawrence-Seip*.

### ■ **Síndrome de Berardinelli-Seip (LG congênita)**

Há dois subtipos genéticos descritos até hoje: o tipo 1, com mutações no gene AGPAT2, e o tipo

2, com mutações no gene BSCL2.

Caracteriza-se clinicamente por perda generalizada de gordura, inclusive a de Bichat, o que causa ao indivíduo um aspecto considerado cadavérico; justamente pela perda generalizada de gordura, as pessoas afetadas ficam com uma aparência atlética. Os achados dermatológicos são: acantose *nigricans*, hipertricose, hiperidrose, xantomas e espessamento da pele. Os pacientes acometidos apresentam características de uma síndrome anabólica com hipertrofia muscular e veias superficiais proeminentes, acromegalia facial e acral e distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e hiperlipidemia. Na adolescência, pode ocorrer diabetes cetótico resistente. A organomegalia é variável, podendo afetar fígado, rins, coração e sistema nervoso central. O aumento da genitália é encontrado principalmente em mulheres. Além disso, pode haver disfunção do eixo hipotalâmico-pituitário, dilatação dos ventrículos centrais e baixa inteligência ou, em alguns casos, retardo mental. A idade média de óbito é aos 32 anos (Figuras 33.1 e 33.2).



Figura 33.1 Síndrome de Berardinelli-Seip – exuberante acantose nigricans na região axilar. (Cortesia da Dra. Eliane Abad.)



Figura 33.2 Síndrome de Berardinelli-Seip – flebomegalia e hipertrofia muscular. (Cortesia da Dra. Simone Saintive.)

### ▪ Síndrome de Lawrence (LG adquirida)

Não há problema genético conhecido. Um terço dos pacientes apresenta antecedente de episódio infeccioso febril ou de doenças autoimunes (tireoidite, artrite reumatoide, entre outras), e 25% dos casos são precedidos por paniculites. A lipoatrofia se desenvolve de maneira insidiosa e apenas se torna aparente após a infância, antes dos 15 anos e raramente após os 30 anos. Acomete três vezes mais as mulheres. Diabetes melito insulinoresistente e alterações do metabolismo lipídico são menos observados nesse caso do que na forma genética. Pode haver comprometimento hepático e a possibilidade de desenvolver cirrose com o tempo, fator que frequentemente leva o paciente a óbito. Os rins, o coração e o sistema nervoso central praticamente não são afetados na síndrome de Lawrence.

### ▪ Diagnóstico diferencial das LG

No diagnóstico diferencial das LG, podem ser observadas síndromes complexas que envolvem lipodistrofia, como o *leprechaunismo* (*síndrome de Donohue*), que é uma síndrome hereditária mal definida e caracterizada por lipodistrofia total, hipertricose, fâcies de “gnomo”, hipertrofia dos genitais externos, retardo do crescimento, resistência periférica à insulina e morte precoce.

Outras síndromes envolvidas são: síndrome SHORT, síndrome de progéria, síndrome de Cockayne e síndrome AREDYLD (Apêndice 2).

## ▶ **Lipodistrofias parciais**

Enquanto as LG são raríssimas, as LP localizadas são menos raras. Atualmente a lipodistrofia em pacientes portadores de HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral (HAART) é o subtipo mais comum.

### ▪ **Lipodistrofia parcial familiar (síndrome de Kobberling-Dunnigan)**

São duas síndromes em uma, descritas por dois autores diferentes, Kobberling e Dunnigan, sendo esta última a mais prevalente. As variantes provavelmente correspondem a diferentes fenótipos, e, por esse motivo, são englobadas sob a denominação comum de *síndrome de Kobberling-Dunnigan*.

É uma doença rara, com herança autossômica dominante, que predomina no sexo feminino e tem sido relacionada com mutações no gene LMNA no cromossomo 1q21-22 e no gene PPARG. Em geral, surge na puberdade. As gorduras visceral e da face são poupadas, estando apenas ocasionalmente aumentadas. A fácies acromegálica e o queixo duplo são característicos, além de serem observados perda da gordura nos membros inferiores, com acentuação das veias subcutâneas e aspecto de hipertrofia muscular, e perda ou excesso de gordura no tronco. Outras manifestações associadas são hipertrigliceridemia com xantomas, diabetes insulinoresistente, ovário policístico e seus sintomas.

Lipodistrofia parcial familiar com displasia mandibuloacral é variante rara, caracterizada por hipoplasia mandibular e clavicular, baixa estatura, voz estridente e alterações ectodérmicas da pele.

### ▪ **Lipoatrofia parcial (doença de Barraquer-Simons ou lipodistrofia progressiva)**

Ocorre três vezes mais em mulheres e é o segundo tipo mais comum de lipodistrofia não localizada depois da relacionada com a HAART. Começa, em geral, na pré-puberdade (entre 8 e 10 anos), precedida por uma doença viral febril, resultando em perda gradual, lenta, progressiva e simétrica de gordura, com distribuição cefalocaudal, descendo até as coxas, o que causa aspecto cadavérico. Ocasionalmente há manutenção ou, até mesmo, aumento da gordura dos membros inferiores. É frequente o desenvolvimento de glomerulonefrite mesangiocapilar associada à hipocomplementemia (QC<sub>3</sub>), o que provoca, muitas vezes, infecções bacterianas repetidas, sendo necessário o uso de antibióticos profiláticos.

Diabetes insulino dependente ocorre em 30% dos casos, e outras manifestações de natureza

autoimune podem se associar esporadicamente. Determinados casos apresentaram perfis de hemilipoatrofia, e alguns casos raros foram descritos, com perfis de hemilipodistrofia em que a metade da face e a do tronco são afetadas.

Recentemente, foram indicadas mutações no gene LMNB2 em quatro pacientes com lipodistrofia adquirida parcial.

## ■ **Lipodistrofia associada a HIV/AIDS**

A lipodistrofia associada à infecção pelo HIV, também denominada *síndrome lipodistrófica*, pode ser causada pelo próprio vírus e acelerada ou agravada pelo uso contínuo das medicações antirretrovirais. Inicialmente relacionada apenas com o uso dos inibidores de protease, novos estudos demonstraram sua associação também ao uso de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITR), principalmente a estavudina (d4T). Esse inibidor é caracterizado por provocar distúrbios metabólicos (dislipidemia, aumento da resistência periférica à insulina e intolerância à glicose), associados à redistribuição anormal da gordura (lipo-hipertrofia central e lipoatrofia periférica). Essas alterações podem se encontrar isoladas ou associadas em um mesmo paciente. A prevalência da síndrome é estimada em 11 a 83% dos casos.

De aspecto multifatorial, sua fisiopatologia ainda não está bem esclarecida. Vários fatores podem contribuir para a redistribuição da gordura corporal e as alterações metabólicas, como: toxicidade mitocondrial nos adipócitos; aumento do gasto de energia corporal em repouso; hipermetabolismo adaptativo em função da inabilidade de armazenar gordura; modificação dos níveis de expressão da lipina no tecido adiposo; e alteração da adipogênese ou da diferenciação dos adipócitos.

As alterações anatômicas em virtude da redistribuição da gordura corporal são as mais evidentes para os pacientes e, dependendo da gravidade, podem ser estigmatizantes. As manifestações de lipo-hipertrofia mais comuns são acúmulo de gordura na região dorsocervical (“giba de búfalo” – Figura 33.3), abdome globoso, aumento das mamas nas mulheres, pseudoginecomastia nos homens e lipomas. Na lipoatrofia pode-se observar perda dos coxins de gordura da face (Figura 33.4), levando ao afinamento facial, o que confere um aspecto mais envelhecido aos pacientes, ou até mesmo fâcies cadavérica em casos mais graves. A perda de gordura dos membros superiores e inferiores também acarreta afinamento deles e evidenciação do desenho vascular venoso. A lipoatrofia da região glútea pode levar a modificação do contorno corporal e exposição do ânus, causando desconforto e/ou dor para os pacientes quando necessitam sentar em superfícies rígidas ou por períodos prolongados (Figura 33.5).





Figura 33.3 Síndrome de redistribuição da gordura (“giba de búfalo”) em paciente com AIDS.



Figura 33.4 Lipodistrofia facial em paciente com AIDS.



Figura 33.5 Lipodistrofia da região glútea em paciente com AIDS.

Além da alteração da silhueta corporal, essas mudanças que a lipodistrofia causa no corpo

suscitam em desgaste da autoimagem, diminuição da autoestima e conseqüente comprometimento da qualidade de vida dos pacientes.

A troca do esquema antirretroviral pode auxiliar, principalmente, no tratamento das alterações metabólicas, mas pouco influencia as mudanças corporais. As lesões de lipo-hipertrofia podem ser tratadas com lipoaspiração ou cirurgia tradicional. O transplante autólogo de gordura pode ser utilizado para o tratamento da lipoatrofia das nádegas e dos membros inferiores, naqueles pacientes que têm área doadora suficiente para o procedimento. Dentre todas as manifestações corporais que ocorrem na síndrome lipodistrófica relacionada com HIV/AIDS, a lipoatrofia facial é a mais estigmatizante. Seu tratamento é realizado, com sucesso, pelo preenchimento facial com polimetilmetacrilato (Capítulo 94).

## ▪ **Síndrome CANDLE**

A dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e hipertermia (CANDLE, do inglês *chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperature*) caracteriza-se por placas eritemato-violáceas anulares, lipodistrofia facial progressiva, artralgia, febre periódica e atraso no desenvolvimento (Capítulo 24).

## ▶ **Lipoatrofias localizadas**

Ocorrem algumas formas de apresentação e parecem ser variantes de um mesmo processo. Manifesta-se com uma ou várias áreas deprimidas, geralmente nas extremidades proximais, variando em um pouco mais de 20 cm de diâmetro.

### ▪ **Lipoatrofia semicircular**

A lesão tem de 2 a 4 cm de largura e, ocasionalmente, circunda toda a região acometida, que pode ser coxas, tornozelos ou braços. Em geral, é assintomática, prevalece em mulheres e desaparece espontaneamente entre 9 meses e 4 anos.

### ▪ **Lipoatrofia involucional**

É idiopática, caracterizada por perda de gordura focal de maneira não inflamatória, em geral acomete mais as mulheres, tem de 2 a 8 cm de diâmetro, manifestando-se comumente nas nádegas e nas extremidades proximais.

### ▪ **Lipodistrofia centrífuga**

Observada geralmente até os 5 anos de idade, sobretudo em crianças asiáticas. Há uma área bem demarcada de lipoatrofia com eritema e descamação periférica no tronco ou abdome, associada à linfadenopatia regional. Regride espontaneamente até a idade adulta.

### ▪ **Lipoatrofia hemifacial linear não progressiva tardia**

Ocorre na região malar, principalmente em idosos.

## ▪ **Lipoatrofia inflamatória local**

Inicia-se com nódulos inflamatórios que evoluem com a atrofia, predominantemente, das extremidades. Devem-se excluir outras causas de paniculite, sobretudo as colagenoses.

## ▪ **Lipodistrofia relacionada com a insulina**

O uso contínuo de insulina no mesmo local, em geral a menos purificada, pode causar dois padrões distintos de resposta. No primeiro, chamado *tumor insulínico*, ocorre hipertrofia do tecido adiposo e/ou fibroso. No segundo, há perda da gordura, com consequente atrofia.

Outros fármacos de uso injetável relacionados com lipodistrofias são: corticosteroides, antibióticos, ferro, heparina, vacinas e hormônio de crescimento.

## ► **Bibliografia**

### **Lipodistrofias generalizadas**

Agarwal AK, Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annu Rev Med.* 2006;57:297-311.

Bhayana S, Hegele RA. The molecular basis of genetic lipodystrophies. *Clin Biochem.* 2002 May;35(3):171-7.

Billings JK, Milgraum SS, Gupta AK, Headington JT, Rasmussen JE. Lipoatrophic panniculitis: a possible autoimmune inflammatory disease of fat. Report of three cases. *Arch Dermatol.* 1987 Dec;123(12):1662-6.

Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1220-34.

Gomes KD, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL). *Clin Chim Acta.* 2009 Apr;402(1-2):1-6.

Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2003 Mar;82(2):129-46.

Ozbey H, Ozbey N, Tunnessen WW Jr. Picture of the month. Leprechaunism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 Oct;152(10):1031-2.

Souza JB, Carvalho SP, Pereira LB, Vale ES. Você conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol.* 2006 Jan-Fev;81(1):87-90.

### **Lipodistrofias parciais**

Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):408-11.

Carr A, Samaras K, Burton S *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998 May 7;12(7):F51-8.

Carvalho Costa IM, Salaro CP, Costa MC. Polymethylmethacrylate facial implant: a successful personal experience in Brazil for more than 9 years. *Dermatol Surg.* 2009 Aug;35(8):1221-7.

Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM *et al.* Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS.* 1999 Nov 12;13(16):2261-7.

Ferrarini A, Millani D, Bottigelli N, Cagnoli G, Selicorni A. Two new cases of Barraquer-Simons syndrome. *Am J*

*Med Genet A.* 2004 May 1;126A(4):427-9.

Ferreira Marques J. Lipoatrofia annularis: case of a so far not reported disease of panniculus adiposus. *Arch Dermatol Syph.* 1953;195(5):479-91.

Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med.* 2000 Feb;108(2):143-52.

Hegele RA, Cao H, Liu DM *et al.* Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2006 Aug;79(2):383-9.

Kosmiski LA, Bessesen DH, Stotz SA, Koeppe JR, Horton TJ. Short-term overfeeding increases resting energy expenditure in patients with HIV lipodystrophy. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1009-15.

Lassalle S, Cervera P, Hofman V, Mari M, Dellamonica P, Hofman P. Antiretroviral treatments-related lipodystrophy syndrome: clinico-pathological findings. *Ann Pathol.* 2005 Sep;25(4):309-17.

Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS.* 2001 Jul 27;15(11):1389-98.

Lindgaard B, Larsen LF, Hansen AB, Gerstoft J, Pedersen BK, Reue K. Adipose tissue lipin expression levels distinguish HIV patients with and without lipodystrophy. *Int J Obes (Lond).* 2007 Mar;31(3):449-56.

McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Rev.* 2002 Jul-Sep;4(3):140-7.

Miller KD, Jones E, Yonavski JÁ, Shankar R, Feuerstein I, Fallon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):871-5.

Orsi AT, Miranda AE, Souza AC *et al.* Lipoatrofia in patients with AIDS: treatment with polymethylmethacrylate in Amazonas, Brazil. *Int J Dermatol.* 2011 Oct;50(10):1255-8.

Owen KR, Donohoe M, Ellard S *et al.* Mesangiocapillary glomerulonephritis type 2 associated with familial partial lipodystrophy (Dunnigan-Kobberling syndrome). *Nephron Clin Pract.* 2004;96(2):c35-8.

Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol.* 2000 Mar;142(3):496-500.

Peters JM, Barnes R, Bennett L, Gitomer WM, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet.* 1998 Mar;18(3):292-5.

Serra MS, Oyafuso LK, Trope BM, Munhoz Leite OH, Ramos-E-Silva M. An index for staging facial lipoatrofia and evaluation of the efficacy of the treatment with polymethylmethacrylate in HIV/AIDS patients: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jul 9. [Epub ahead of print]

van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P *et al.* Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS.* 2001 May 4;15(7):847-55.

## **Lipoatrofias localizadas**

Büyükgebiz A, Aydın A, Dündar B, Yörükoğlu K. Localized lipoatrofia due to recombinant growth hormone therapy in a child with 6.7 kilobase gene deletion isolated growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Jan-Feb;12(1):95-7.

Imamura S. Skin diseases first described in Japan. *Clin Dermatol.* 1999 Mar-Apr;17(2):117-26.

Peters MS, Wilkelmann RK. The histopathology of localized lipoatrofia. *Br J Dermatol.* 1986 Jan;114(1):27-36.

Sonnino M, Ribuffo D, Piovano L, Cigna E, Scuderi N. Nonprogressive, late onset atrophy of the cheek. *Minerva Chir.* 2000 Dec;55(12):881-5.

## Parte 13 ■ Púrpuras e Afecções Vasculares

- 34 ■ Púrpuras, 344
- 35 ■ Vasculites, 348
- 36 ■ Úlceras de Perna, 357
- 37 ■ Afecções Vasculares Predominantemente Funcionais, 359
- 38 ■ Malformações e Tumores Vasculares, 362

# Púrpuras

*Karin Krause e Rubem D. Azulay*

A lesão purpúrica decorre de hemorragia dos vasos da derme e/ou hipoderme, cujas hemácias extravasadas são fagocitadas pelos macrófagos que transformam o pigmento hemoglobínico em hemossiderina, resultando em coloração castanho-amarelada. As pequenas lesões puntiformes têm o nome de petéquias, e as maiores, de equimoses, enquanto hematoma seria uma coleção maior, em geral, de natureza traumática. As lesões purpúricas diferem das eritematosas porque não desaparecem à vitropressão. É muito comum a associação do eritema à púrpura (lesão eritematopurpúrica); nesse caso, a vitropressão faz desaparecer parcialmente a lesão. As lesões purpúricas surgem por alterações das plaquetas, dos vasos sanguíneos e da medula óssea.

De modo geral, as púrpuras podem ser divididas em 2 grandes grupamentos: *plaquetárias* e *não plaquetárias*. Entretanto, por comodidade didática, nós as classificamos em 3 grupos, conforme indicado a seguir.

## ► Classificação das púrpuras

As púrpuras são classificadas em:

- púrpura trombocitopênica, que pode ser idiopática ou secundária (sintomática)
- púrpura por disfunção plaquetária ou outras alterações nos mecanismos da coagulação intravascular
- púrpuras vasculares, que podem ocorrer devido à alteração inflamatória da parede vascular, por defeito na própria parede ou em decorrência de frouxidão e fraqueza do tecido colágeno e elástico perivascular.

Na etiopatogenia das púrpuras, devemos pesquisar: medicamentos, infecções e outras doenças de base. Os fármacos podem agir por mecanismo imunológico citotóxico, que acarreta destruição das plaquetas, podendo ocorrer de 3 maneiras: (1) o complexo fármaco-anticorpo-complemento deposita-se sobre as plaquetas, causando a destruição delas (sulfa e quinidina); (2) a substância interage com a plaqueta, introduzindo haptenos na sua superfície e provocando a reação citotóxica (penicilina); (3) o fármaco lesa a plaqueta, expondo antígenos que estimulariam a produção de autoanticorpos (alfametildopa). Os medicamentos também pode agir por alteração funcional das plaquetas (ácido acetilsalicílico, clopidogrel) ou por depressão da medula (citostáticos, AZT); nesse caso, temos também o cloranfenicol, por mecanismo idiossincrásico e por destruição dos megacariócitos (fenilbutazona).

No que diz respeito às púrpuras vasculares, o mecanismo medicamentoso pode ser imunológico ou tóxico. Não devemos esquecer que praticamente todos os tipos de fármacos (diuréticos, antirreumáticos, analgésicos, antibióticos, antidiabéticos etc.) podem determinar os mais variados tipos de púrpuras.

Diante de um caso de púrpura, impõe-se, de saída, proceder à prova do laço (quando só ela é positiva, orienta no sentido de púrpura vascular) e à contagem de plaquetas, as quais, quando estão baixas (menos de 50.000/mL) ou ausentes, indicam o diagnóstico de púrpura trombocitopênica. Às vezes, há a necessidade da realização de outros testes, como tempo de protrombina e de trombina, dosagem de fibrinogênio, assim como, mais raramente, a pesquisa de trombofilias.

O exame físico possibilita a orientação diagnóstica razoável. O histórico de sangramentos em determinadas ocasiões (menstruação, extração de dentes) ou em certas partes do corpo (boca, aparelho urinário), com formação de grandes hematomas, sugere púrpura plaquetária. Por outro lado, lesões eritematopapulopetequiais com inflamação indicam púrpuras alérgicas e, mais frequentemente, do tipo vascular. Púrpura palpável é essencialmente mediada por imunocomplexos e tem como substrato patológico a vasculite leucocitoclástica. Lesões purpúricas perifoliculares e gengivais evidenciam deficiência de vitamina C. Lesões purpúricas em áreas expostas ao sol, especialmente mãos e antebraços, em pessoas idosas, apontam para púrpura vascular senil. Petéquias conjuntivais, periorbitais e palatinas indicam a possibilidade de alteração da parede vascular por esforço físico (vômitos, tosse na amiloidose sistêmica primária); petéquias exclusivamente nos membros inferiores afastam a hipótese de púrpura trombocitopênica. A associação de prurido e petéquias sugere uma reação alérgica atuando na parede dos vasos. De valor tão grande ou até mesmo maior que o simples diagnóstico do tipo de púrpura é a procura de outras entidades nosológicas (lúpus sistêmico, leucemias, neoplasias e infecções, a ressaltar, em nosso meio, a dengue) capazes de provocar púrpura sintomática.

## ► **Formas clínicas de púrpuras**



Uma descrição minuciosa de todos os tipos clínico-hematológicos de púrpuras pode ser encontrada em um compêndio de doenças hematológicas. Este capítulo se limitará a um estudo sumário de algumas modalidades de púrpuras de maior interesse para o dermatologista.

## ■ Púrpuras trombocitopênicas

Caracterizam-se por hemorragias de certo porte (hematúria, melena), com hematomas e petéquias, em geral nos membros inferiores e superiores e nas nádegas. Surgem quando a quantidade de plaquetas está abaixo de 50.000/mL.

Há 2 grupos definidos: *idiopático (doença de Werlhof)* e *secundário*. A *púrpura trombocitopênica idiopática* manifesta-se de 2 maneiras bem definidas:

- aguda: inicia-se por infecção do trato respiratório superior, acomete crianças e adolescentes e, em geral, desaparece espontaneamente em 2 meses
- crônica: instala-se insidiosamente, com fases de remissões e exacerbações. Ocorre com maior frequência em mulheres adultas. A maioria dos pacientes com esse tipo apresenta anticorpo circulante antiplaquetário.

A *púrpura trombocitopênica secundária*, ou *sintomática*, é observada em farmacodermias, colagenoses, neoplasias, infecções, doença de Wiskott-Aldrich e outras. Geralmente, o tratamento é feito com corticoides, sendo, em alguns casos, indicada a esplenectomia.

## ■ Púrpuras por disfunção trombocítica ou por outras alterações da coagulação

Esse grupo caracteriza-se pelo fato de as plaquetas estarem normais em quantidade, porém anormais nas suas funções. Podem ser idiopáticas ou secundárias (medicamentos, outras doenças). São púrpuras intravasculares, isto é, ocorrem devido a alterações no interior dos vasos. São de maior interesse para o hematologista.

Nesse grupo estão os apresentados a seguir.

- ▶ **Púrpura fulminante.** Caracterizada por cianose acral, com várias áreas de necrose simétrica, petéquias, pápulas e bolhas. Surge em crianças, após infecções, e quase sempre com êxito letal.
- ▶ **Púrpura por autossensibilização eritrocítica (púrpura de Diamond- Gardner).** Ocorre em mulheres com distúrbios psicológicos e se caracteriza por lesões purpúricas dolorosas nas coxas, decorrentes de um mecanismo de autossensibilização às hemácias. O teste intradérmico com estroma de hemácias é positivo.
- ▶ **Púrpura em doenças sistêmicas.** Insuficiência renal, diabetes, hemocromatose, amiloidose, por exemplo.
- ▶ **Púrpura disproteínica.** Crioglobulinas, hiperglobulinemia, má absorção de vitamina K.

## ■ Púrpuras vasculares

## **Púrpura anafilactoide de Henoch-Schönlein**

Ver Capítulo 35.

### **Púrpuras pigmentares crônicas (púrpuras dermatopáticas, angiites purpúricas e pigmentares)**

Foram englobadas neste grupo uma série de entidades descritas por vários autores, em épocas diferentes, mas que, na realidade, merecem ser agrupadas por suas características comuns: (1) localizam-se quase exclusivamente nos membros inferiores; (2) o comprometimento se faz, basicamente, na parede dos capilares (*capilarite*), com discretos grãos hemossiderínicos citoplasmáticos e pequenos focos inflamatórios, preferencialmente linfocíticos e macrofágicos; (3) causa desconhecida; (4) evolução crônica, às vezes com surtos de exacerbação; (5) ausência de alterações hematológicas; (6) prova do laço positiva apenas em alguns momentos da evolução; (7) lesões petequiais, telangiectasias, pigmentação puntiforme e, às vezes, pequenas pápulas e prurido; (8) nunca ulceram e não apresentam esclerose.

Pequenas nuances morfológicas podem permitir o reconhecimento dos vários quadros, embora os modos de passagem, ou *borderline*, dificultem a classificação e, até certo ponto, reforcem a ideia do grupamento.

Assim, temos:

- na forma anular telangiectásica de Majocchi, as telangiectasias são bem nítidas, e a morfologia das lesões é predominantemente anular ou em arcos de círculo. É mais frequente nas mulheres e é bilateral
- na forma pigmentar progressiva de Schamberg, há de se destacar a evolução que se faz ascendente e progressivamente dos pés para as pernas, coxas, nádegas e até mesmo o baixo-ventre. O aspecto morfológico de pequenas telangiectasias puntiformes lembra o grão de pimenta-de-caiena (Figura 34.1). É mais frequente no homem e, em geral, é unilateral. Existem relatos de sucesso no tratamento da púrpura de Schamberg com colchicina 0,5 mg, 2 vezes/dia



Figura 34.1 Púrpura de Schamberg unilateral. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

- na forma liquenoide de Gougerot-Blum, há predominância e evidência nítida de pápulas. Geralmente é bilateral e menos comum no sexo masculino
- em geral, na forma eczematoide de Doucas e Kapetanakis, o prurido está presente, e há uma tendência exsudativa
- no líquen *aureus*, há pápulas pequenas e agrupadas, de tonalidade amarelada que lembra o ouro (daí o nome).

### ***Angiodermite pigmentar e purpúrica de Favre e Chaix***

Há autores que a incluem no grupo das púrpuras pigmentosas crônicas. Entretanto, ela pode ser estudada como entidade à parte, já que, muitas vezes, evolui com ulceração e esclerose no membro inferior. Apresenta, inicialmente, pequenas lesões purpúricas puntiformes, que ao se repetirem, com frequência, levam ao acúmulo de hemossiderina; este achado revela a cronicidade do processo (Figura 34.2) – Capítulo 36, item *Úlcera angiodérmica (Favre)*.



Figura 34.2 Angiodermite pigmentar e purpúrica. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 34.3 Púrpura senil devido a frouidão e inelasticidade do colágeno perivascular que ocorre em idosos e, muitas vezes, facilitada pelo uso de antiagente plaquetário. (Cortesia da Dra. Vivian Vianna.)

### ***Púrpura do escorbuto***

É também uma púrpura vascular, que ocorre devido à diminuição da síntese de colágeno, na qual as células do endotélio vascular estão marcadamente alteradas (Capítulo 63, item *Desvitaminodermias*).

## **Púrpura vascular tóxico-alérgica**

Substâncias medicamentosas e, principalmente, aditivos alimentares (tartrazina) podem provocar alterações da parede dos capilares, seja por mecanismo tóxico ou alérgico.

## **Púrpura senil**

Caracteriza-se por hematomas e algumas petéquias nos antebraços e no dorso das mãos de pessoas idosas, sem que haja qualquer defeito no mecanismo da coagulação (Figura 34.3). Decorre da frouxidão e fraqueza do tecido colágeno e elástico perivascular, o que leva à ruptura do vaso. O mesmo mecanismo é invocado para as lesões purpúricas que ocorrem no pseudoxantoma elástico, nas síndromes de Ehlers-Danlos, de Marfan e de Cushing, e nos casos de corticoterapia prolongada.

## **Púrpura de certas infecções**

Por mecanismo infeccioso propriamente dito, pelo desencadeamento de uma coagulopatia de consumo ou por mecanismo imunitário podem ocorrer manifestações purpúricas em determinadas infecções (meningococemia, endocardite bacteriana, riquetsioses, dentre outras).

### **■ Acroangiodermatite (pseudossarcoma de Kaposi)**

As lesões são geralmente pequenas, eritematopurpúricas, por vezes pápulas ou placas localizadas, em geral nos membros inferiores, uni ou bilaterais; raramente ocorrem nas mãos. Pode haver vesículas, edema e ulcerações, além de dor. O quadro clínico é consequência da alta pressão venosa por conta de veias incompetentes (*tipo Mali*) ou, menos frequentemente, de anormalidades arteriovenosas congênitas ou adquiridas (*tipo Bluefarb-Stewart*).

No diagnóstico diferencial clínico, temos que levar em consideração: sarcoma de Kaposi (SK), vasculite, púrpura trombocitopênica crônica ou sintomática (farmacodermia, infecciosa etc.) e púrpuras dermatopáticas.

A histopatologia se assemelha à do SK, por isso nem sempre é fácil diferenciá-la. Porém, na acroangiodermatite (ACD), os vasos são bem regulares, sem a existência das fendas muito comuns no SK, em que o extravasamento hemático é menos intenso e há menor quantidade de pigmento hemossiderínico. Há casos em que se torna necessário recorrer à pesquisa do antígeno CD-34, presente em 100% dos casos de SK e ausente na ACD, assim como a pesquisa do herpes-vírus 8. O tratamento visa solucionar, dentro do possível, a doença vascular.

## **► Bibliografia**

Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in Schamberg's disease. Evidence for cellular immune reaction in

lesional skin. *Arch Dermatol*. 1988 Jul;124(7):1058-62.

Azulay RD, Kac BK, Cotta-Pereira G, Cunha AFL. Acroangioidermitite (pseudo sarcoma de Kaposi). *An Bras Dermatol*. 2004 Mar-Apr;79(2):193-7.

Badell A, Marcoval J, Graells J, Moreno A, Peyrí J. Kaposi-like acroangioidermitite inducida por un socket de succión. *Br J Dermatol*. 1994 Dec;131(6):915-7.

Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sciences* 2006 Dec; 332(6):339-45.

Brenner S, Ophir J, Krakowski A, Weinraub Z. Kaposi-like arteriovenous malformation and angioidermitite (pseudo-Kaposi). *Cutis*. 1982 Aug;30(2):240-2, 247, 255-6.

Chalmers E, Cooper P, Forman K *et al*. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child*. 2011 Nov;96(11):1066-71.

Fishman HC. Pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot-Blum. *Cutis*. 1982 Mar;29(3):260-4.

Gast T, Kowal-Vern A, An G, Hanumadass ML. Purpura fulminans in an adult patient with Haemophilus influenzae sepsis: case report and review of the literature. *J Burn Care Res*. 2006 Jan-Feb;27(1):102-7.

Geller M. Benefit of colchicine in the treatment of Schamberg's disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Sep;85(3):246.

Hale EK. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi. *Dermatol Online J*. 2003 Oct;9(4):17.

Hoesly FJ, Huerter CJ, Shehan JM. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi: case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2009 Oct;48(10):1129-33.

Kanitakis J, Narvaez, Claudy A. Expression of the CD34 antigen distinguishes Kaposi's sarcoma from pseudo-Kaposi's sarcoma (acroangioidermitite). *Br J Dermatol*. 1996 Jan;134(1):44-6.

Kim HJ, Skidmore RA, Woosley JT. Pigmented purpura over the lower extremities. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi. *Arch Dermatol*. 1998 Nov;134(11):1477, 1480.

Krizsa J, Hunyadi J, Dobozy A. PUVA treatment of pigmented purpuric lichenoid dermatitis (Gougerot-Blum). *J Am Acad Dermatol*. 1992 Nov;27(5 Pt 1):778-80.

Nichamin SJ, Brough AJ. Chronic progressive pigmentary purpura. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi-Schamberg. *Am J Dis Child*. 1968 Oct;116(4):429-33.

Pires A, Depairon M, Ricci C, Krayenbühl B, Panizzon RG. Effect of compression therapy on a pseudo-Kaposi sarcoma. *Dermatology*. 1999;198(4):439-41.

Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Dec;16(6):318-22.

Regazzini R, Malagoli PG, Zerbinati N, De Filippi C, Serra F, Donadini A. Diamond Gardner syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol*. 1998 Jan-Feb;15(1):43-5.

Samad A, Dodds S. Acroangioidermitite: review of the literature and report of a case associated with symmetrical foot ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002 Dec;24(6):558-60.

Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. Pigmented purpuric dermatoses: an overview. *Int J Dermatol*. 2004 Jul;43(7):482-8.

Tsibouris P, Kapsoritakis AN, Bouronikou E, Boulbou M, Kyriakou D, Potamianos SP. Crohn's disease associated with severe autoimmune thrombocytopenic purpura. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Dec;12(12):1188-9.

## Vasculites

*Elisa Fontenelle de Oliveira, David. R Azulay e Rubem D. Azulay*

Representam um grupo de doenças circunscritas ou sistêmicas de etiologia e manifestações clínicas múltiplas, dependentes, em grande parte, da localização e tamanho do vaso acometido; no entanto, com um denominador comum: a inflamação da parede vascular.

As vasculites podem ser classificadas em 3 grupamentos (conforme classificação do Quadro 35.1).

### Quadro 35.1

Classificação de vasculites de Abulafia modificada por Azulay.

#### Vasculites predominantemente necrosantes

Vasculite necrosante de Gougerot-Ruiter

Púrpura de Henoch-Schönlein

Poliarterite nodosa

Vasculite necrosante granulomatosa de Wegener

Vasculite necrosante granulomatosa de Churg-Strauss

Vasculite necrosante por hipersensibilidade de Zeek

Doença de Kawasaki, ou síndrome linfonodomucocutânea

Granulomatose linfomatoide

Eritema *elevatum diutinum*

Parapsoríase aguda em gotas (Mucha-Haberman)

Urticária vasculite

Vasculites necrosantes sintomáticas

#### Vasculites predominantemente trombosantes

Tromboangiite obliterante (doença de Buerger)

Flebite de Mondor

Púrpura trombocítica trombótica

Papulose atrófica maligna (doença de Degos)

Síndrome de coagulação intravascular disseminada

Atrofia branca de Milian

Angioendoteliomatose proliferante sistêmica (Pfleger-Tappeiner)

Fenômeno de Lucio

Tromboflebite migratória

### **Vasculites predominantemente granulomatosas**

Vasculite de Horton (temporal, craniana etc.)

Polimialgia arterítica (doença de Bruce)

Doença de Takayasu

O Consenso de Chapel Hill estabelece um sistema de nomenclatura para as vasculites. Deve-se observar que não se trata de um sistema de classificação nem de diagnóstico; seu objetivo é uniformizar os termos em uso por médicos de diversas localidades e diferentes especialidades (Quadro 35.2)

#### **Quadro 35.2**

Nomenclatura das vasculites de acordo com o Consenso de Chapel Hill (2012).

### **Vasculites de grandes vasos (VGV)**

Arterite de Takayasu (AT)

Arterite de células gigantes (ACG)

### **Vasculites de vasos de médio calibre (VVM)**

Poliarterite nodosa (PAN)

Doença de Kawasaki (DK)

### **Vasculites de pequenos vasos (VPV)**

Vasculite associada a anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA)

    Poliangiite microscópica (MPA)

    Granulomatose com poliangiite (Wegener) (GPA)

    Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss) (GEPa)

VPV por imunocomplexos

    Doença do anticorpo antimembrana basal glomerular

    Vasculite crioglobulinêmica (VC)

    Vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) (IgAV)

    Vasculite urticariforme hipocomplementêmica (VUH) (vasculite anti-C1q)

### **Vasculites de vasos de calibres variados (VVCV)**

Doença de Behçet (DB)

Síndrome de Cogan (SC)

### **Vasculites de um único órgão (VUO)**



Arterite cutânea

Vasculite primária ao sistema nervoso central

Aortite isolada

Outras

### Vasculites associadas à doença sistêmica

Vasculite lúpica

Vasculite reumatoide

Vasculite da sarcoidose

Outras

### Vasculites associadas a etiologias prováveis

Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C

Vasculite associada ao vírus da hepatite B

Aortite associada à sífilis

Vasculite por imunocomplexos associada a fármacos

Vasculite associada a ANCA induzida por fármacos

Vasculite associada ao câncer

Outras

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA *et al.* (2013).

---

## ► Vasculites predominantemente necrosantes

Trata-se de um grupo de doenças, em geral sistêmicas com manifestações cutâneas, desde eritema até necrose e com agressão frequente a outros órgãos, com 2 características histopatológicas básicas: a inflamação e a alteração fibrinoide da parede dos vasos. A inflamação é de neutrófilos com leucocitoclastia (poeira de núcleos de neutrófilos), e a degeneração fibrinoide leva a um grau maior ou menor de necrose que favorece o extravasamento de hemácias, sendo, por isso mesmo, sinônimas as denominações vasculite necrosante e *vasculite leucocitoclástica*. São relativamente raras, acometendo especialmente adolescentes e adultos, sem predileção por sexo e cor.

Em seus trabalhos originais, Zeek chamou esse grupo de vasculites de *angiites por hipersensibilidade*, porque 7 de seus 10 pacientes apresentaram o início da doença após reação alérgica à sulfonamida. Atualmente, sabe-se que, além da natureza alérgica (medicamentos e outros), infecções bacterianas e virais, doenças do colágeno e neoplasias são também capazes de desencadear o processo. No entanto, em grande número de casos, não é possível estabelecer a etiologia.

A patogenia está relacionada com a ocorrência de imunocomplexos na parede dos vasos, que podem formar-se primariamente no local ou, quando circulantes, na maioria das vezes, lá se depositarem. Para que ocorra tal deposição, é necessário que haja inicialmente retração das

células endoteliais, que seria induzida pelas aminas vasoativas (histamina, serotonina, *slow-reacting substance* [SRS] e outras). Após a fixação do Ag-Ac na parede do vaso, o complemento é ativado, causando a destruição tecidual – indiretamente, pela formação de potentes mediadores da inflamação, e diretamente, por  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$  e  $C_5a$ . Este último é potente fator quimiotático para neutrófilos, o que explica o grande número destes nas lesões. No entanto, em certos casos, predominam eosinófilos ou linfócitos. A interação entre imunocomplexos e linfócitos T e B imunologicamente competentes também pode causar a destruição local. Em algumas vasculites necrosantes (Wegener, Churg-Strauss), ocorre concomitantemente o aparecimento de pequenos granulomas na parede dos vasos.

Todo caso de vasculite necrosante, independentemente de sua apresentação clínica, requer uma investigação laboratorial no sentido de desvendar causas, mecanismos e extensão sistêmica, buscando um tratamento mais adequado e, assim, um melhor prognóstico. Como exigências laboratoriais mínimas, propomos: hemograma, hemossedimentação, coagulograma, fatores antinuclear e reumatoide, crioglobulinas, níveis séricos de imunoglobulinas, pesquisa de imunocomplexos em lesão recente (menos de 24 h), exame bacteriológico de vários locais (garganta, aparelho urinário etc.), testes intradérmicos microbianos, biópsia de pele e/ou rins, exame de urina e fezes e radiografia de campos pulmonares e outros setores, conforme o caso.

O que caracteriza clinicamente as vasculites necrosantes é a necrose, que pode ser puntiforme ou apresentar-se com dimensões maiores, podendo alcançar áreas de alguns centímetros de diâmetro. A necrose clínica pode faltar em determinado momento; no entanto, em geral, aparece mais cedo ou mais tarde e resulta da maior ou menor intensidade ocasional do processo imunopatológico. Existem os mais diversos tipos lesionais: eritema em pequenas ou grandes áreas, seropápulas, pápulas de tamanhos variados, tubérculos, nódulos eritematosos, bolhas, lesões purpúricas e ulcerações (Figuras 35.1 e 35.2). O achado de púrpura palpável é característico de vasculite leucocitoclástica, sendo comuns as cicatrizes, em geral deprimidas, decorrentes de involução natural e espontânea de lesões anteriores. Idênticas lesões podem ocorrer em mucosas, havendo apresentações clínicas (Churg-Strauss, Wegener) em que a predominância é nas mucosas das vias respiratórias superiores (Figura 35.3).



Figura 35.1 Vasculite leucocitoclástica – localização mais habitual.



Figura 35.2 Vasculite leucocitoclástica. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 35.3 Vasculite leucocitoclástica apresentando o tipo lesional que melhor se associa ao quadro – a púrpura palpável. Paciente recebera transfusão há 4 meses.

As lesões podem ser poucas ou numerosas e estar em fases evolutivas diversas, dando ao quadro um aspecto de polimorfismo. Em geral, são simétricas e podem localizar-se em quaisquer áreas do corpo, sendo os membros inferiores os mais frequentemente acometidos em determinados tipos (Gougerot-Ruiter), enquanto o maciço central da face é a área predileta em outras (Wegener e Churg-Strauss).

O quadro pode ficar restrito à pele (eritema *elevatum diutinum* e a maioria dos casos de Gougerot-Ruiter) ou apresentar manifestações sistêmicas. Estas ocorrem quase sempre em alguns tipos de vasculite necrosante e são obrigatórias em outros (Wegener, Churg-Strauss, Henoch-Schönlein).

As manifestações sistêmicas podem ser febre, dores articulares, dores abdominais, comprometimentos renal, pulmonar, cardíaco, do sistema nervoso, do aparelho gastrointestinal e outros.

A evolução pode fazer-se por surtos agudos, subagudos ou de tipo crônico. A colchicina pode ser efetiva no tratamento de várias vasculites que apresentam leucocitoclasia.

A seguir, são abordados quadros mórbidos, bem caracterizados e autônomos, que apresentam a necrose fibrinoide da parede dos vasos como denominador comum e que têm maior interesse para o dermatologista.

## ▪ Vasculite necrosante de Gougerot-Ruiter

O comprometimento é dos pequenos vasos. Inicialmente conhecida como doença trissintomática (púrpura, pápulas eritematosas e nódulos), passou a ser tetra, penta e polissintomática. Pode surgir de maneira aguda, com surtos que demoram várias semanas e recidivas frequentes, ou se arrastar cronicamente com surtos subentrantes. A localização mais frequente é nos membros inferiores. Pode ficar restrita à pele (70% dos casos); no entanto, manifestações sistêmicas mais ou menos intensas podem ocorrer (febre, artralgia, comprometimentos renal, vascular e gastrointestinal). É mais comum nos adultos, sobretudo do sexo feminino. A alergia microbiana parece predominar na etiopatogenia; as lesões sugerem ora fenômeno de Arthus, ora de Schwartzman. Para alguns autores, trata-se de doença espectral, sendo a apresentação aguda a púrpura de Henoch.

## ▪ Púrpura de Henoch-Schönlein (púrpura anafilactoide)

Acomete habitualmente crianças e adultos jovens, com predileção pelo sexo masculino (2:1). Geralmente, é de início agudo, com frequência após infecção das vias respiratórias superiores, com sintomas sistêmicos de incidência e concomitância variadas, destacando-se os seguintes: febre, poliartralgia (púrpura reumatoide), dor abdominal (púrpura abdominal), em cólica, muitas vezes acompanhada de vômitos, diarreia ou constipação intestinal e mesmo sangramento. Envolvimento renal é frequente, com deposição subendotelial granular ou nodular de IgA, IgG e C<sub>3</sub> na membrana basal do glomérulo. Eventualmente, cursa com hematúria, proteinúria, diminuição da capacidade de concentração urinária e diminuição do *clearance* de creatinina. Concomitantemente, surgem as manifestações cutâneas com predominância de lesões urticariformes e purpúricas; pápulas, bolhas, necrose e ulcerações podem ocorrer (Figura 35.4). A predominância é nos membros inferiores e tronco, sendo a mucosa oral raramente afetada. A doença pode restringir-se a um único surto ou a numerosos surtos durante anos, podendo, às vezes, levar ao êxito letal por insuficiência renal crônica; é vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos. Na imunofluorescência direta, é característica a presença de IgA. Em alguns casos, uma etiologia alérgica consegue ser detectada. Não há trombocitopenia.

O *edema agudo hemorrágico do lactente* é uma variante anatomoclínica rara de vasculite leucocitoclástica e, para alguns autores, faria parte do espectro da púrpura de Henoch-Schönlein.



Figura 35.4 Púrpura de Henoch-Schönlein confirmada na imunofluorescência com IgA na parede vascular.

Esta entidade acomete crianças de 4 meses a 2 anos, e tem como característica clínica marcante o contraste entre a aparente gravidade do quadro cutâneo e o bom estado geral dos pacientes. As lesões são, em geral, de instalação rápida e caracterizam-se por serem equimóticas e purpúricas, assumindo frequentemente formato em disco, anel ou alvo. O acometimento preferencial se dá na cabeça e extremidades (inclusive orelhas). O quadro clínico não necessariamente é trissintomático com edema de extremidades, febre e púrpura. A involução ocorre em cerca de 12 dias; o envolvimento visceral não é esperado; acomete, em geral, rins e intestinos.

A etiopatogenia é incerta e pode estar relacionada com agentes infecciosos (vírus, bactérias ou vacinas), ou ser uma farmacodermia.

### ■ **Poliarterite nodosa (doença de Kussmaul-Maier)**

Trata-se de uma doença que acomete artérias de médio e pequeno calibres, sobretudo nos locais de bifurcação em que, como consequência do processo patológico, se formam aneurismas. Para o diagnóstico, é essencial a reação inflamatória aguda, ao lado de processo cicatricial em um mesmo vaso. Ocorre, sobretudo, em adultos (quarta e quinta décadas) com predominância do sexo masculino (4:1). Os locais mais frequentemente acometidos são coração, rins, músculos, vasos mesentéricos e *vasa nervorum* dos nervos periféricos. As manifestações clínicas da doença decorrem principalmente da isquemia consequente ao processo de reparação. O início pode ser o de um quadro respiratório alto; há posteriormente o aparecimento de febre, artralgias, comprometimento renal grave (infarto e glomeruloesclerose) com instalação de hipertensão e necrose da mucosa gastrintestinal, causando hematêmese, melena e peritonite. Sintomatologia de infarto de baço ou fígado podem surgir, bem como lesões oculares e do SNC.

Na pele, além dos nódulos ao longo do trajeto dos vasos, podemos encontrar: ulceração-gangrena secundária a infarto, equimoses consequentes à ruptura de aneurismas e livedo reticular.

Algumas associações estão bem estabelecidas, como as hepatites B e C, febre do Mediterrâneo, doenças inflamatórias intestinais, lúpus eritematoso sistêmico e leucemia pilosa.

O prognóstico é grave. Existem apresentações exclusivas da pele como também de outros órgãos, mas as sistêmicas são a regra. Os tipos exclusivamente cutâneos incidem principalmente em crianças, com cura espontânea após alguns anos.

## ■ **Granulomatose de Wegener**

Acomete pessoas adultas com predominância do sexo masculino (2:1). Ao lado das alterações histopatológicas comuns às vasculites necrosantes, há que se acrescentar a ocorrência de granulomas nos vasos de pequeno calibre. Em geral, inicia-se por sintomatologia das vias respiratórias superiores (rinorreia, obstrução nasal, epistaxe), com lesões necrosantes do maciço central da face e tendência progressiva e, às vezes, rápida (Figura 35.5). Alguns casos, contudo, iniciam-se pelo trato respiratório inferior, sendo frequentes: dor torácica, tosse e ulcerações orais. O estado geral é comprometido rapidamente (febre, astenia, artrite) e o êxito letal é frequente pelas alterações renais graves que conduzem à uremia. Lesões cutâneas eritematopapulosas, nodulares, bolhosas, urticariformes, purpúricas e necróticas ocorrem nos membros superiores e inferiores, em cerca da metade dos casos. Outros órgãos – como olhos, baço, gânglios e testículos – podem ser comprometidos. O prognóstico é grave. O anticorpo antineutrófilo (anticitoplasma, c-ANCA) é um marcador dessa doença (80 a 90% dos casos); por meio de imunoensaio, constata-se o padrão antiproteinase 3 do c-ANCA, que é o mais específico da doença.



Figura 35.5 Vasculite granulomatosa de Wegener – desabamento do nariz. (Arquivo Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação, UFRJ.)

## ■ **Granuloma letal da linha média**

É uma denominação em desuso, uma vez que as técnicas laboratoriais atuais nos possibilitam individualizar, quase sempre, as entidades causadoras dessa síndrome clínica. Acomete primordialmente homens de 20 a 50 anos.

Em geral, inicia-se por eliminação nasal de material mucoide, acompanhada de necrose do septo. Tende a ser progressiva, com destruição do nariz, espaços sinusoidais, palato e faringe – o maçico central da face. Na ausência do tratamento efetivo, pode ocorrer destruição óssea.

As 3 principais causas desse quadro são: granulomatose de Wegener, linfoma extranodal de células K/NK, tipo nasal e reação granulomatosa não neoplásica. Para alguns autores, a entidade seria simplesmente consequente a processos imunoproliferativos angiocêntricos, sendo, portanto, de natureza predominantemente linfomatosa (células T). A rara entidade denominada pseudotumor inflamatório miofibroblástico (não forma granuloma), tal como a amebíase, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (Capítulo 46).

Para se chegar ao diagnóstico, muitas vezes, é necessária a realização de múltiplas biopsias com imuno-histoquímica.

O tratamento, dependendo da doença de base, pode ser feito com quimioterapia (granulomatose de Wegener) ou radioterapia (Capítulo 53).

## ■ **Vasculite necrosante granulomatosa de Churg-Strauss (vasculite necrosante alérgica)**

Do mesmo modo que a precedente, acomete pequenos vasos. Na patologia, difere não apenas pela formação de granulomas necrosantes na parede vascular, mas também extravasculares, e, principalmente, pela exuberante quantidade de eosinófilos do infiltrado; na anterior, no infiltrado, predominam linfócitos e células plasmáticas.

Incide mais em mulheres (4:1). Muitas vezes, a angiíte sistêmica é precedida, às vezes de anos, por sintomas das vias respiratórias superiores, mais especificamente asma. A confirmação diagnóstica é dada pela ocorrência de 4 dos 6 critérios estabelecidos pelo American College of Rheumatology: asma, eosinofilia periférica marcante, infiltrados pulmonares tipo Löeffler, alterações dos seios paranasais, neuropatia periférica e achados na patologia, conforme já descrito. É frequente o acometimento do SNC (paraplegias, convulsões, coma etc.). Outras manifestações clínicas são: dor abdominal, artralgias, febre, perda de peso, celulite eosinofílica (síndrome de Wells), pericardite etc. A *causa mortis* mais frequente é a miocardite. O prognóstico é grave.

## ■ **Vasculite necrosante por hipersensibilidade de Zeek**

Trata-se de uma classificação de hipersensibilidade sistêmica aguda, acometendo os pequenos vasos e levando à morte em pouco tempo, se não tratada adequadamente. As lesões, tanto cutâneas



quanto viscerais, têm praticamente a mesma idade, sendo muito expressivas a pneumonite necrosante focal e a glomerulonefrite necrosante. Determinados fármacos (penicilina, sulfonamidas, iodetos) têm sido incriminados como agentes etiológicos.

## ▪ **Doença de Kawasaki (síndrome linfonodomucocutânea)**

Acomete crianças com menos de 5 anos em 85% dos casos, sobretudo em torno de 18 meses, e caracteriza-se clinicamente por:

- febre (39 a 40°C) durando de 1 a 3 semanas, não responsiva a antibióticos ou a antipiréticos
- lesões da mucosa oral (eritema e fissura de lábios, língua framboesiforme)
- erupção cutânea generalizada, que pode ser escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfica
- eritema e edema das extremidades, seguidos de descamação, com início a partir das bordas das unhas
- linfadenopatia cervical.

Ocasionalmente, ocorrem artralgia, artrite, miocardite, meningite asséptica etc. Achados laboratoriais frequentes são: leucocitose elevada com desvio para a esquerda, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, transaminase glutâmico-oxaloacética sérica (SGOT) elevada, alfa globulina elevada e inúmeras alterações no ECG.

Trata-se de uma verdadeira pan-arterite necrosante de etiologia desconhecida e, de acordo com a maioria dos autores, deve ser considerada como idêntica à pan-arterite nodosa infantil, apesar de algumas diferenças na patologia.

O prognóstico é bom e a doença involui espontaneamente em cerca de 2 meses; o índice de recorrência fica em torno de 1 a 35. No entanto, 1 a 2% dos pacientes morrem, em geral por trombose das coronárias.

O diagnóstico diferencial é feito com escarlatina, eritema multiforme, artrite reumatoide juvenil e infecções bacterianas e virais.

O tratamento é realizado com imunoglobulina humana em altas doses (80 a 100 mg/kg/dia), com resultados espetaculares, associada ao ácido acetilsalicílico.

## ▪ **Granulomatose linfomatoide**

Descrita em 1972, trata-se de uma vasculite granulomatosa que afeta principalmente os pulmões. A patologia das lesões revela pleomorfismo de linfócitos, com inúmeras atipias. Em aproximadamente 15% dos casos, evolui para linfoma. Ao contrário da granulomatose de Wegener, não há envolvimento renal, sendo, no entanto, comum o envolvimento do SNC. As lesões cutâneas ocorrem em 30% dos casos e podem ser nódulos, pápulas e placas com tendência a ulceração. É rara a ocorrência de púrpura. A artralgia é uma manifestação frequente.

## ▪ **Eritema elevatum diutinum**

É uma apresentação crônica da vasculite leucocitoclástica, caracterizada clinicamente pela ocorrência de pápulas, nódulos ou placas simétricas sobre a superfície extensora dos joelhos, cotovelos e pequenas articulações das mãos. Menos frequentemente, ocorrem lesões no pavilhão auricular, nádegas e membros inferiores. Vesículas, bolhas e ulcerações podem ocorrer no centro das lesões. Artralgia é uma manifestação constante. As lesões podem involuir espontaneamente, aparecer e desaparecer no mesmo local, ou permanecer indefinidamente, tornando-se, então, fibróticas. Nas lesões recentes, encontramos os achados clássicos das vasculites leucocitoclásticas, enquanto nas lesões crônicas ocorre fibrose com acúmulo de lipídios no interior de histiócitos e no meio extracelular, o que se correlaciona com a cor das lesões, visto que, na fase aguda, elas são eritematopurpúricas e, na fase crônica, róseo-amareladas. Trata-se de uma doença rara que acomete principalmente os adultos do sexo masculino.

A patogenia parece estar relacionada com um mecanismo de hipersensibilidade ao estreptococo, visto que as lesões pioram após infecções estreptocócicas e que, no local de teste intradérmico com estreptoquinase, ocorre vasculite leucocitoclástica.

O diagnóstico diferencial é realizado principalmente com xantomas, retículo-histiocitose multicêntrica e com granuloma facial.

O tratamento com sulfonas fornece excelentes resultados e é interessante notar a recidiva das lesões 12 a 24 h após a interrupção do tratamento.

### ▪ **Granuloma facial (granuloma facial com eosinófilos)**

A apresentação clínica se dá como placa ou nódulo que podem ser múltiplos, de tonalidade avermelhada em que, caracteristicamente, despontam óstios foliculares proeminentes; discreta descamação e telangiectasias podem ser observadas (Figura 35.6). O tamanho varia de alguns milímetros a centímetros e localiza-se essencialmente na face de adultos. A evolução é crônica e a doença fica restrita à pele.

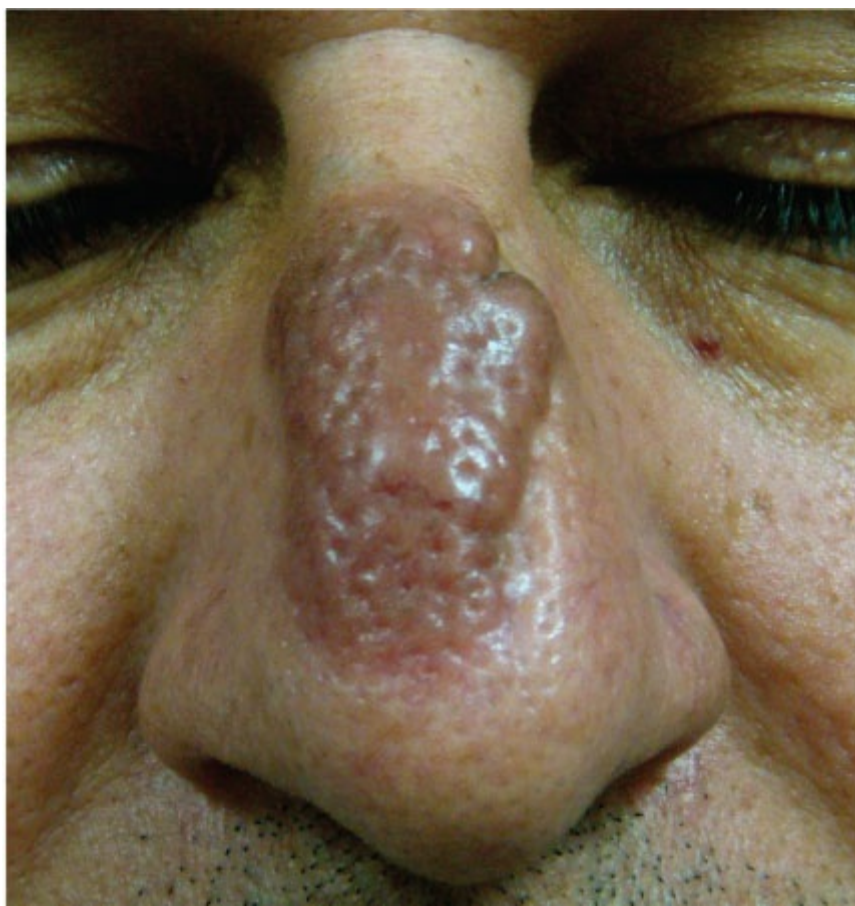


Figura 35.6 Granuloma facial – sobre a lesão, a característica proeminência dos óstios foliculares e telangiectasia, na localização mais habitual. (Cortesia do Dr. Guilherme Loda.)

O diagnóstico é confirmado pela típica histopatologia, em que se observa uma faixa de colágeno normal (zona Grenz) separando a epiderme da derme. Nesta, ocorre infiltrado inflamatório denso, em que predominam eosinófilos e neutrófilos, além de plasmócitos, linfócitos e histiócitos. Os anexos estão preservados e os vasos sanguíneos estão dilatados e apresentam material fibrinoide nas paredes. A imunofluorescência mostra deposição principalmente de IgG e C<sub>3</sub>, ao longo da membrana basal e ao redor dos vasos. Tais achados colocam essa entidade dentre as vasculites.

O diagnóstico diferencial é realizado com picada de inseto, pseudolinfoma, linfoma, leucemia, sarcoidose, rosácea, sífilis terciária, hanseníase tuberculoide, paracoccidioidomicose e lúpus eritematoso túmido. Quando de localização extrafacial, se assemelha, tanto na clínica quanto na patologia, ao eritema *elevatum diutinum*; neste ocorrem alterações também na epiderme.

O tratamento é feito com infiltração intralesional de triancinolona 5 mg/mL ou sulfona 100 mg/dia. Métodos cirúrgicos diversos têm sido relatados. Há um relato de caso que mostra eficácia do tacrolimo a 0,1%, em 2 aplicações/dia.

É importante não confundi-lo, por conta da nomenclatura, com o granuloma eosinofílico, que é uma forma de histiocitose, do tipo Langerhans (Capítulo 25, item *Histiocitose de células de Langerhans*).

- **Parapsoríase aguda em gotas (doença de Mucha-Haberman, pitiríase liquenoide e varioliforme aguda)**

Trata-se de uma vasculite linfocitária dos pequenos vasos da derme superior. Há 2 apresentações clínicas: *aguda* e *crônica*. A primeira inicia-se por surto eruptivo que pode, em alguns casos, ser precedido de sintomatologia geral discreta (febre, astenia, cefaleia, artralgia). A crônica aparece em discretos surtos subentrantes, sem sintomatologia geral. As lesões consistem em pápulas eritematosas, com necrose central, sobretudo na aguda; na crônica, raramente há necrose, e sim lesões papuloeritematoescamosas. Estas se localizam no tronco e membros, surgindo em surtos e, em geral, poupando a face. Ao involuírem, podem deixar ora cicatrizes deprimidas ora lesões leucodérmicas.

É uma vasculite linfocítica. A regressão espontânea pode ocorrer em semanas ou meses. Acomete com mais frequência jovens do sexo masculino. Habitualmente, o prognóstico é bom. Nos casos mais graves, utiliza-se prednisona 20 mg/dia. A fotoquimioterapia com PUVA também fornece bons resultados – Capítulo 13, item *Pitiríase liquenoide (parapsoríase em gotas)*.

## ■ Vasculite urticariforme (urticária vasculite)

*Paulo R. Criado*

A *vasculite urticariforme* (VU) ou *urticária vasculite* (UV) é um tipo de vasculite leucocitoclástica e, por isso, é preferível a denominação VU a UV. É definida clinicamente pelo aparecimento de urticas que tendem a ser dolorosas ou causar a sensação de queimação na pele, durando além de 24 h, e que ao regredirem podem deixar como seqüela hipercromia de natureza purpúrica (Figuras 35.7 e 35.8). Muitos casos são idiopáticos, embora frequentemente se associem a diminuição nos níveis do complemento sérico (VU hipocomplementêmica), doenças autoimunes, particularmente lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença de Sjögren, doença do soro e infecção pelo vírus da hepatite B ou C. A VU pode ser normocomplementêmica, a qual é geralmente idiopática. Tem-se relatado a evolução do tipo idiopático para a associação com o LES.



Figura 35.7 Vasculite urticariforme.



Figura 35.8 Vasculite urticariforme – além do componente urticariforme, há um componente purpúrico nas lesões que perduram por mais de 24 h. Observe hiperpigmentação residual em lesões prévias.

Na VU, do ponto de vista histopatológico, há, de maneira característica, um edema endotelial, infiltrado perivascular de neutrófilos, debris nucleares, diapedese de hemácias e deposição de fibrina. Aproximadamente 60 a 80% dos casos ocorrem em mulheres.

O evento inicial na VU consiste na deposição de imunocomplexos e  $C_3$  nas vênulas pós-capilares da pele de aspecto clínico normal, ocorrendo na sequência a ativação do complemento. O  $C_{5a}$  produzido atua como fator quimiotático de neutrófilos e eosinófilos.  $C_{3a}$ ,  $C_{4a}$  e  $C_{5a}$  podem mediar a

degranulação mastocitária e causar dilatação vascular e extravasamento de plasma. O  $C_{5a}$  também pode ativar a cascata de coagulação. A ativação do complemento forma o complexo de ataque à membrana que causa dano às membranas endoteliais. Por sua vez, a ativação dos mastócitos e a liberação de mediadores, que incluem o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), podem ser desencadeadas pelo complemento ou por outros fatores desconhecidos. A ativação de mastócitos e eosinófilos no início do curso do processo influencia o surgimento da característica clínica urticariforme da doença. As lesões demonstram predileção pela pele de áreas nas quais a circulação apresenta tendência à congestão, tais como locais de pressão (elásticos da cintura), extremidades inferiores e áreas frias nas extremidades. A VU pode ser manifestação não apenas do lúpus eritematoso sistêmico, como também de paraproteinemia e *síndrome de Schnitzler* (VU ou urticária neutrofilica, febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, elevação da velocidade de hemossedimentação, dor óssea e gamopatia monoclonal IgM – Capítulo 24). Colchicina pode ser extremamente útil na dose de 1 mg/dia ou mais (Quadro 35.3).

### Quadro 35.3

Características sugestivas de vasculite urticariforme.

Clínicas	Laboratoriais	Histopatologia
Duração das urticas por mais de 24 h	Elevada velocidade de hemossedimentação e elevação nas concentrações das proteínas de fase aguda	Edema venular endotelial e ruptura vascular
As urticas são mais dolorosas do que pruriginosas		Invasão leucocitária no endotélio venular
Ocorrência de púrpura ou hiperpigmentação residual		Extravasamento de hemácias
Sintomas sistêmicos relevantes (febre, artralgia, nefrite)		Leucocitoclasia (poeira nuclear dos neutrófilos)
Resposta terapêutica insatisfatória com os anti-histamínicos		Deposição de fibrina na parede do vaso perivascular

## ■ Vasculites necrosantes sintomáticas

Nesta designação, colocamos quadros de aspectos morfológicos e evolutivos diversos que podem ocorrer em infecções (fenômeno de Lucio e eritema nodoso na hanseníase, vasculites das septicemias, endocardites bacterianas etc.), em doenças do colágeno (lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite), em doenças hematológicas (púrpura hipergamaglobulinêmica de Waldenström) e em outras bem caracterizadas e de etiologia indefinida (síndrome de Sjögren e outras).

Em geral, o tratamento das vasculites necrosantes é sintomático, procurando-se corrigir eventuais distúrbios hematológicos, bloquear o depósito de imunocomplexos e eliminar, se possível, as prováveis causas (infecções, medicamentos). Antibióticos, dapsona, corticoides e citostáticos, sobretudo a ciclofosfamida, têm indicações específicas, dependendo do caso. Esta última é capaz de modificar radicalmente o prognóstico da granulomatose de Wegener, panarterite nodosa, Churg-Strauss e granulomatose linfomatoide. Deve ser empregada na dose de 2 mg/kg/dia VO ou mesmo como pulsoterapia, geralmente associada à corticoterapia sistêmica.

## ▶ Vasculites predominantemente trombósantes

A patologia dessas vasculites tem como principal característica a trombose. Citaremos a maioria delas e faremos descrição sumária de algumas de maior interesse dermatológico. Ei-las: tromboangiite obliterante (doença de Buerger), tromboflebite recidivante idiopática *migrans*, flebite de Mondor, púrpura trombocítica trombótica, papulose atrofiante maligna (Degos), atrofia branca de Milian, vasculite por crioglobulinemia e criofibrinogenemia, síndrome de coagulação intravascular disseminada, angioendoteliomatose proliferante sistêmica (Pfleger-Tappeiner) e fenômeno de Lucio. Discutiremos apenas as de maior importância para o dermatologista.

### ▪ Flebite de Mondor

É uma flebite obliterante que se localiza na parede anterior do tórax (veia epigástrica superior, toracoepigástrica). Geralmente, a lesão é única, unilateral, ocorrendo em adultos, e apresenta-se como infiltração linear de alguns centímetros de comprimento. Involui espontaneamente.

### ▪ Doença de Degos (papulose atrofiante maligna)

#### Conceito

Apesar do nome, ela foi descrita pela primeira vez em 1941 pelo austríaco Kohlmeier, que pensou tratar-se de uma tromboangiite obliterante do intestino com múltiplas lesões na pele. Em 1942, Degos descreveu um caso que, a princípio, ele chamou de dermatite papuloescamosa atrofiante. Seis meses após essa descrição inicial, o paciente evoluiu com quadro abdominal agudo seguido de óbito. O quadro histopatológico da pele era idêntico ao do intestino, e por isso Degos passou a chamá-la de *papulose atrofiante maligna*.

Atualmente, são reconhecidas 2 variantes da doença: a variante benigna é denominada *doença de Degos localizada, cutânea* ou *papulose atrofiante benigna*. A variante maligna é também conhecida como *doença de Degos sistêmica* ou *papulose atrofiante maligna*.

Há cerca de 200 casos relatados, mas esse número não parece confiável. Acomete principalmente adultos, sendo raro em crianças e idosos; 60% dos pacientes são do sexo masculino.

#### Etiopatogenia

A doença de Degos (DD) é uma vasculopatia trombótica, com lesão vascular presente, embora a natureza do processo tenha sido conhecida há pouco tempo. As teorias mais antigas são: coagulopatia, vasculite, desordem primária da célula endotelial e infecção viral. Há vários artigos que citam casos familiares da doença e que confeririam uma base genética à doença e que, na maioria das vezes, seriam adquiridos. Está bem demonstrado que ocorre desregulação do interferon- $\alpha$  acompanhada de ataque membranolítico da parede vascular de arteríolas de pequeno e médio tamanho com conseqüente oclusão pela participação do C<sub>5</sub> do sistema de complemento

Alguns autores acreditam que a DD possa ser consequência de uma lesão vascular e não uma entidade clínica individualizada.

## **Clínica**

As lesões cutâneas se apresentam de modo eruptivo com evolução característica: pápulas róseas de 2 a 8 mm se tornam umbilicadas e formam placas irregulares com centro atrófico porcelânico, cobertas por escama e circundadas por eritema e telangiectasias. Acomete principalmente o tronco, tendendo a poupar face, palmas e plantas. Podem aparecer em pequeno número, sendo geralmente centenas; não costumam ser pruriginosas, embora alguns pacientes relatem queimação. Essas lesões são típicas, mas não patognomônicas, pois podem ocorrer em diversas colagenoses, granulomatose de Wegener, doenças trombóticas como a doença de Búerger e a síndrome antifosfolípido. Outras lesões são úlceras, púrpura, vasculite cutânea e amputações necróticas. Nessas situações, recebe a denominação de DD secundária.

Apesar da exuberância das lesões cutâneas, o preocupante é o acometimento intestinal que ocorre em 60% dos pacientes e que é a principal causa de morte, por perfuração intestinal. O acometimento do SNC ocorre em 20% dos pacientes; morte devido ao envolvimento do SNC é rara.

Na verdade, é um processo sistêmico e pode acometer vários órgãos como coração, pericárdio, rim, pulmão e fígado; no entanto, geralmente, não leva a sintomas e é achado de necropsia.

Antes da década de 1980, a DD era considerada fatal; contudo, recentemente, têm sido descritos casos apenas com comprometimento cutâneo em 15% dos pacientes. De maneira geral, até recentemente, mais de 50% dos casos evoluíam para morte em 2 anos.

## **Histopatologia**

Revela uma área de necrose em cunha da derme situada sob uma epiderme atrófica, com ou sem hiperqueratose. Fora dessa área de necrose, é possível identificar vasculite linfocítica, necrose fibrinoide da parede do vaso e trombo no lúmen de arteríolas e infiltrado linfoide perivascular, perianaxial e neural. A vacuolização da camada basal é esperada, assim como é frequente a ocorrência de mucina intersticial. Tais achados lembram os encontrados no lúpus eritematoso. A imunofluorescência indireta mostra extensos depósitos nos vasos da fração  $C_{5b-9}$  do complemento.

## **Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

Desde os relatos iniciais da DD, o lúpus eritematoso (LE) sempre esteve presente como diagnóstico diferencial, e era necessário excluí-lo para que o diagnóstico de DD fosse feito. A ausência de febre era um fator importante para o diagnóstico.

Não existem alterações laboratoriais específicas para o diagnóstico da DD. Alguns pacientes têm anticorpo antifosfolípido positivo e não se sabe a sua relação com a doença, podendo ser mais uma ligação com LE. Recentemente, foi publicado um artigo com as seguintes considerações:



existe uma analogia importante entre LE e DD, já que ambas são doenças sistêmicas, por vezes com comprometimento apenas cutâneo, sendo, muitas vezes, a histopatologia indistinguível.

A conclusão a que se chega é que provavelmente a DD não é uma doença específica, e sim um padrão morfológico distinto, que pode ocorrer associado ao LE. Dessa maneira, todos os pacientes com clínica da DD devem ser investigados para LE ou para as demais doenças associadas.

Além do LE, o diagnóstico diferencial inclui dermatite factícia, sífilis, microembolismo, esclerodermia, tuberculides, pitiríase liquenoide e varioliforme aguda (PLEVA), síndrome do anticorpo antifosfolípido e trombofilias.

## **Tratamento**

Os resultados sempre foram insatisfatórios com o emprego de anticoagulantes, pentoxifilina e ácido acetilsalicílico; corticoides podem agravar a doença. Recentemente, o uso de ecuzilumab – um anticorpo monoclonal contra o fator C<sub>5</sub> – mostrou-se prontamente efetivo e capaz de mudar a evolução fatal da doença nos casos progressivos.

### **■ Vasculopatia livedoide (vasculite livedoide, atrofia branca de Milian)**

Por não ser de fato uma vasculite propriamente dita, e as lesões de aspecto esbranquiçado não serem específicas, a denominação mais adequada é atribuir-lhe o nome de vasculopatia livedoide. Salienta-se que esta doença não apresenta nenhuma relação com o livedo reticular. Pode ser um distúrbio primário e localizado ou pode ser secundário a algum distúrbio de coagulação, como, por exemplo, a síndrome do anticorpo antifosfolípido ou deficiência da proteína C.

Trata-se de um processo trombótico de provável patogênese imunológica. Inicialmente, ocorre deposição fibrinoide na parede dos vasos, e nas lesões antigas ocorre hialinização da parede de vasos, proliferação endotelial e formação de trombo.

É uma doença recorrente, cuja lesão inicial – que pode ser pápula, petéquia ou bolha hemorrágica – evolui para pequenas ulcerações. Posteriormente, ocorre cicatrização angulada e esbranquiçada característica; piora nos meses de verão. A dor é um achado frequente, e é muito mais intensa do que a lesão sugeriria. Localiza-se no terço inferior das pernas, em especial de mulheres (Figura 35.9).



Figura 35.9 Atrofia branca de Milian. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

O tratamento é realizado, com bons resultados, com ácido acetilsalicílico e/ou dipiridamol, ou com pentoxifilina, isoladamente ou combinada com qualquer dos outros dois. Acompanhamos uma paciente que só controla a doença com azatioprina. A carbamazepina em doses crescentes de 50 mg, fracionada, até alcançar 200 mg, parece dar ótimos resultados.

A chamada *vasculite hialinizante segmentar de Bard-Winkelman* (vasculite livedoide) é exatamente a atrofia branca de Milian.

### ▪ **Angioendoteliomatose proliferante sistêmica (Pfleger-Tappeiner)**

Ocorre mais frequentemente em mulheres (4:1) e caracteriza-se por lesões em placa ou nodulares, de tonalidade cianótica, em geral, nos membros e tronco, devido à obliteração de pequenos vasos por proliferação de células endoteliais, algumas com mitoses atípicas. Órgãos internos (coração, cérebro, tireoide) podem ser afetados, com êxito letal.

### ▪ **Fenômeno de Lucio**

Ver Capítulo 40, item *Hanseníase*.

### ▪ **Tromboflebite migratória**

Ver Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*.

### ▶ **Vasculites predominantemente granulomatosas**

Sem interesse para o dermatologista. Citaremos a seguir algumas doenças.

## ▪ **Doença de Takayasu**

Ocorre uma inflamação granulomatosa da aorta e seus principais ramos, geralmente em mulheres com menos de 50 anos. É associada a eritema nodoso e raramente a lesões pioderma gangrenoso-símiles.

## ▪ **Arterite de células gigantes (arterite temporal)**

Nesta doença, também ocorre inflamação granulomatosa da aorta e seus principais ramos, com predileção pelos ramos extracranianos da artéria carótida. Frequentemente envolve a artéria temporal, provocando cefaleia e claudicação mastigatória. Tem predileção por pacientes com mais de 50 anos de idade. Manifestações cutâneas são raras, sendo mais comum cianose.

## ▶ **Bibliografia**

- Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul-Aug;84(4):317-29.
- Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr*. 2004 Nov;93(11):1427-31.
- Criado PR, Valente NYS, Criado RFJ, Sittart JA, Sawaya S. Edema agudo hemorrágico do lactente. *An Bras Dermatol*. 1996 Set-Out;71(5):403-6.
- Criado RF, Criado PR, Sittart JA, Pires MC, de Mello JF, Aun WT. Urticaria and systemic diseases. *Rev Assoc Med Bras*. 1999 Oct-Dec;45(4):349-56.
- Criado RFJ, Criado PR, Szajuboch JCM, Mallaman F, Valente NYS, Galvão C. Urticária, púrpura e síndrome do anticorpo antifosfolípide: associação casual ou sinais preditivos do lúpus eritematoso sistêmico? *Rev Bras Clin Ter*. 2002 Jan;28(1):16-20.
- Diri E, Buscemi DM, Nugent KM. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci*. 2003 Feb;325(2):101-5.
- Falcini F, Ricci L, Poggi GM, Simonini G, Calabri GB, de Martino M. Severe cutaneous manifestations in a child with refractory Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Nov;45(11):1444-5.
- Furuiye M *et al*. Pulmonary manifestations of Churg-Strauss syndrome: P-2-247. *Respirol*. 2006;11(5):A290.
- Gareeboo S. Implication of ANCA status in Churg-Strauss syndrome. *Thorax*. 2006 Mar;61(3):270.
- Harabuchi Y, Kataura A, Kobayashi K *et al*. Lethal midline granuloma (peripheral T-cell lymphoma) after lymphomatoid papulosis. *Cancer*. 1992 Aug 15;70(4):835-9.
- Huang CF, Chen YF, Wang WM, Chiang CP. Wells' syndrome associated with Churg-Strauss syndrome: correlation with mast cell distribution. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):214-6.
- Hughes LB, Bridges SL Jr. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. *Curr Rheumatol Rep*. 2002 Feb;4(1):75-82
- Ito LM, Barros JF, Andrade R, Neves SRC. Granuloma facial: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 1999 Set-Out;74(3):245-247.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA *et al*. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
- Kallenberg CG. Churg-Strauss syndrome: just one disease entity? *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2589-93.

- Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Apr;27(2):148-57.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984 Mar;63(2):65-81.
- Lee PY, Freeman NJ, Khorsand J, Weinstock MA. Angiocentric T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma. *Int J Dermatol*. 1997 Jun;36(6):419-27.
- Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, Latif S, Heldmann M, Berney SM. Wegener granulomatosis: a case report and update. *South Med J*. 2006 Sep;99(9):977-88.
- Muscardin LM, Cota C, Amorosi B, Ferraro C. Erythema elevatum diutinum in the spectrum of palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis: description of a case with rheumatoid arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):104-5.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS *et al*. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Jun 6;324(23):1633-9.
- Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M *et al*. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):241-7.
- Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Feb;19(1):71-4.
- Shin JI, Lee JS, Chung KS. Dapsone therapy for Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child*. 2006 Aug;91(8):714.
- Soufir N, Descamps V, Crickx B *et al*. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol*. 1999 Aug;135(8):1001-2.
- Thapa R, Pramanik S, Chakrabartty S. Kawasaki disease: unusual manifestations and complications. *J Paediatr Child Health*. 2007 Jan-Feb;43(1-2):93-5.
- Trujillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM, Pojman D, Kallen R. Henoch-Schonlein purpura: a diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract*. 1996 Nov;43(5):495-8.
- Vernengo CL, Lopez Gonzalez G. Allergic vasculitis (Gougerot-Ruitter). *Arch Argent Dermatol*. 1968 Dec;18(3):229-40.
- Warembourg H, Dupont A, Jaillard J, Delomez M, Civagnaux A. Chronic evolutive polyarthritis. Relation to periarteritis nodosa. Apropos of a case. *Lille Med*. 1967 Dec;12(10):1354-8.
- Waszczykowska E, Dabkowski J, Omulecki A, Zebrowska A, Joss-Wichman E. Erythema elevatum diutinum – different spectrum of vascular reaction: P03.49. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):260.
- Yamamoto T, Nakamura S, Nishioka K. Erythema elevatum diutinum associated with Hashimoto's thyroiditis and antiphospholipid antibodies. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jan;52(1):165-6.
- Yamazaki M, Unno K, Yaguchi H, Nishikawa C, Tsuboi R, Ogawa H. A case of angiocentric T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma. *Dermatology*. 1995;191(4):336-8.
- Zurada AB, Ward K, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5 Suppl):S65-70.

## Úlceras de Perna

*Elisa Fontenelle de Oliveira e Rubem D. Azulay*

O homem, pelo fato de ser bípede, mantém uma enorme carga sobre as pernas. Devido à sua relativa pobreza vascular, e talvez por isso mesmo, surjam nas pernas, sobretudo no terço inferior, lesões ulceradas, de tipos clínicos variados, em consonância com seus diversos mecanismos. Apesar da patogenia múltipla das *úlceras de perna*, há ainda alguns pontos obscuros que necessitam de elucidação. Devemos diferenciá-las das *úlceras na perna*, que têm etiologia variada e nas quais a localização na perna é meramente fortuita.

### ► **Úlcera angiodérmica (Favre)**

Trata-se de uma doença que acomete adultos e idosos. Inicia-se por lesões purpúricas puntiformes ou em placa decorrentes de pequenos infartos locais que originam pequenas úlceras necróticas, as quais confluem para formar úlceras maiores. Localiza-se, de preferência, na face interna do terço inferior da perna esquerda e, por isso, é conhecida, pelos dermatologistas hispânicos, como a úlcera dos três *i*, que significam: *inferior*, *interno* e *izquierdo*. A explicação para essa propensão é que o retorno venoso está lentificado ao cruzar o arco crural. As lesões podem permanecer isoladas indefinidamente ou, o que é a regra, confluir, formando placas que podem acompanhar-se de esclerose, com comprometimento de vasos maiores. Esses casos estão associados à insuficiência venosa, e, por essa razão, certos autores preferem a designação de dermatite de estase, o que não nos parece constituir verdade para todos os casos. A fase final do quadro é a úlcera angiodérmica, chamada “úlcera de perna”, uma úlcera crônica e progressiva, raramente dolorosa, que se instala na região supramaleolar interna, que pode atingir muitos centímetros de diâmetro (Figura 36.1).



Figura 36.1 Úlcera angiodérmica – também conhecida como úlcera dos três i. A pigmentação ocre da hemossiderina perilesional atesta a cronicidade do processo. (Cortesia da Dra. Carolina Q. Peçanha.)

O tratamento deve ser feito com repouso e elevação do membro; devem ser considerados também o uso de bota de Unna e a aplicação de curativos biológicos, bem como medidas gerais de combate à infecção local e, em certos casos, enxerto de pele. Tromboflebite e infecções ocasionais podem complicar o processo. Quanto à angiodermite, ver Capítulo 12, item *Angiodermite pigmentar e purpúrica de Favre (dermatite ocre)* e Capítulo 3, item *Modalidades de feridas*.

## ► Úlcera de estase

Neste caso, teríamos obrigatoriamente a insuficiência venosa crônica associada, que pode ocorrer por mecanismos variados (insuficiência valvular venosa, tromboflebite, varizes, compressão das veias ilíacas por gravidez e tumores abdominais etc.). De maneira gradativa, instala-se fibrose inflamatória com esclerose, a qual é denominada dermatoesclerose e, caracteristicamente nos quadros de longa evolução, tem a morfologia de “garrafa invertida”. A úlcera é a etapa final do processo, podendo acometer grandes áreas do terço inferior da perna. Erisipelas de repetição e tromboflebite ocorrem com frequência (Capítulo 32, item *Paniculite esclerosante*).

## ► Úlcera isquêmica

Caracteriza-se, de modo diferente da anterior, por apresentar poucas manchas purpúricas e pigmentadas, com instalação de infarto e necrose, acompanhadas de muita dor e isquemia. Os

pulsos tibial posterior e pedioso estão marcadamente diminuídos ou ausentes; a temperatura da pele está diminuída. A dor caracteristicamente melhora quando a perna está para baixo, e piora quando está elevada.

## ▶ Úlcera hipertensiva de Martorell

A úlcera hipertensiva é uma complicação da hipertensão arterial sistêmica grave. A lesão parece ocorrer por arteriolesclerose das arteríolas dérmicas, diminuição da pressão de perfusão cutânea e aumento localizado da resistência vascular, que resulta na formação de úlcera por isquemia (Figura 36.2).

O diagnóstico é sobretudo clínico, baseando-se nos critérios descritos por Martorell:



Figura 36.2 Úlcera hipertensiva ou isquêmica – o centro com “pouco sangue” é um aspecto peculiar. (Arquivo Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação, UFRJ.)

- hipertensão arterial nos braços e nas pernas
- ausência de oclusão de grandes artérias de membros inferiores e pulsos palpáveis em todas as artérias dos membros inferiores
- ausência de distúrbio na circulação venosa
- úlcera superficial na face anterolateral de membro inferior
- simetria das lesões
- maior prevalência em mulheres
- ausência de calcificação arterial.

Não estão definidos quantos critérios são necessários para se firmar o diagnóstico. Do ponto de vista clínico, são características a dor desproporcional ao tamanho da úlcera e, pela resposta ao tratamento, a dependência do controle adequado da pressão arterial.

O tratamento pode ser conservador controlando-se a pressão arterial com fármacos que diminuam a vasoconstrição periférica, como os bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da enzima conversora da angiotensina, bem como se tratando da lesão com cuidados adequados. Betabloqueadores estão contraindicados. Nos casos resistentes, simpatectomia lombar e/ou enxertia são opções terapêuticas.

## ▶ **Úlcera nas doenças hematológicas**

Trata-se de úlceras, uma ou várias, em geral justamaleolares, porém podendo aparecer em outras áreas da perna. São, de certo modo, pequenas e bem delimitadas; em cerca de 50% dos casos, há bilateralidade. Acompanham certas hematopatias, a saber: anemias falciforme e hemolítica, policitemia *vera*, trombocitemia, microglobulinemia e outras.

A hidroxiureia utilizada no tratamento de diversas neoplasias, sendo inclusive a medicação de escolha da trombocitemia essencial, é também capaz de causar úlceras dolorosas; portanto, deve ser lembrada no diagnóstico diferencial desse tipo de úlcera.

## ▶ **Tratamento**

O tratamento das diversas variedades de úlceras de perna tem princípios gerais. São eles: repousar no leito; evitar ou tratar adequadamente as infecções; melhorar a circulação local por meio adequado, na dependência do seu mecanismo (vasodilatadores, heparinização etc.) e usar meias elásticas que ajudam muito a melhorar o fluxo sanguíneo, sendo úteis nas úlceras de estase e angiodérmica. Nestas, além do repouso, deve-se elevar o membro a fim de que se facilite o retorno venoso. O correto é elevar o pé da cama 8 a 10 cm ou colocar livros embaixo do colchão; a colocação de travesseiros perde muita eficiência por comprimir também o próprio membro. Já nas úlceras isquêmicas ou hipertensivas, o membro acometido deve ficar para baixo e, muitas vezes, podem ser beneficiadas por procedimentos cirúrgicos que melhorem a perfusão sanguínea. A penicilina benzatina profilática (1.200.000 UI a cada 21 dias) está indicada nos casos de erisipela de repetição (Capítulo 3 e 39).

## ▶ **Bibliografia**

Dissemond J, Hoeft D, Knab J, Franckson T, Kroger K, Goos M. Leg ulcer in a patient associated with hydroxyurea therapy. *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):158-60.

Flaherty E. Setting up a community nurse-led healed leg ulcer clinic. *Br J Nurs*. 2005 Aug-Sep 7;14(15):S14-20.

Graves JW, Morris JC, Sheps SG. Martorell's hypertensive leg ulcer: case report and concise review of the



literature. *J Hum Hypertens*. 2001 Apr;15(4):279-83.

Magnusson MB, Nelzen O, Volkmann R. Leg ulcer recurrence and its risk factors: a duplex ultrasound study before and after vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Oct;32(4):453-61.

Margolis DJ. Should pentoxifylline be used as an adjuvant for the treatment of venous leg ulcer? *Arch Dermatol*. 2002 Dec;138(12):1597-8.

Moffatt CJ, Franks PJ. Implementation of a leg ulcer strategy. *Br J Dermatol*. 2004 Oct;151(4):857-67.

Nelzén O, Bergqvist D, Linghagen A. Leg ulcer etiology: a cross sectional population study. *J Vasc Surg*. 1991 Oct;14(4):557-64.

# Afecções Vasculares Predominantemente Funcionais

*Elisa Fontenelle de Oliveira e David R. Azulay*

## ► Fenômeno e doença de Raynaud

O fenômeno de Raynaud é um estado vasoespástico paroxístico, caracterizado por mudança simultânea de coloração das extremidades: palidez, cianose e eritema. Esse paroxismo é precipitado por estímulos vários, a saber: mudança de temperatura no sentido do frio, fatores emocionais e outros. Acomete, em geral, mulheres jovens, apresenta simetria, sendo as mãos mais frequentemente atingidas do que os pés. Excepcionalmente, pode manifestar-se em outras regiões: língua, pulmões e outros. Vasculite com gangrena focal nas extremidades dos dígitos, às vezes apenas puntiforme, pode ocorrer. É possível que o fenômeno de Raynaud preceda ou acompanhe uma série de doenças: colagenoses, tromboangiite obliterante, intoxicação por metais pesados, hemopatias e algumas síndromes neurológicas.

Reserva-se o nome de doença de Raynaud à forma idiopática, havendo, pois, necessidade de longo tempo de espera para que se possa fazer esse diagnóstico.

A terapêutica deve ser a da doença básica. Em caso de doença idiopática, indicam-se simpatectomia, vasodilatadores, reserpina e bloqueadores da norepinefrina, bem como que se evite exposição ao frio. Pentoxifilina associada a ketanserina (bloqueador de receptor da serotonina) parece ser bastante eficaz. O tabagismo tem de ser abolido. Recentemente, uma nova medicação vem sendo empregada com grande êxito; trata-se de um antagonista do receptor da endotelina-1 (bosentana) administrado por via oral na dose de 31,25 mg para crianças e

inicialmente de 62,5 até 125 mg, 2 vezes/dia, para adultos; é extremamente eficaz em cerca de 75% dos casos.

## ► Livedo reticular

Trata-se de uma afecção espástico-atônica dos pequenos vasos, a qual se traduz morfológicamente pelo aspecto reticulado, entremeando-se cianose, eritema e palidez, com localização preferencialmente nos membros inferiores e bilateral. Pode atingir outras áreas: tronco, face e antebraços. As lesões exacerbam-se com o frio. Ocasionalmente, acompanha-se de parestesia, baixa de temperatura local e, até mesmo, dor. Em raros casos, dependendo da intensidade e duração do fenômeno espástico, é possível haver necrose e ulceração. Podem-se distinguir, de um modo geral, quatro tipos clínicos principais de livedo reticular, a saber:

- fisiológico (*cutis marmorata*): é transitório e predomina em crianças e mulheres após exposição ao frio, desaparecendo prontamente com o aquecimento (Figura 37.1)



Figura 37.1 Cutis marmorata – ocorrência de padrão reticulado livedoide.

- idiopático: distingue-se do anterior por permanecer durante anos e acometer adultos de ambos os sexos, no inverno ou no verão. Pode complicar-se com ulcerações
- congênito: é permanente e pode ser localizado ou não
- secundário (sintomático): em geral, é assimétrico e, às vezes, localizado. Faz parte de processos patológicos básicos de maior expressão, como as doenças do colágeno, doença e fenômeno de Raynaud, síndrome de Sneddon, hematopatias (policitemia *vera*, trombocitose), vasculites diversas, oclusão intravascular (arteriosclerose, calcifilaxia, embolos diversos), neoplasias (linfomas e feocromocitoma), infecções crônicas (hepatites, sífilis, hanseníase, micoplasma etc.), medicamentos (amantadina, interferon, norepinefrina etc.), entre outros.

O tratamento inclui evitar o frio e administrar vasodilatadores e, às vezes, anticoagulantes, bem como pentoxifilina, além do tratamento da doença básica.

## ► Eritromelalgia

A eritromelalgia é uma doença rara, caracterizada por sensações dolorosas e/ou parestésicas, acompanhadas de eritema e edema, situadas geralmente nas extremidades, como pernas e mãos, sendo raro o acometimento do polo cefálico, como, por exemplo, nas orelhas (Figura 37.2). A doença pode ser classificada como primária ou secundária, dependendo se existe ou não alguma doença subjacente. O gene da eritromelalgia primária está localizado no cromossomo 2q31-32.



Figura 37.2 Eritromelalgia.

De evolução crônica, pode ser intermitente ou contínua. O principal sintoma é a sensação de queimação, que pode ser muito intensa. O calor é o elemento predominante, parecendo haver um ponto crítico (em torno de 32°C) que ativa o processo; é provável um metabolismo anormal de serotonina e bradicinina. Outros fatores desencadeantes são ficar em posição ortostática por períodos prolongados, incluindo exercícios físicos e febre. Hiperidrose, ulcerações, livedo reticular e necrose cutânea podem estar presentes.

São descritas três tipos: *idiopática* ou *primária* (pode ser familiar, tipo 2), *associada à trombocitose* (tipo 1) e *associada a outra doença que não a trombocitose* (tipo 3 – policitemia vera, síndromes mielodisplásicas, infecções, diabetes, artrite reumatoide, gota, intoxicação por

metais pesados, lúpus eritematoso sistêmico e outras). A forma idiopática acomete preferencialmente jovens, enquanto as demais privilegiam o adulto; o sexo feminino é 2 a 3 vezes mais prevalente.

O diagnóstico diferencial inclui neuropatia diabética, doença vascular periférica e celulite (quando unilateral).

A terapêutica medicamentosa pode ser feita com ácido acetilsalicílico ou pentoxifilina em associação com um antagonista do receptor de serotonina (ketanserina), amitriptilina, gabapentina etc. Hidroxiureia pode ser necessária no tratamento dos casos associados à trombocitose. Procedimentos mais invasivos devem ser considerados dependendo da gravidade do quadro (infusões peridurais de bupivacaína ou opiáceos e simpatectomia lombar bilateral). Medidas locais, como resfriamento ou elevação da extremidade acometida, podem atenuar ou aliviar os sintomas.

## ▶ **Acrocianose**

Afecção provavelmente de caráter familiar, a qual surge em crianças, com predominância do sexo feminino, e persiste até a idade adulta. Caracteriza-se pelo aparecimento de cianose nas mãos e nos pés, que se apresentam frios e com hiperidrose. Às vezes, apenas as mãos estão comprometidas, e, nos casos mais intensos, outras áreas (nariz, orelhas, queixo, lábios) podem ser atingidas. É persistente, mas apresenta piora no inverno, em consequência de espasmo arteriolar e estase dos capilares dos plexos superficiais. Não ocorrem ulcerações. Reserva-se, no entanto, o nome de *acrocianose necrosante remitente* a um estado de espasmo vascular funcional ou orgânico, no qual, além das características da acrocianose, ocorre necrose da ponta dos dígitos.

Desconhece-se a etiologia da acrocianose, embora esteja indicada a simpatectomia como terapêutica e agentes bloqueadores da norepinefrina.

## ▶ **Perniose (eritema pérnio)**

É uma afecção de caráter agudo, surgindo em jovens, sobretudo do sexo feminino, caracterizada por áreas infiltradas eritematocianóticas, de limites imprecisos, às vezes nódulos, tendo como causa precipitante o frio. Bolhas e ulcerações necróticas podem aparecer. Há sempre prurido. A localização é eminentemente acral: dígitos, calcanhares, bordo cubital das mãos, orelhas e nariz. Vasodilatadores são utilizados como ativadores da circulação, bem como pedilúvios e manilúvios. Nifepidina 20 mg/dia promove bons resultados. Resguardar-se do frio por meio de vestuário adequado constitui boa medida profilática. É raramente familiar.

## ▶ **Eritrocianose**

Afecção caracterizada por placas azuladas, com limites imprecisos, localizadas nos membros

inferiores de jovens do sexo feminino. Às vezes, surgem nódulos fibróticos, podendo haver também descamação, eritema folicular e ceratose pilar. Pode desaparecer na idade adulta.

## ► **Síndrome branca de Marshall (manchas de Bier)**

Caracteriza-se por manchas isquêmicas em razão de angioespasmos, situadas nas regiões palmares e em pessoas com predisposição psiconeurótica. As lesões – mais frias do que a pele circunvizinha – pioram quando as mãos ficam abaixadas por muito tempo. Há associação de insônia e taquicardia.

## ► **Bibliografia**

- Bruce T. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2000 Apr 24;160(8):1101-8.
- Carpentier PH, Satger B, Poensin D, Maricq HR. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: a long-term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. *J Vasc Surg.* 2006 Nov;44(5):1023-8.
- Cherdyntsev MG, Gerasimova MM. Clinical and immunophysiological features of neurological disorders in phenomenon Raynaud. *Eur J Neurol.* 2005 Set;12(Suppl 2):226.
- Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Nov;43(5 Pt 1):841-7.
- Davis M, Genebriera J, Sandroni P, Fealey R. Thermoregulatory sweat testing in patients with erythromelalgia. *Arch Dermatol.* 2006 Dec;142(12):1583-8.
- Davis P, Wilkins F, Rooke TW. Between episodes of erythromelalgia: a spectrum of colors. *Arch Dermatol.* 2006 Aug;142(8):1085-6.
- Del Giudice P, Durant J, Dellamonica P. Hand edema and acrocyanosis: “puffy hand syndrome”. *Arch Dermatol.* 2006 Aug;142(8):1084-5.
- Filippone L. Diagnosis: Raynaud phenomenon. *Emergency Medicine News.* 2004 Ago;26(8):30.
- Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Aug;8(8):469-79.
- Magini B, Del Bianco E, Rossi R, Russo G, Cappugi P. Raynaud’s phenomenon and acrocyanosis: four years of study with *laser-doppler* flowmetry. *J Investigative Dermatol.* 1997 Set;109(3):457.
- Nousari HC, Kimyai-Asadi ABA, Anhalt GJ. Chronic idiopathic acrocyanosis. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Dec;45(6 Suppl):S207-8.
- Olteanu R, Balanescu E. Erythromelalgia and Raynaud phenomenon: signs for early scleroderma diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Nov;18(Suppl 2):436.
- Pistorius MA, Carpentier PH; le groupe de travail (microcirculation) de la Société française de médecine vasculaire. Minimal work-up for Raynaud syndrome: a consensus report. Microcirculation Working Group of the French Vascular Medicine Society. *J Mal Vasc.* 2012 Jul;37(4): 207-12.
- Reilly A, Snyder B. Raynaud phenomenon. *Am J Nurs.* 2005 Aug;105(8): 56-65.
- Vahlberg A, Raudsepp H, Jogi T. Raynaud syndrome and digital necrosis induced by chemo- and immunotherapy. *J*

*Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Nov;19(Suppl 2):86-7.

Yu EP, Ostor AJ, Hall FC. Successful treatment with bosentan for severe digital ischemia in limited cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1122-3.

# Malformações e Tumores Vasculares

*Elisa Fontenelle de Oliveira*

## ► Classificação das anomalias vasculares

Em 1996, as anomalias vasculares foram classificadas em 2 grandes grupos, com base na cinética celular, nas características clínicas, histológicas, hemodinâmicas e história natural, sendo assim divididas em *malformações e tumores vasculares*.

Nos tumores vasculares, existe proliferação de células endoteliais, o que não ocorre nas malformações.

As malformações, por sua vez, podem ser subdivididas de acordo com seus componentes estruturais básicos e as características do seu fluxo, podendo ser de alto ou de baixo fluxo; algumas malformações apresentam a concomitância de padrões.

### ■ Malformações vasculares

As malformações vasculares podem ser classificadas em:

#### ■ alto fluxo:

malformação arteriovenosa (MFAV)

malformação arterial

fístula arteriovenosa

#### ■ baixo fluxo:

malformação venosa (MFV)

malformação capilar (MFC): mancha salmão; mancha vinho do Porto (MVP); telangiectasia; angioceratoma



malformação linfática: malformação linfática macrocística; malformação linfática microcística; linfedema; malformação vascular complexa (MVC): MVP e crescimento progressivo do membro: síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de Parkes Weber  
síndrome de Servelle-Martorell  
síndrome de Proteus  
síndrome de Gorham.

## ▪ Tumores vasculares

São considerados tumores vasculares:

- hemangioma da infância
- hemangiomas congênitos
- hemangioendotelioma kaposiforme
- angioma em tufos
- hamartoma angiomatoso écrino
- hemangioma capilar lobular (granuloma piogênico)
- angioma rubi
- angiossarcoma cutâneo.

## ▶ Malformações vasculares

Este grupo decorre de erro na morfogênese, não existindo proliferação de células endoteliais. A alteração tende a persistir por toda a vida, com crescimento proporcional ao do indivíduo, por vezes com piora ou expansão; pode acometer qualquer local do corpo, ser localizada ou difusa, e ainda fazer parte de síndromes. A maioria está presente ao nascimento, embora nem sempre aparente. É composta por vasos anormais (capilares, veias, artérias, linfáticos ou combinações entre eles), que orientam a subclassificação em alto e baixo fluxos. A malformação vascular mais comum é a capilar, também conhecida como mancha vinho do Porto, seguida pela malformação venosa.

### ▪ Malformações de alto fluxo

A maioria das malformações vasculares de alto fluxo é arteriovenosa (MFAV). Malformação arterial pura (aneurisma arterial, estenose, aplasia, ectasia) raramente ocorre de maneira isolada na pele com lesões sintomáticas; no entanto, podem se associar às MFAV. Na pele, diferentemente do cérebro, uma fistula arteriovenosa é quase sempre resultado de trauma.

### **Malformação arteriovenosa**

As malformação arteriovenosa (MFAV) são malformações de alto fluxo, compostas por um centro de artérias nutridoras, veias alargadas e fístulas, sem leito capilar entre artéria e veia.

Estão presentes ao nascimento ou se tornam aparentes durante a infância; não envolvem espontaneamente.

Na infância, podem manter um estágio de “latência”, facilmente confundido com hemangioma ou mancha vinho do Porto. A puberdade, o trauma e a gestação estimulam seu crescimento, caracterizando o estágio de “expansão”. Nele, o fluxo rápido se torna clinicamente evidente, com frêmito e pulsação, aumento do volume da massa, calor local e, por vezes, dor. Eventualmente, há ocorrência de hiperidrose e/ou hipertricose suprajacentes. Veias de drenagem tortuosas vão se tornando aparentes; a pele escurece e há risco de ulceração e hemorragia. Outras complicações são insuficiência cardíaca de alto débito e lesões ósseas líticas. As localizações mais comuns são cabeça e pescoço.

A investigação por imagem é recomendada sempre que se suspeita de MFAV. São úteis: ultrassom com Doppler, tomografia computadorizada contrastada (que não consegue diferenciar hemangiomas, MFAV e malformações venosas), ressonância nuclear magnética (RNM), angiorressonância e arteriografia.

É a mais imprevisível das malformações vasculares; em geral, causa destruição local com o tempo. O paciente deve realizar exames clínico e radiológico periódicos.

Diagnósticos diferenciais: hemangioma, mancha vinho do Porto, hemangioendotelioma epitelióide (lesão purpúrica localmente agressiva, geralmente em uma extremidade distal), lúpus tímido, sarcoidose, síndrome de Melkersson-Rosenthal (se localizada no lábio), tumor de Dabska (angioendotelioma papilar endovascular maligno).

O tratamento cirúrgico ou a embolização de uma MFAV quiescente apresenta controvérsia. A excisão parcial e a ligação de artérias nutridoras desencadeiam, com frequência, sua expansão, especialmente se forem feitas durante a puberdade. O manejo deve ser multidisciplinar. Caso a localização seja em um membro, pode haver algum alívio com a compressão elástica; no entanto, a amputação poderá ser necessária. A intervenção deve ser realizada quando há complicações locais ou cardíacas.

### **Síndromes que cursam com malformações vasculares arteriovenosas**

► **Síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc, Wyburn-Mason, Brégeat.** Há lesão na região centro-facial ou hemifacial, inicialmente semelhante à mancha vinho do Porto, que depois se torna espessa, associada a alterações oftalmológicas (exoftalmia, hemianopsia) e neurológicas (acidente vascular) decorrentes da ocorrência de malformações também nesses locais. As opções de tratamento são limitadas.

► **Síndrome de Cobb.** Também conhecida como angiomatose cutaneomeningoespinal, é constituída de MFAV cutânea, geralmente no tórax posterior (por vezes, em um membro) e na medula espinhal contígua ou próxima, podendo ser intra ou perimedular. Complicações neurológicas resultam de compressão ou anoxia, variando a manifestação clínica com o nível da

lesão medular; costuma ter início na infância. O melhor exame é a ressonância nuclear magnética. Deve-se suspeitar quando uma lesão vascular (semelhante à mancha vinho do Porto ou com frêmito) localizada no tórax posterior se associa a déficit neurológico. Sempre que possível, faça retirada da lesão medular.

## ▪ Malformações de baixo fluxo

### **Malformação venosa**

A malformação venosa (MFV) envolve o lado coletor da rede vascular. Podem ser localizadas ou extensas, únicas ou múltiplas – quando se suspeita de doença herdada ou síndrome. As localizações mais comuns são na cabeça e no pescoço. Podem comprometer pele, mucosa, tecidos moles, ossos e vísceras. Já estão presentes ao nascimento, embora muitas vezes se tornem evidentes apenas posteriormente. Raros casos são familiares.

Constitui-se de rede de vasos ectásicos que permeia e disseca tecidos normais. Algumas lesões podem ter combinação de veias e capilares. A ocorrência de trombose e calcificação (flebólitos) é frequente.

Os vasos ectásicos na derme conferem uma coloração azulada à lesão (Figura 38.1). Seu volume aumenta com o exercício, durante a manobra de Valsalva, choro ou quando a região fica pendente. A deformidade dos tecidos afetados piora lentamente, e podem aparecer áreas mais firmes, devido a trombose, flebólitos e hemorragia. A temperatura cutânea é normal. Não há frêmito nem pulsação; dependendo do tamanho da lesão e do local, pode haver queixa de dor, edema e dano funcional. Quando ocorre em todo um membro, sua circunferência pode ser aumentada, sem discrepância de comprimento, que, se ocorrer, é discreta (muitas vezes, em virtude do desuso), diferentemente da síndrome de Klippel-Trenaunay. Pode levar a fraturas patológicas.



Quando localizada na sinóvia, há crises de dor articular e, às vezes, anquilose. Pode requerer remoção cirúrgica.

O envolvimento da língua e da gengiva causa má oclusão dentária. Lesões profundas localizadas no palato, na faringe e na laringe podem causar apneia do sono e dificuldades respiratórias.

O envolvimento orbitário pode determinar enoftalmia na posição ortostática e exoftalmia na supina, geralmente sem dano visual.

A radiografia simples revela flebólitos (calcificações patognomônicas de baixo fluxo, causadas por trombose intralesional e consequente calcificação) a partir dos 2 anos de idade. Afinamento ósseo e reação periosteal podem ocorrer. O melhor exame de imagem é a ressonância nuclear magnética (RNM).

Uma avaliação da coagulação deve ser obtida quando houver MFV extensa ou volumosa, especialmente da extremidade com envolvimento muscular. Coagulopatia intravascular localizada crônica pode ocorrer por toda a vida e se caracteriza por baixo fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina, tempos de protrombina e parcial de tromboplastina prolongados e plaquetas normais ou moderadamente diminuídas. Alguns eventos (cirurgia, gravidez, escleroterapia, imobilização prolongada, menstruação) podem desencadear coagulação disseminada com sangramento decorrente do consumo de fatores de coagulação. Deve ser administrada heparina de baixo peso molecular antes e após procedimentos cirúrgicos. Trombose venosa profunda é rara.

Os diagnósticos diferenciais incluem nevo de Ota ou de Ito devido à tonalidade azulada; *sinus pericranii* – drenagem cerebral venosa anormal por um defeito ósseo do crânio; veia dilatada na base do nariz, comum em alguns recém-nascidos.

MFV cefálicas profundas e intramusculares de um membro com achados atípicos à RNM requerem biopsia para descartar sarcoma ou neufibroma. Na área cervical, deve ser diferenciada de cistos congênitos.

A cateterização seletiva é difícil; a melhor opção parece ser a escleroterapia intralesional percutânea, que pode ser combinada à ressecção cirúrgica. É útil a compressão elástica quando factível. Para episódios de trombose dolorosa, pode ser útil ácido acetilsalicílico em baixas doses.

### **Síndromes que cursam com malformação venosa**

► **MFV cutânea e mucosa familiar múltipla.** É autossômica dominante, caracterizada por múltiplas pequenas malformações venosas, assim como grandes lagos venosos. Essas lesões não apresentam consistência elástica e não afetam o trato gastrointestinal, diferindo por esses 2 motivos da síndrome de Bean.

► **Síndrome de Maffucci.** Combina MFV e encondromas, aparentemente decorrente de displasia mesodérmica. As lesões podem ser pequenas ou grandes, disseminadas ou localizadas; algumas são segmentares. Ocorre esporadicamente e alterações congênitas são raras. A manifestação costuma ser durante a infância e na vida adulta. Embora possam se desenvolver em qualquer local, as mãos e os pés são mais frequentemente afetados. São comuns flebólitos.

Encondromas da metáfise ou diáfise (massas radiolucidas bem demarcadas, arredondadas ou ovais) resultam do desenvolvimento anormal de cartilagem dentro do osso. Deformidades esqueléticas e fraturas patológicas são comuns, podendo ainda ocorrer déficits neurológicos resultantes da invasão de encondromas cranianos no córtex cerebral e desenvolvimento de tumores malignos. Em geral, são bilaterais e assimétricas. O local da MFV não necessariamente se correlaciona com o das lesões esqueléticas, e lesões ósseas podem surgir antes das alterações cutâneas. A incidência relatada de transformação maligna em encondromas é de 15 a 30%. *Condrossarcoma* é o tipo mais comum de malignidade; outros relatados são angiossarcoma, fibrossarcoma, linfangiossarcoma, tumores intracranianos, neoplasia de ovários e adenocarcinoma de pâncreas.

O tratamento consiste na remoção das lesões esqueléticas e cutâneas quando possível. A biopsia é mandatória para excluir malignidade em qualquer tumor de tecido mole ou osso que aumente rapidamente ou se torne doloroso.

► **Síndrome do blue rubber bleb naevus (José Wilson Accioly-Filho).** Trata-se de doença rara caracterizada por múltiplas malformações venosas da pele, trato gastrointestinal e, frequentemente, outros locais. A maioria dos casos é esporádica; no entanto, há relatos de um padrão de herança autossômica dominante em várias famílias.

As lesões cutâneas mais características são nódulos de consistência elástica (“borrachudos”), moles, compressíveis, de coloração azulada ou purpúrica; apresentam semelhança com mamilos. Em geral, são pequenos e costumam surgir em pequeno número. Podem chegar a 5 cm de diâmetro e ocorrer em qualquer local da superfície corpórea, inclusive mucosas (lábios, boca e glândula). As lesões podem estar presentes ao nascimento; contudo, em geral se desenvolvem progressivamente a partir da idade pré-escolar. Podem ser dolorosas e algumas lesões estão tão profundamente localizadas, que apenas uma leve tonalidade azulada da pele pode ser observada.

Lesões semelhantes também ocorrem no trato gastrointestinal, mais particularmente no intestino delgado, apresentando sangramentos frequentes. Além de anemia, coagulopatia de consumo crônica é outra complicação que pode ocorrer. Não há correlação entre o número de lesões cutâneas e gastrointestinais. Uma vez desenvolvidas, as lesões não apresentam tendência à regressão e podem ocorrer em outros locais: nasofaringe, pulmões, fígado, coração, baço, SNC e olhos.

Na histologia, muitos espaços vasculares dilatados são encontrados (derme e subcutâneo), com paredes irregulares produzindo uma aparência papilar.

Como diagnósticos diferenciais, poderíamos citar: glomangiomas múltiplos, síndrome de Maffucci, hamartoma angiomatoso écrino e angioceratoma corporal difuso.

O tratamento consiste quase sempre no controle de suas complicações. Se a anemia não for controlada pela suplementação de ferro ou transfusões intermitentes, ressecção das regiões intestinais envolvidas pode ser efetuada. Cauterização endoscópica pode ser realizada. O tratamento pode ser feito por escleroterapia, excisão, crioterapia e fotocoagulação por *laser* (PDL, CO<sub>2</sub> ou Nd-YAG).

► **Tumor glômico.** Também conhecido como glomangiomas, são malformações relativamente incomuns do corpo glômico (*shunt* arteriovenoso regulador de temperatura corporal). Caracteriza-se por espaços vasculares circundados por células musculares lisas modificadas, de modo semelhante ao arranjo do glômus arteriovenoso. A forma herdada (autossômica dominante) é constituída de lesões múltiplas (isoladas ou agrupadas e segmentares), comumente assintomáticas, com início, geralmente, na infância. Embora muito raro, já houve relato de lesão congênita. Já as lesões solitárias costumam ocorrer em adultos, afetando uma extremidade, particularmente no leito ungueal, ocasionalmente na cabeça, no pescoço e na genitália (Figura 38.2). Além de marcada sensibilidade, podem existir paroxismos de dor espontânea ou provocada por trauma ou frio. Apresentam tonalidade azul-escura e são firmes, mostrando pouca alteração com o exercício ou a gravidade. O glomangiomioma se assemelha ao glomangioma, contendo também células musculares lisas convencionais. O glomangiossarcoma é extremamente raro.



Figura 38.2 Tumor glômico na matriz ungueal.

A escleroterapia pode determinar alguma melhora ou demonstrar necessidade de ressecção cirúrgica (tratamento de escolha), sendo o *laser* outra opção (Capítulo 59, item *Tumor glômico*).

## **Malformações capilares**

### **Mancha salmão**

Lesão vascular mais comum da infância, predominando no sexo feminino. Apesar de ser

classificada como malformação, ela segue um curso atípico, já que tende a desaparecer por volta dos 2 anos de idade quando localizada na face; já a mancha situada na nuca pode ser mais persistente, recebendo por alguns a denominação de “nevo de Unna”. Consiste em vasos ectásicos, talvez representantes da circulação fetal na pele. Seu desaparecimento pode ser decorrente da maturação da inervação autonômica dos vasos no início da infância. Surge como mácula rósea ou avermelhada na nuca, na glabella, na fronte, nas pálpebras superiores, na região nasolabial, ocasionalmente no couro cabeludo parietal e occipital e na coluna toracolombar. Torna-se mais nítida durante episódios de choro e de febre. Diferentemente da maioria das manchas vinho do Porto, ela tende a se localizar na parte central da face e não acompanha dermatômos (Figura 38.3). Pacientes predispostos podem ter dermatite eczematosa sobrejacente. Raramente, pode ser manifestação de outras doenças, como *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (onfalocele, macroglossia, hemi-hipertrofia, hipoglicemia neonatal, risco de malignidades) e *síndrome Nova* (mancha salmão na glabella, associada à malformação de fossa posterior; autossômica dominante). Contudo, sua participação em tais síndromes é ponto de controvérsia, devido a sua ocorrência tão frequente, inclusive na população normal.



Figura 38.3 Mancha salmão.

### **Mancha vinho do Porto ou *nevus flammeus***

Presente ao nascimento, persiste por toda a vida. Em geral, o transtorno é estético, embora possa indicar uma doença mais complexa.

Caracteriza-se por canais ectásicos na derme papilar e reticular superior, podendo ser, no início, histologicamente indistinguíveis da pele normal. Há diminuição dos elementos neurais perivasculares, o que talvez contribua para a modulação alterada do tônus vascular e subsequente ectasia. Progressivamente, na vida adulta, ocorre dilatação vascular e fibrose ao redor dos vasos; se adquirida, é decorrente principalmente de trauma.

Localizada ou extensa, pode acometer cabeça, tronco ou membros. Não segue as linhas de Blaschko. Na face, é unilateral com maior frequência, quando respeita a linha média. Lesões faciais extensas são mais provavelmente associadas a lesões do tronco e das extremidades, assim

como a outras alterações congênitas, neurológicas e oftalmológicas, do que a lesões isoladas pequenas. As membranas mucosas contíguas são afetadas. Pode existir área de nevo anêmico intercalando a ectasia vascular (Figura 38.4).



Figura 38.4 Mancha vinho do Porto.

A criança nasce com uma lesão vermelho-vivo, que diminui de intensidade com a queda do nível de hemoglobina no recém-nato. As lesões da face são propensas a alterações cutâneas hiperplásicas (espessamento da pele, nódulos violáceos e granuloma piogênico). Pode se associar ao crescimento de tecidos subjacentes.

Diagnósticos diferenciais: mancha salmão, hemangiomas, MFAV.

O tratamento consiste em *laser*, o mais cedo possível; parece ser mais eficaz para lesões da face e do tronco do que dos membros. Outra opção é a camuflagem da lesão.

Se houver envolvimento gengival, cuidados dentários são importantes.

## Síndromes que cursam com mancha vinho do Porto

► **Síndrome de Sturge-Weber.** Também conhecida como angiomatose encefalotrigeminal, ocorre associação de anomalias vasculares facial, coróideia e leptomenígea, refletindo a origem comum na crista neural da derme frontopalpebronasal, da coroide ocular e da pia-máter. Há risco da síndrome quando a mancha vinho do Porto afeta o primeiro ramo do nervo trigêmeo (fronte e pálpebra superior); assim, a MVP que poupa a face superior e a pálpebra superior quase nunca se associa à malformação vascular intracraniana, embora ainda possa ocorrer alteração oftalmológica importante.

A cor da lesão pode variar de rosa a vermelho-purpúrica, podendo apresentar irregularidades na superfície, como pápulas e tuberosidades, por vezes verrucosas. O acometimento de lábios, gengivas e mucosas oral e nasal é frequente. Os lábios podem estar aumentados, assim como as gengivas, que têm ainda como fator agravante a terapia anticonvulsivante (Figura 38.5).





Figura 38.5 Síndrome de Sturge-Weber com acometimento de conjuntiva. É característico o respeito ao dimídio. (Arquivo Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação, UFRJ.)

Podem existir apresentações parciais, com alterações exclusivamente oftalmológicas ou neurológicas. Angiomas de vários órgãos associados à doença são relatados.

A alteração da microvasculatura meníngea afeta o desenvolvimento normal do cérebro (podem ser vistas logo após o nascimento na RNM). Calcificação na subíntima das artérias meníngeas pode ocorrer. A calcificação característica da doença é linear, com aspecto em “trilho de trem” observado no córtex, e, assim como as demais, apresenta frequência maior em pacientes mais velhos. Hemi-hipertrofia facial pode estar presente já ao nascimento ou ocorrer posteriormente. Epilepsia é a principal manifestação neurológica e ocorre em 70 a 90% dos pacientes. Em cerca de 50% dos pacientes, surge no primeiro ano e, embora incomum, pode iniciar-se na idade adulta. Retardamento mental (30 a 55%) em graus variáveis é frequente e progressivo. Hemiparesia ou hemiplegia contralateral ocorre em até 30% dos pacientes e leva à atrofia. Quadriplegia, hemianopsia, microcefalia, aumento da pressão intracraniana e hemorragia são achados eventuais.

Angioma da coroide é a principal manifestação do envolvimento ocular, que ocorre em 50% dos casos. Em crianças, a fundoscopia revela marcante alteração de cor comparável a *catchup*. Angioma no polo posterior do olho pode ser encontrado em adultos.

Glaucoma é o achado clínico mais significativo da doença e ocorre em 30% dos casos. Quando congênito, é acompanhado de bupfalmo. O seu rápido reconhecimento é importante, pois leva à restrição do campo visual, perda da acuidade visual e atrofia do nervo óptico. Podem ocorrer descolamento de retina e coroide, pigmentação da íris e angioma de esclera, conjuntiva e íris.

A evolução e o prognóstico são determinados pelo grau de envolvimento do SNC. Pacientes com envolvimento de ambos os hemisférios e convulsões apresentam, quase invariavelmente, retardo mental, enquanto aqueles sem convulsões têm melhor prognóstico. As crises convulsivas podem requerer cirurgia, visto que a terapia anticonvulsivante pode ser insuficiente. Exames oftalmológicos devem ser feitos a cada 6 a 12 meses, para detectar alterações incipientes e passíveis de correção.

O aspecto principal do tratamento é o controle da epilepsia, que é feito inicialmente com medicamentos. O fracasso dessa terapia leva necessariamente à neurocirurgia, que pode ser, inclusive, do tipo hemisferectomia. Glaucoma adquirido é geralmente controlado com tratamento clínico, que eventualmente se torna cirúrgico (trabeculectomia); já o congênito é cirúrgico.

O uso de *laser* de argônio ou *pulsed-dye* nas lesões cutâneas tem sido empregado com bom resultado, inclusive em crianças. As lesões mais escuras respondem melhor que as eritematosas claras. O uso de camuflagem é outro recurso válido para tentar minimizar o aspecto das lesões. Educação especial e apoio psicológico podem ser necessários.

► **Facomatose pigmentovascular.** Deve-se à associação de malformação vascular cutânea extensa e lesões melanocíticas ou epidérmicas, sugerindo defeito na migração de células da crista neural e regulação neural aberrante dos vasos sanguíneos. Pode ser classificada em 5 tipos, que podem ter ou não acometimento sistêmico:

1. *nevus flammeus* + nevo epidérmico verrucoso
2. *nevus flammeus* + manchas mongólicas aberrantes
  - A. com nevo anêmico (mais comum)
  - B. sem nevo anêmico
3. *nevus flammeus* + *nevus spillus*, com ou sem nevo anêmico
4. *nevus flammeus* + manchas mongólicas aberrantes + *nevus spillus*, com ou sem nevo anêmico
5. manchas mongólicas + *cutis marmorata* telangiectásica congênita
  - A. acometimento cutâneo exclusivo
  - B. acometimento sistêmico (convulsões, hemiplegia e hipertrofia de membro – Figura 38.6).



Figura 38.6 Facomatose pigmentovascular – ocorrência de malformação vascular associada à mancha mongólica.

▶ **Disrafismo espinhal oculto e MFC da linha média.** Marcadores cutâneos de disrafismo espinhal oculto como lipoma, hipertricose, pólipo são comuns na região lombossacra; no entanto, podem ocorrer nas áreas dorsal e cervical. A malformação capilar isolada é raramente um marcador de disrafismo.

### Telangiectasias

São pequenos vasos dilatados; pode ser primária ou secundária (rosácea, trauma, dano actínico, doença do tecido conjuntivo, mastocitose, uso prolongado de corticosteroide ou genodermatoses). As telangiectasias primárias não cursam com lesões viscerais e podem ser divididas nos tipos apresentados a seguir.

▶ **Nevus araneus.** São lesões puntiformes, com centro arteriolar, do qual partem capilares irregulares, às vezes com halo pálido. É o tipo mais comum – pode surgir tanto na pessoa saudável quanto, caracteristicamente, nos hepatopatas.

▶ **Telangiectasia nevoide unilateral.** Pouco frequente, existem manifestações congênicas e adquiridas. A adquirida afeta, predominantemente, mulheres, é rara antes da puberdade, piora com a gravidez e é provavelmente relacionada com o estrogênio. Talvez seja uma apresentação localizada de telangiectasia essencial generalizada. Alguns pacientes melhoram espontaneamente. A manifestação congênita é mais rara e predomina no sexo masculino. As lesões ocorrem unilateralmente, na face, no pescoço, no tórax anterior e no braço (geralmente afetando dermatomos trigeminiais, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>; Figura 38.7).



Figura 38.7 Telangiectasia nevoide unilateral.

▶ **Telangiectasia benigna hereditária.** Caracteriza-se por telangiectasias cutâneas e labiais, é autossômica dominante, começando entre 2 e 12 anos de idade. Compromete, principalmente, a face, os braços e o tórax. É lentamente progressiva.

▶ **Telangiectasia essencial generalizada.** Já foi descrita esporadicamente em mulheres adultas. É incomum e progressiva, assemelhando-se ao *nevus araneus*; no entanto, afeta área mais extensa. Começa nas pernas e ascende; raramente afeta face. Ocasionalmente, há queixa de dormência e ardor no membro afetado.

▶ **Angioma serpiginoso.** Entidade rara que afeta capilares dérmicos, que se apresentam ectásicos. Seu início é na infância e predomina no sexo feminino. Consiste em pequenos pontos purpúricos, que surgem em grupos e se confluem em placas, formando novos pontos na periferia, o que resulta em uma configuração anular ou serpiginosa; sua ocorrência é mais comum nos membros inferiores e glúteos. Há períodos de estabilidade; contudo, é localmente progressiva. Pode haver área de clareamento e involução, embora a resolução nunca seja completa.

Constituem diagnósticos diferenciais: lúpus eritematoso neonatal, telangiectasia macular eruptiva *perstans*, síndrome POEMS (**P**olineuropatia, **O**rganomegalia, **E**ndocrinopatia, proteína **M**, alterações cutâneas – *Skin changes*).

O tratamento das telangiectasias é feito com grande sucesso com *pulsed-dye laser* e também com luz intensa pulsada.

## Síndromes que cursam com telangiectasias

▶ **Cutis marmorata telangiectásica congênita.** Também conhecida como flebectasia generalizada congênita ou síndrome de van Lohuizen, é uma anomalia vascular congênita de

etiologia desconhecida, geralmente de ocorrência esporádica; raramente são relatados casos familiares. Consiste em um padrão reticulado livedoide purpúrico com telangiectasias. Ulceração, atrofia e cicatrizes podem ocorrer. Com o passar dos anos, é comum sua atenuação, provavelmente em decorrência do espessamento da epiderme e da derme. A apresentação localizada é mais comum que a difusa. Em geral, há hipotrofia do membro afetado, principalmente relacionado com a circunferência; no entanto, pode haver hipertrofia. Além dessas, algumas anomalias relacionadas incomumente são: outras malformações vasculares, malformação cerebral, glaucoma, epilepsia, retardamento mental, defeitos cardíacos, anomalias genitais, urinárias e craniofaciais. Os diagnósticos diferenciais são: livedo reticular fisiológico, síndrome de anticorpo antifosfolípido, síndrome de Bockenheimer (*cutis marmorata* generalizada, sem áreas de atrofia, déficit de crescimento pós-natal, anomalias vasculares, neurológicas, oftalmológicas, cardíacas e morte súbita).

► **Síndrome de Adams-Oliver.** Herdada como traço autossômico dominante. Consiste em *cutis marmorata* ou *cutis marmorata* telangiectásica congênita, aplasia cútis do couro cabeludo, com defeito ósseo subjacente e defeito dos membros.

► **Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar).** Distúrbio neurovascular complexo, de herança autossômica recessiva. Decorre de erro no reparo do DNA. Por volta dos 3 anos de idade, começam a surgir telangiectasias, geralmente na conjuntiva bulbar, próximo ao canto do olho, e também na face, no pescoço e no dorso das mãos e dos pés. Ocorrem aumento da sensibilidade à radiação ultravioleta e fotoenvelhecimento prematuro, com efélides, perda da gordura cutânea e cabelos grisalhos precocemente. No segundo ano de vida, aparecem ataxia cerebelar e, durante a infância, disartria, coreoatetose, mioclonia e comprometimento da inteligência. Imunodeficiência do tipo combinada e disfunção endócrina são esperadas. Aumento da incidência de neoplasias; na adolescência, leucemia e linfoma são as principais causas de morte.

► **Síndrome de Divry-van Bogaert.** Rara, esporádica ou familiar, afeta mais o sexo masculino. Há angiomatose leptomeníngea não calcificada, levando a manifestações neurológicas. Na adolescência, há ataques isquêmicos transitórios e convulsões, o que causa demência, sintomas pseudobulbares e extrapiramidais. A maioria tem *cutis marmorata* durante a infância.

► **Síndrome de Rendu-Osler-Weber.** Também conhecida como telangiectasia hemorrágica hereditária, é autossômica dominante; é formada pela tríade: telangiectasias, epistaxe recorrente e história familiar positiva. É provável que o defeito básico esteja na parede do vaso. Tem amplo espectro de complicações. Epistaxe geralmente ocorre na puberdade, já o sangramento recorrente a partir de lesões viscerais é mais tardio. Existe variação fenotípica. As telangiectasias são puntatas, lineares, estreladas ou nodulares, localizadas nas regiões malares, nariz, lábios, língua, dedos, notadas principalmente a partir da terceira ou quarta décadas, embora possam surgir na infância. Malformações arteriovenosas aparecem no fígado (podendo levar a cirrose, hipertensão

portal e coagulopatia), cérebro (complicações neurológicas isquêmicas ou sépticas), medula espinhal e pulmões (com defeito no combate às bactérias da circulação pulmonar, possibilitando bacteriemia). O estômago e o duodeno, quando acometidos, podem, do ponto de vista clínico, apresentar tendência para hemorragia exteriorizada por hematêmese e/ou melena. Estudos têm demonstrado que o sangramento gastrointestinal ocorre em 13 a 30% dos pacientes com a síndrome. Obviamente, durante os episódios hemorrágicos, as telangiectasias se tornam dificilmente detectáveis na endoscopia.

Para os episódios hemorrágicos, tem sido empregada, com sucesso relativo, terapia antifibrinolítica.

### Angioceratoma

Ectasia capilar associada à hiperkeratose da epiderme suprajacente. São pápulas ceratósicas de cor vermelho-purpúrea, localizadas, segmentares ou difusas. Podem ocorrer sangramento e inflamação. Existem 4 tipos localizados: solitário, circunscrito, de Mibelli e do escroto ou vulva. Há ainda angioceratoma corporal difuso e lesões associadas à síndrome de Klippel-Trenaunay (Figura 38.8).

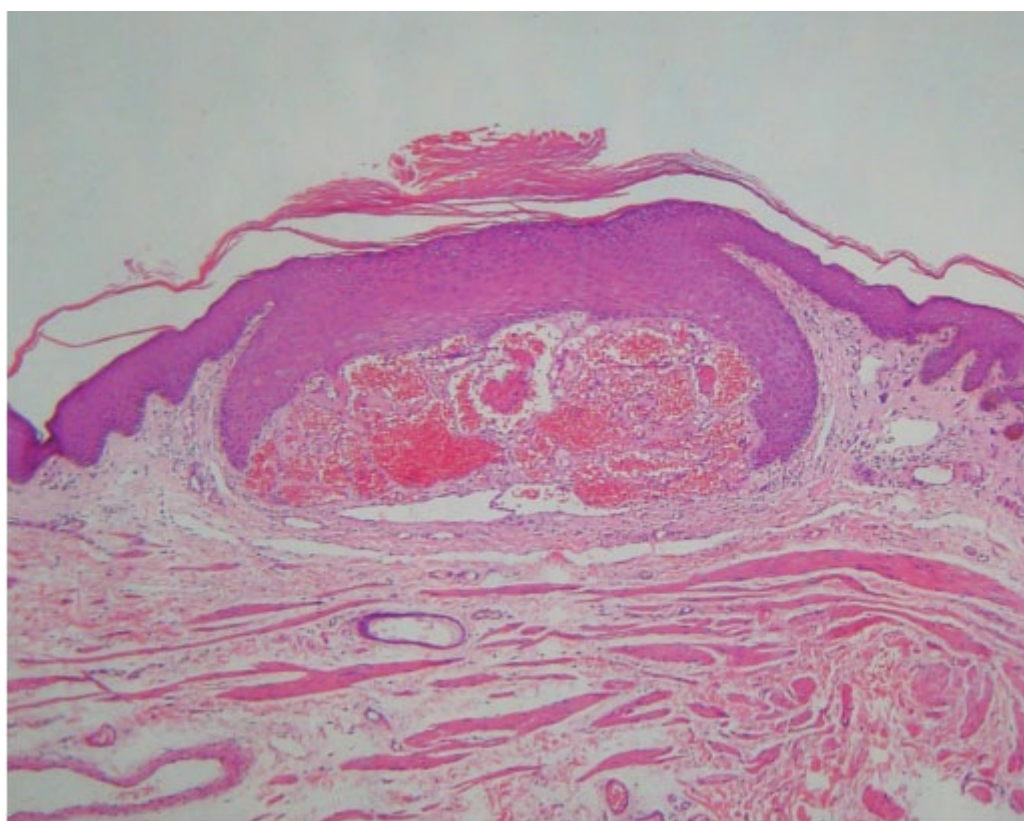


Figura 38.8 Angioceratoma. Patologia típica: hiperplasia epidérmica “abraçando” proliferação vascular na derme papilar. (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

▶ **Angioceratoma solitário.** Compromete mais o sexo masculino, entre 10 e 30 anos de idade; afeta, principalmente, o membro inferior. Trauma é o fator desencadeante predominante. Pode ser confundido com melanoma e nevo melanocítico.

▶ **Angioceratoma circunscrito.** É raro e pode estar presente ao nascimento ou se manifestar no

início da infância. Em geral, é unilateral, linear, localizado preferencialmente no membro inferior (Figura 38.9).



Figura 38.9 Angioceratoma circunscrito.

- ▶ **Angioceratoma de Mibelli.** É autossômico dominante e começa na infância, com o surgimento de lesões nos dedos das mãos, joelhos e cotovelos; tem predomínio no sexo feminino.
- ▶ **Angioceratoma de Fordyce.** Restringe-se à região genital externa (bolsa escrotal predominantemente e vulva), região inguinal e raiz das coxas; fenômeno relacionado com o envelhecimento.
- ▶ **Angioceratoma corporis diffusum.** Apresenta-se como centenas de lesões por toda a superfície cutânea. A *doença de Anderson-Fabry* ou simplesmente *Fabry*, é a causa mais frequente. Trata-se de uma desordem do estoque lisossomal; é de transmissão recessiva e localizada no braço longo do cromossomo 22 (Xq-22). É causada por um erro no catabolismo do glicosfingolípido que se deposita na túnica média dos vasos e nos pericitos do sistema reticuloendotelial, alterando a resistência da parede vascular. A expressividade é variável nos homens heterozigotos. Das mulheres, 15% têm achados clínicos semelhantes em um ou mais órgãos e cerca de 70% têm distrofia corneana distinta (Figura 38.10).

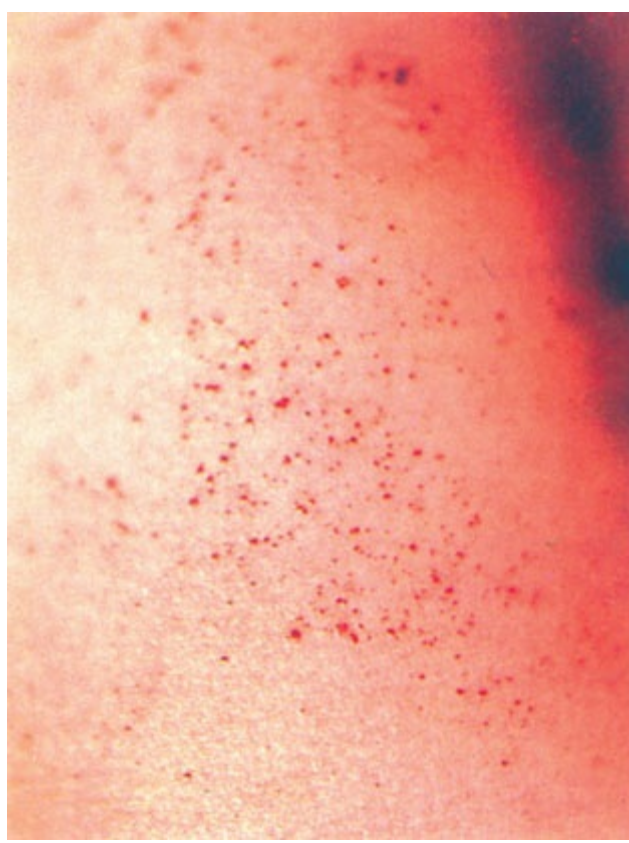


Figura 38.10 Angioceratoma de Fabry.

As primeiras manifestações da doença surgem entre 5 e 10 anos, com crises de dor intensa devido a distúrbio vasomotor desencadeado por alteração de temperatura, após exercício ou por estresse emocional. Essas crises são associadas a febre e parestesias de mãos e pés, sendo muitas vezes confundidas com manifestação histérica. Lesões vasculares, que predominam no tronco, particularmente periumbilical, genital, pregas inguinais, raiz das coxas, nádegas, região lombossacra, vão surgindo na infância ou mais tardiamente. Em geral, afetam mucosa oral, ocasionalmente nasal, e ainda gastrintestinal, geniturinária e respiratória. Com a puberdade, há diminuição da sudorese. O defeito no reflexo autônomo pelo depósito de glicolipídios nos gânglios sensitivos e autônomos vai levando a edema dos pés com ulceração de extremidade. Precocemente, afeta tecidos oculares, com opacidade corneana altamente característica da doença, também catarata cortical posterior, tortuosidade e ectasia de vasos da conjuntiva e da retina. É frequente a ocorrência de hipertensão arterial, angina de peito e insuficiência cardíaca congestiva. Na apresentação clássica da doença, observam-se no sedimento urinário durante a infância e adolescência proteinúria, cilindros hialinos e lipoides birrefringentes em formato de cruz de Malta. A função renal deteriora-se gradualmente, e a uremia costuma surgir entre a 3<sup>a</sup> década da vida. A insuficiência renal é causa mais comum de morte na doença.

O diagnóstico é clínico, aliado à marcada diminuição da atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase A nos leucócitos e fibroblastos cultivados. O sedimento urinário pode apresentar inclusões lipídicas características. Biopsia de pele ou rim confirma depósitos birrefringentes. O diagnóstico pré-natal é possível por meio da amniocentese e amostra de vilo coriônico.

Recentemente, surgiu a terapia de reposição com a  $\alpha$ -galactosidase A humana recombinante, pela



infusão intravenosa a cada 2 semanas, com ótima resposta clínica.

Recomenda-se evitar extremos de temperatura, além do tratamento das complicações. A carbamazepina e a fenitoína aliviam a dor, embora a primeira possa exacerbar a disfunção autonômica em alguns pacientes.

Outras doenças lisossomais hereditárias de depósito mais raras que produzem quadro clínico semelhante são: fucosidose, gangliosidose, galactossialidose, aspartilglucosaminúria e enfermidade de Kanzaki.

A denominação *angioceratoma corporis diffusum* deve ser empregada quando há ocorrência dos angioceratomas desacompanhados das alterações enzimáticas que levam às manifestações sistêmicas.

## **Malformações linfáticas**

Podem ser microcísticas, macrocísticas ou combinadas. Complicações comuns consistem em desfiguração (hipertrofia óssea, especialmente de face ou de extremidade, é comum), infecção e sangramento. Seu diagnóstico é eminentemente clínico, sendo mais bem confirmado pela RNM. Pode haver dificuldade de diferenciação entre ela e a malformação venosa, devido ao sangramento intralesional espontâneo ou fluxo de sangue dentro da malformação linfática e pelo fato de muitas lesões serem linfaticovenosas combinadas.

### **Macrocísticas ou higroma cístico**

São incomuns. Localizam-se, mais comumente, no pescoço, na axila, nas regiões inguinais e na parede torácica. Consistem em grandes cistos, únicos ou múltiplos, geralmente presentes ao nascimento ou até 2 anos de idade, embora tenha havido relatos de surgimento tardio. Existe aumento dos níveis de alfafetoproteína no líquido amniótico.

Se não for tratada, permanece inalterada ou pode expandir. Já houve, contudo, situações de regressão espontânea, frequentemente associada à infecção do cisto.

Algumas malformações linfáticas do pescoço se comunicam com o mediastino, outras afetam a língua e o assoalho da boca – se houver infecção ou hemorragia, a lesão cresce rapidamente, podendo causar disfagia, dificuldade respiratória e morte. Nesses pacientes, exames de imagem são fundamentais, já que a obstrução aguda pode ocorrer a qualquer momento.

O tratamento é controverso, variando desde retirada precoce até conduta expectante. A primeira escolha atual parece ser a escleroterapia percutânea. Alguns relatam êxito com corticoide intralesional. Se houver sangramento intralesional, recomenda-se repouso e analgesia. A infecção bacteriana deve ser tratada com antibiótico sistêmico, às vezes por tempo prolongado.

### **Microcísticas ou linfangiomas**

São mais comuns que as anteriores e aparecem ao nascimento ou na infância. Afetam qualquer local, mais comumente axilas, ombros, pescoço, região proximal dos membros, períneo, língua e

assoalho da boca. Consistem em múltiplas pápulas diminutas e vesículas translúcidas, que podem conter sangue, ocasionalmente com hiperqueratose, às vezes discreta hipertricose. Variam desde pequenas placas a grandes lesões. Quase sempre existe um componente profundo. O tratamento é difícil. Cirurgia apresenta alta taxa de recorrência; outras opções são *laser* de CO<sub>2</sub>, diodo, Nd-YAG, *pulsed-dye laser* (Figuras 38.11 e 38.12).



Figura 38.11 Linfangioma. Lesões recidivantes de aspecto francamente vesicular. Observe cicatriz de excisão prévia.



Figura 38.12 Linfangioma circunscrito. (Cortesia da Dra. Ariane Abrego.)

O *linfangioma adquirido progressivo* (linfangioendotelioma benigno) é uma entidade rara, que geralmente acomete indivíduos jovens. Consiste em mácula eritematosa, bem delimitada, solitária ou placa assintomática, que vai crescendo progressivamente. A excisão é o tratamento de escolha.

## Linfedema

Ocorre por malformação ou obstrução linfática, em geral, nas extremidades. Resulta de drenagem linfática inadequada, elevando o conteúdo de proteína extravascular, e, pelo efeito osmótico, maior retenção hídrica tissular. Este excesso de proteína causa proliferação de fibroblastos, conferindo o aspecto firme e endurecido do linfedema crônico. Daí a importância do tratamento precoce. Degeneração sarcomatosa (linfoangiossarcoma) é rara; outros tumores, ainda que mais raros, podem ocorrer, tais como linfoma não Hodgkin, carcinomas basocelular, espinocelular e verrucoso (Capítulo 49, item *Carcinogênese*, e Capítulo 52, item *Angiossarcoma*).

**Classificação dos linfedemas.** Os linfedemas podem ser classificados em:

- linfedema primário (idiopático): congênito hereditário (doença de Milroy – 10%); linfedema – precoce (80%) ou tardio (10%)
- linfedema secundário: obstrutivo (neoplásico ou pós-cirurgia ou radioterapia); inflamatório (infecções recorrentes [*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.] ou filariose linfática [*Wuchereria bancrofti*]).

**Linfedema primário.** Predomina no sexo feminino. Cerca de 20% são familiares – autossômicos dominantes. Pode ser subdividido de acordo com a idade de aparecimento em:

- linfedema congênito: caracteriza-se pelo acometimento distal. O tipo familiar é chamado *doença de Milroy* (Figura 38.13)



Figura 38.13 Doença de Milroy com granuloma piogênico bilateral dos pododáctilos.

- linfedema precoce (*doença de Meige*): afeta mais o sexo feminino, com edema geralmente entre 9 e 35 anos de idade, que pode ser bilateral, sem necessariamente ocorrer simultaneamente; é bem mais comum que o tipo congênito e existe grande variação fenotípica
- linfedema tardio: aparecimento após 35 anos de idade.

### Síndromes que cursam com linfedema primário

- ▶ **Doença de Hennekam.** Autossômica recessiva, combina linfedema exuberante (membros, face e genitália) acompanhada de enteropatia perdedora de proteínas por linfangiectasia intestinal com anomalias ósseas faciais, hipertelorismo, anormalidades dentárias, orelhas dismórficas, retardamento mental e anomalias cerebrais.
- ▶ **Síndrome linfedema-distriquíase.** Associa linfedema ao crescimento anormal dos cílios (dupla linha de cílios).
- ▶ **Síndrome de Aagenaes ou colestase hereditária com linfedema.** Parece autossômica recessiva, surgindo nas famílias com consanguinidade. Há ocorrência de má absorção, retardo de crescimento, colestase levando à icterícia nas primeiras semanas de vida, hepatomegalia e prurido por volta dos 6 meses. Durante a vida escolar, a criança desenvolve importante linfedema, complicado por erisipelas de repetição. Deve ser feita reposição de vitaminas, inclusive vitamina K, para evitar sangramentos, que podem ser fatais. No adulto, episódios de colestase podem ser desencadeados por traumas, cirurgias e gestação.

Linfedema de membros no início da vida foi relatado em 2 pacientes não relacionados, sendo um

deles filho de mulher com incontinência pigmentar, doença ligada à mutação do gene NEMO.

Linfedema já foi associado às síndromes de Turner e de Noonan.

**Linfedema secundário.** Deve-se à obstrução linfática após cirurgia, linfangite recorrente ou celulite, invasão neoplásica e fibrose (cicatriz ou radioterapia). É raro na infância e, em geral, afeta uma extremidade (Capítulo 52, item *Angiossarcoma*).

O tratamento deve ser precoce, com compressão elástica e massagens centrípetas. O uso de diuréticos pode auxiliar. Cirurgia geralmente não é satisfatória.

## **Malformação vascular complexa**

### **Mancha vinho do Porto em MVC, combinada com crescimento progressivo de membro**

Além da malformação capilar, existem veias dilatadas e crescimento mais ou menos pronunciado do comprimento e da circunferência do membro afetado e, ocasionalmente, linfangiectasia e angioceratomas. Há a possibilidade de qualquer segmento corporal ser afetado, mais frequentemente o membro inferior. Pode ainda ser bilateral, às vezes sistêmico. Sua classificação é em 2 tipos: síndrome de Klippel-Trenaunay e Síndrome de Parkes Weber.

▶ **Síndrome de Klippel-Trenaunay.** Tipo complexo de baixo fluxo que compreende malformação capilar-venosa e capilar-venosa-linfática. Caracteriza-se pela tríade MVP, MFV e hipertrofia de ossos e/ou tecidos moles; não ocorre fistula arteriovenosa. O primeiro sinal é a alteração cutânea, geralmente limitada a um membro, podendo ser mais extensa. Linfedema é comum. Se acometer o membro inferior, pode cursar com lesões do trato geniturinário e intestino (Figura 38.14).



Figura 38.14 Síndrome de Klippel-Trenaunay – macrossomia do membro inferior direito.

► **Síndrome de Parkes Weber.** Tipo complexo de alto fluxo que inclui MF arteriovenosa-capilar e MF arteriovenosa-capilar-linfática. Existem numerosas fistulas arteriovenosas, em especial perto das articulações. No início da infância, a arteriografia pode demonstrar apenas hipervascularidade difusa do membro afetado, tornando-se as fistulas óbvias somente mais tarde. São complicações possíveis: sangramento, tromboflebite, trombose venosa profunda com embolia pulmonar, celulite recorrente e escoliose compensatória.

Antes conhecida como síndrome de Klippel-Trenaunay- Parkes Weber, tem como histórico a descrição original de Klippel e Trenaunay, que relataram sobre uma entidade caracterizada pela ocorrência de flebectasias e hipoplasia venosa profunda, hemangioma cutâneo e macrosomia de membro.

Posteriormente, Parkes Weber descreveu entidade semelhante, então com a ocorrência de fistulas arteriovenosas (A-V).

É questionável se as fistulas A-V caracterizariam outra doença ou se seriam apenas uma manifestação mais avançada da descrita por Klippel e Trenaunay, daí a validade do termo hipertrofia hemangiectásica, cunhado por Parkes Weber.

Em geral, a primeira manifestação da doença é a ocorrência, ao nascimento, de hemangioma do tipo vinho do Porto, de tamanho variável, por vezes múltiplo. As flebectasias tendem a se tornar mais proeminentes quando a criança começa a andar. Hipertrofia em volume e comprimento de partes moles e ósseas pode ser grotesca e costuma ser mais tardia. A ocorrência de sopros, frêmitos e vasos pulsáteis deve ser pesquisada, a fim de detectar fistulas A-V.

O mais frequente é o acometimento de um membro, em geral, inferior. Pode ser bilateral. Algumas variações são descritas com localização em tronco e face.

Escoliose compensatória é esperada, devido à diferença do comprimento dos membros, o que, eventualmente, leva à luxação de quadril. Aumento de vísceras abdominais e da língua, inclusive macrocefalia, pode ocorrer.

Dor é um sintoma comum. Outras intercorrências frequentes são celulite, edema, dermatite de estase, ulcerações e hemorragias devido à ruptura de varicosidades. Em 5% dos casos, tromboflebitis superficiais ocorrem e, mais raramente, tromboembolismo, daí a recomendação para que pacientes do sexo feminino não tomem pílula anticoncepcional. Placas violáceas e endurecidas são denominadas pseudossarcoma de Kaposi. Polidactilia, sindactilia e oligodactilia são relativamente frequentes.

A maioria dos pacientes requer apenas tratamento conservador com meias compressivas. São necessários sapatos especiais mais altos, para evitar ou corrigir a escoliose compensatória, sendo maiores para o pé acometido. A ablação cirúrgica de pododáctilos ou de parte do pé pode ser necessária.

A amputação cirúrgica está indicada para casos com extremidade muito deformada ou quando

ocorrer sequestro de plaquetas (consumo).

### **Síndrome de Servelle-Martorell**

Refere-se à ocorrência de MVP, MFV e hipotrofia do membro afetado, com enfraquecimento progressivo deste, às vezes com hipoplasia arterial e/ou venosa profunda.

### **Síndrome de Proteus**

É complexa, esporádica e cursa com gigantismo, crescimento assimétrico, macrodactilia, espessamento cerebriforme palmoplantar e múltiplos hamartomas no tronco e/ou nas extremidades. Pode haver também neoplasia visceral. Algumas deformidades são congênitas, outras se desenvolvem durante a infância e a adolescência. O indivíduo pode apresentar nevo epidérmico linear, malformações vasculares (capilares, linfáticas e combinadas). É raro afetar a inteligência.

### **Síndrome de Gorham (Gorham-Stout)**

Extremamente rara, de aparecimento na adolescência, caracteriza-se por osteólise maciça e substituição parcial ou completa do osso por tecido fibroso. Os ossos “fantasmas” translúcidos se desenvolvem em qualquer local do esqueleto, principalmente cintura pélvica e ombros. Quando afeta a medula vertebral, pode haver déficit neurológico. O envolvimento torácico pode desencadear quilotórax. Lesões vasculares associadas: venosas, linfáticas ou capilares; em geral, é autolimitada. Pela atividade exagerada dos osteoclastos (parece ligada a uma sensibilidade exagerada dos precursores de osteoclastos aos fatores osteoclastogênicos humorais, como M-CSF, IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), sugere-se a administração de bifosfonatos e calcitonina.

### **Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba**

Ver Capítulo 12.

## **► Tumores vasculares**

*Elisa Fontenelle e Mariana Carvalho Costa*

### **■ Hemangioma da infância**

É o tumor benigno mais comum da infância (> 4%), com predominância no sexo feminino, em uma proporção que, comparada ao masculino, varia de 3 a 7:1. Acomete principalmente prematuros e crianças cujas mães foram submetidas a coletas de amostras do vilos coriônico.

A etiopatogenia é desconhecida; contudo, parece resultado de desequilíbrio na angiogênese, havendo um estímulo à proliferação celular endotelial. Como marcadores específicos, dispõe do GLUT-1 (*erythrocyte-type glucose transporter protein*) e do Lewis Y.

Grande parte dos casos surge como uma lesão precursora, que pode ser uma área de palidez, ulceração, equimose ou telangiectasias. Segue crescimento progressivo, mais rápido nos primeiros 6 meses de vida, se estendendo até o primeiro ou segundo ano, caso exista um

componente profundo importante na lesão. No entanto, a velocidade de crescimento é bastante individual. O hemangioma passa por uma fase quiescente variável e, então, começa a involuir de maneira muito mais lenta que a proliferação, podendo durar anos. Regressão completa ocorre em aproximadamente 60% dos casos aos 4 anos, em 76% aos 7 anos e em 90% aos 9 anos. A resolução completa pode deixar pele normal, telangiectasias, tecido fibroadiposo residual ou, ainda, área de cicatriz.

Costuma aparecer na cabeça e no pescoço, embora possa ocorrer em qualquer local do corpo.

A apresentação clínica varia de acordo com alguns fatores:

- profundidade da proliferação endotelial: o hemangioma pode ser dividido em superficial, misto ou profundo, de acordo com o nível da proliferação celular. Se sua localização for na derme superficial (o mais comum), recebe o nome de hemangioma superficial, de coloração vermelho-vivo; se a proliferação ocorre tanto na derme superior quanto na profunda, se denomina hemangioma misto (segundo tipo mais comum); já se a lesão estiver na derme reticular e no subcutâneo, apresentando uma tonalidade azulada, recebe o nome de hemangioma profundo (Figura 38.15)



Figura 38.15 Hemangioma superficial.

- tamanho da lesão: varia desde milímetros a alguns centímetros de diâmetro
- estágio evolutivo: durante a fase proliferativa, a lesão é quente, firme, de cor vermelha viva – se a lesão tiver componente superficial; na fase involutiva, aparecem áreas branco-acinzentadas, a cor se torna mais violácea, a consistência menos firme, a temperatura menor. Pode não envolver toda a lesão concomitantemente
- número de lesões: a maioria é solitária, embora haja casos com dezenas de lesões (*hemangiomatose neonatal*), quando pode ter acometimento cutâneo exclusivo (*hemangiomatose neonatal benigna*) ou afetar outros órgãos (*hemangiomatose neonatal disseminada*), mais comumente fígado, pulmão, cérebro e intestino. Nesses casos, são complicações potenciais a



hemorragia, a insuficiência cardíaca congestiva e a coagulopatia

■ localização: existem localizações que sugerem cuidados especiais, como:

lábio e ponta nasal: a involução parece ser mais lenta e incompleta, podendo distorcer a anatomia local. No lábio, pode dificultar a alimentação e ulcerar com maior facilidade. Além disso, a resposta ao tratamento com corticosteroide, em geral, é pior

região periorbitária: é importante a avaliação oftalmológica conjunta, já que pode levar à alteração de curvatura de córnea com erros de refração, obstrução do ducto lacrimal, impossibilidade de abertura palpebral levando à ambliopia e, ainda, envolvimento retrobulbar

face: um hemangioma em placa grande na face pode fazer parte de uma síndrome denominada *PHACES* (alteração de fossa posterior, hemangioma, anomalias arteriais, coarctação da aorta, alteração oftalmológica – eyes, rafia de esterno – ou supraumbilical). Avaliações neurológica, cardíaca e oftalmológica são muito importantes

“área da barba”: diretamente relacionado com a extensão do comprometimento cutâneo, pode haver hemangioma de vias respiratórias superiores não contíguo. É necessário estar atento para o aparecimento de cornagem, rouquidão ou cianose. Importante avaliação laringoscópica

parótida: em geral, cursa com involução mais lenta e é mais resistente ao tratamento. Cirurgia nesta localização pode lesar o nervo facial; distorção da mandíbula e obstrução do canal auditivo são complicações potenciais

dobras e região da fralda: facilidade de ulceração devido à fricção

base nasal: é necessário confirmar com exame de imagem, para descartar glioma nasal (lesão que consiste em tecido neural ectópico que pode simular hemangioma) e encefalocele

crânio (sobre suturas cranianas): descartar encefalocele (herniação de tecido cerebral pelo defeito da calota craniana)

pavilhão auricular: pode causar surdez de condução

mama: pode atrapalhar seu crescimento

fígado: em geral, é mais resistente ao tratamento com esteroide; pode estar relacionado com o hipotireoidismo devido à produção pelas células do tumor de 3-iodotironina deiodinase, que metaboliza  $T_3$  e  $T_4$  (talvez também possa ser encontrado nos casos de grandes hemangiomas cutâneos), e se houver fístula arteriovenosa, pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva de alto débito

região lombar: descartar disrafismo (fusão incompleta da coluna vertebral) e malformações geniturinárias.

São complicações potenciais: desfiguração, dano funcional, ulceração, infecção, sangramento, insuficiência cardíaca congestiva, coagulopatia de consumo – os 2 últimos relacionados mais com a hemangiomatose neonatal disseminada (Figuras 38.16 e 38.17).



Figura 38.16 Hemangioma ulcerado.



Figura 38.17 Hemangioma disseminado.

Para o diagnóstico, a história clínica e o exame físico costumam ser suficientes. Pode-se optar por exames de imagem quando houver necessidade de descartar malformação vascular ou outros

tumores, e por acompanhamento de algumas lesões, principalmente aquelas com componente profundo predominante. O ultrassom com Doppler é uma ótima opção – consiste em massa homogênea com alto fluxo, o que ajuda a diferenciar das malformações de baixo fluxo (capilares, venosas e linfáticas); contudo, o melhor exame é a ressonância nuclear magnética. A tomografia computadorizada contrastada também pode ser útil. Se ainda houver dúvida diagnóstica, pode-se lançar mão de biópsia cutânea.

A maioria dos hemangiomas não requer tratamento. Em geral, é suficiente a orientação detalhada da história natural da lesão para a família e o seguimento regular da sua evolução, de preferência com documentação fotográfica. As indicações de tratamento absolutas são aquelas lesões que levam a dano funcional (p. ex., localizadas na região periorbitária, no ouvido, nas vias respiratórias superiores e perianal), que apresentam sangramento recorrente, ulceração, infecção ou insuficiência cardíaca congestiva. A desfiguração é uma indicação relativa de intervenção. As opções de tratamento variam de acordo com estágio de evolução do tumor, seu tamanho, localização, aspecto e idade do paciente.

Desde 2008 tem sido relatado o emprego do propranolol (1 a 3 mg/kg/dia VO, divididos em 2 ou 3 doses) no tratamento de hemangiomas da infância graves com potencial de desfiguramento ou mesmo comprometimento das capacidades vitais. Embora o mecanismo de ação permaneça desconhecido, acredita-se que o efeito deste betabloqueador não seletivo em tais casos se deva à vasoconstrição, à diminuição da expressão dos genes VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) e b-FGF (fator de crescimento básico do fibroblasto) e ao desencadeamento da apoptose de células capilares endoteliais.

Os principais efeitos colaterais incluem bradicardia, hipotensão e hipoglicemia; por isso, o monitoramento hospitalar ou ambulatorial é mandatório no início do tratamento. Broncoespasmo também pode ocorrer. Sugere-se uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, VO, dividida em 3 doses diárias, com aumento da dose de acordo com os sinais vitais, orientando-se sempre que a administração se faça após a ingesta alimentar.

O timolol (0,5% em gel), um betabloqueador não seletivo de uso tópico, tem sido empregado no tratamento de hemangiomas superficiais não complicados com bons resultados. Uma publicação recente demonstrou a efetividade do propranolol pomada a 1%, 3 vezes/dia, por cerca de 21 semanas, com eficácia maior quando utilizado na fase inicial, proliferativa, do hemangioma.

O corticosteroide era, até poucos anos atrás, a substância mais utilizada, sendo a resposta terapêutica melhor quando empregado durante a fase proliferativa. A via tópica com potência alta tem boa resposta para as lesões de predomínio superficial, embora a melhora seja mais lenta do que com as vias sistêmicas. A dose por via oral é alta, variando de 2 a 4 mg/kg/dia de prednisona, com redução lenta e gradual para evitar a ocorrência de rebote de crescimento. São importantes os cuidados com os efeitos colaterais e as orientações quanto à suspensão de vacinação utilizando vírus vivo. Outra via possível de ser utilizada é a intralesional, com triancinolona associada ou

não à betametasona. Pode ser necessário anestesia geral ou sedação para o procedimento.

Para os raros casos não responsivos ao corticosteroide, lança-se mão do interferon- $\alpha$  2a ou 2b, que é indicado durante a fase proliferativa do hemangioma. A via é subcutânea, e o tratamento será mantido por 6 meses a cerca de 1 ano. Também constituem alternativas àqueles corticorresistentes e não responsivos ao propranolol, à vincristina e à ciclofosfamida.

O imiquimode creme 5% apresenta efeito antiproliferativo e pode causar processo inflamatório local com formação de crosta, em geral associado à melhora posterior da lesão.

A crioterapia pode ser utilizada em lesões superficiais e pequenas, mas pode deixar cicatriz e acromia. A laserterapia (*pulsed-dye laser* ou Nd-YAG) é indicada para lesões superficiais, ulceradas ou para telangiectasias residuais. A cirurgia fica reservada para os casos não responsivos ao tratamento medicamentoso ou por estética, variando desde exérese simples até embolização ou ligação seletiva arterial. Se factível, a compressão da lesão por algumas horas do dia parece acelerar sua involução.

As lesões ulceradas requerem cuidados especiais, pois podem levar a sangramento, infecção e são, em geral, muito dolorosas. A analgesia deve ser regular, às vezes com prescrição adicional do uso criterioso de anestésico tópico. Antibióticos tópicos e/ou sistêmicos são, com frequência, necessários. Curativos bioclusivos são bem empregados. Já existe um fator de crescimento recombinante derivado de plaquetas, que, aplicado sobre a área ulcerada, acelera sua cicatrização e não promove o crescimento da lesão tumoral, embora ainda não disponível no Brasil.

## ■ Hemangiomas congênitos

Raros, são lesões completamente desenvolvidas ao nascimento. O aspecto é em placa, exofítico, arredondado, de cor que varia do róseo ao violáceo, telangiectasias na superfície, com área de palidez central ou na periferia, em que existe um ou mais vasos de drenagem. Não têm os marcadores GLUT-1 e Lewis-Y, vistos no hemangioma da infância.

São subdivididos em 2 tipos distintos. Um tipo, denominado hemangioma congênito rapidamente involutivo (*rapid involuting congenital haemangioma* – RICH), caracteriza-se pela involução nos primeiros meses de vida. Tem predileção pela localização craniofacial e membros inferiores. Ocasionalmente, apresenta sopro e/ou frêmito. Não é necessário tratamento. O segundo tipo é o hemangioma congênito não involutivo (*non-involuting congenital haemangioma* – NICH), no qual a lesão é estável, aumentando de maneira proporcional ao crescimento do indivíduo. O tratamento é a exérese cirúrgica.

## ■ Hemangioendotelioma kaposiforme

É um tumor agressivo, congênito ou de aparecimento durante o início da infância (ainda mais raro no adulto), e que pode se associar ao fenômeno de Kasabach-Merritt. Raramente aparece no local de malformação linfática preexistente. A lesão é endurecida, vermelho-violácea, de

crescimento rápido. Acomete a pele e os tecidos moles, e também retroperitônio, osso e pode aparecer como doença multifocal. Localiza-se, preferencialmente, no pescoço, nos ombros, no tórax e nas extremidades. Pequenas lesões podem ser excisadas.

## ▪ **Hemangioendotelioma de células fusiformes**

Tumor vascular raro, mais comum nas extremidades. Pode se associar a malformação vascular preexistente. O tratamento consiste na exérese cirúrgica.

## ▪ **Angioma em tufo**

É um tumor benigno, congênito ou de surgimento na infância, mais raramente no adulto. Qualquer local pode ser afetado, sendo mais comuns o dorso e as extremidades proximais. Várias apresentações já foram descritas: tumor solitário, placa infiltrativa grande e lesões simulando mancha vinho do Porto com superfície “em paralelepípedo”. Alguns apresentam hipertricose ou hiperidrose suprajacentes e pode haver dor local. Cresce lentamente, podendo envolver espontaneamente, e também há chance de se associar ao fenômeno Kasabach-Merritt (ver adiante). Na histopatologia, existem vasos na derme superficial e profunda com padrão “em bolas de canhão”. O tratamento dependerá do tamanho, dos sintomas e da ocorrência ou não de coagulopatia. Pode-se optar pelo acompanhamento clínico regular. Se a lesão for pequena, realize exérese cirúrgica. Há relatos de resposta ao uso de interferon- $\alpha$  e *pulsed-dye laser*.

## ▪ **Hamartoma angiomaso écrino**

Ver Capítulo 57.

## ▪ **Granuloma piogênico ou hemangioma capilar lobular**

Caracteriza-se inicialmente por lesão vegetante, séssil ou pedunculada, de superfície úmida, friável e que provoca sangramentos de repetição; surge em local de traumatismo prévio. É de crescimento rápido; no entanto, ao alcançar determinado tamanho (1 a 2 cm), mantém-se como tal. É constituído de proliferação de pequenos vasos em estroma frouxo e edematoso, acompanhado de intenso infiltrado inflamatório misto. É de natureza hiperplástica reativa.

*Granuloma piogênico* (GP) é uma designação consagrada; contudo, é inadequada, pois não apresenta granuloma na patologia nem tem origem piógena. Em geral, é único, situando-se preferencialmente no canto das unhas de mãos e pés; nestes, é característico ser desencadeado pelo alicate, quando da feitura das unhas, ou por unhas encravadas. Ocorre também em outras localizações. Na gravidez, é típico o seu surgimento na gengiva (*granuloma gravidarum*). Pode ocorrer o desencadeamento de múltiplas lesões satélites próximas à lesão tratada previamente de GP, sobretudo quando localizada no tronco de crianças. Os retinoides sistêmicos desencadeiam lesões tipo GP: a isotretinoína, nos pacientes com lesões inflamatórias, sobretudo em região torácica, e a acitretina, sobretudo no canto das unhas, assim como o indinavir. Os agentes inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* –

EGFR) são medicamentos utilizados no tratamento de neoplasias, sobretudo metastáticas ou leucemias. São 2 as classes desses medicamentos: anticorpos monoclonais (extracelular) e inibidores da tirosinoquinase (intracelular), que podem desencadear GP, principalmente no canto das unhas das mãos (Figuras 38.13, 38.18 e 38.19).



Figura 38.18 Granuloma piogênico. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



No diagnóstico diferencial, devemos considerar melanoma, sarcoma de Kaposi e outras neoplasias. O tratamento de nossa preferência tem sido algumas poucas aplicações de ácido tricloroacético (TCA) a 90%, intercaladas de 2 a 3 dias. Eletrocoagulação é um método clássico. Além disso, lesões do canto das unhas, sobretudo dos pés, podem exigir extração parcial da unha. O uso de algodão por baixo da unha, para elevá-la, é de grande valia, assim como, mais modernamente, as órteses acrílicas. Nos casos recorrentes, indica-se matricectomia lateral (Capítulo 59, item *Cirurgia do aparelho ungueal*).

### ■ **Angioma rubi (nevo rubi)**

É também impropriamente denominado angioma senil; caracteriza-se por pápula arredondada, bem circunscrita, de coloração avermelhada, aspecto brilhante e com poucos milímetros de diâmetro (Figura 51.43). As lesões são raras antes da adolescência e de número crescente na idade adulta, quando se apresentam em grande quantidade, em especial no tronco e nos membros superiores. Ocasionalmente, por terem sofrido trauma, apresentam-se com coloração enegrecida. À histopatologia, observam-se capilares congestionados e dilatados com um padrão lobular na derme papilar. As células endoteliais podem estar proeminentes, e o lúmen dos vasos, estreito (Figura 38.20).



Figura 38.20 Múltiplas lesões de angioma rubi. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

De caráter benigno e assintomático, a retirada das lesões se deve a questões estéticas ou ao risco de traumas frequentes com sangramento. Para tanto, lança-se mão de excisão por curetagem, eletrocirurgia, crioterapia ou *laser* ablativo.

## ▪ Síndrome POEMS/hemangioma glomeruloide

O acrônimo *POEMS* significa a conjunção de **P** de polineuropatia, mais comumente do tipo sensorimotor ascendente, presente em 100% dos casos, assim como a gamopatia monoclonal **M**, **O** de organomegalia caracterizada por hepatomegalia, esplenomegalia e/ou linfadenomegalia, **E** de endocrinopatia mais frequentemente associada a alterações gonadais (ginecomastia e amenorreia), embora outras endocrinopatias possam ocorrer, e **S** de *skin changes*, que englobam hiperpigmentação, hipertricose, esclerose, acrocianose, baqueteamento digital e hemangiomas, todos com frequência inconstante. Há critérios a serem aplicados nos casos duvidosos.

Na histopatologia, o aspecto glomeruloide (lembra o aspecto renal) dos angiomas é quase que patognômico da síndrome. Está presente em aproximadamente 3% dos casos e seu reconhecimento pode possibilitar o diagnóstico precoce dessa síndrome; no entanto, ocorrem outras proliferações vasculares, tais como hemangioma capilar lobular ou angiomas rubi (24 a 48%). As lesões se caracterizam por pequenos angiomas de localização preferencial no tronco e porção proximal de membros.

Quando associado à *doença de Castleman* (hiperplasia linfonodal angiofolicular com hiperplasia linfoide) em 85% dos casos, está relacionado com a infecção pelo HHV-8, um promotor indireto de angiogênese por meio da IL-6, que induz a expressão do fator endotelial de crescimento vascular (VEGF).

É doença do adulto, mais comum em japoneses. O prognóstico é variável e se limita a 3 anos, caso haja insuficiência respiratória associada. O tratamento deve ser direcionado à neoplasia plasmocitária e inclui radioterapia para lesões localizadas e quimioterapia para doença avançada. Novas terapêuticas incluem o uso da talidomida e o bavacizumabe, que tem ação anti-VEGF.

## ▪ Fenômeno de Kasabach-Merrit

Síndrome que consiste em marcada trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e coagulopatia de consumo em associação a um tumor vascular de crescimento rápido. A maioria dos casos se relaciona com o *hemangioendotelioma kaposiforme* ou com o *angioma em tufo*. Em geral, ocorre no início da infância.

Deve-se suspeitar quando a criança apresenta uma lesão em placa, profunda, violácea, dolorosa, de crescimento rápido, com petéquias e equimoses sobrejacentes ou a distância. Eventualmente, ocorre sangramento nos locais de trauma, hematúria, epistaxe e hematoquezia. Contagem plaquetária, coagulograma e dosagem de fibrinogênio são exames que devem ser solicitados imediatamente. No início, as plaquetas podem estar somente pouco diminuídas, e logo chegam a níveis muito baixos, o que é atribuído ao seu sequestro e destruição dentro do tumor.

Deve ser diferenciado da coagulopatia que ocorre em grandes malformações venosas ou venosolinfáticas. Aí se dá coagulação intravascular dentro da malformação, levando ao consumo de fatores de coagulação e dos níveis de fibrinogênio com o número de plaquetas normal ou pouco



reduzido.

Não há um tratamento único. Evite a administração de heparina e transfusão plaquetária, pelo risco de piora da condição; esta última pode ser feita apenas antes de procedimento cirúrgico. Estão indicados: ácido acetilsalicílico em baixas doses, associado ou não ao dipiridamol, corticosteroide sistêmico associado ou não ao interferon- $\alpha$ , vincristina, ciclofosfamida, pentoxifilina, agentes antifibrinolíticos e plasma fresco congelado. Se factível, pode ser feita remoção cirúrgica ou embolização da lesão.

## ► Bibliografia

### Malformações vasculares

- Akman-Karakaş A, Kandemir H, Senol U. Unilateral nevoid telangiectasia accompanied by neurological disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Nov;25(11):1356-9.
- Barbosa KAV, Medeiros CCAB, Roseiro AC, Mendonça IRM, Azulay DR. Angioceratoma de Fordyce: relato de dois casos. *An Bras Dermatol*. 1997 Jan-Fev;72(1):33-5.
- Bein EM, Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber disease: comparison of uni hemispheric and bihemispheric involvement. *J Child Neurol*. 1988 Jul;3(3):181-4.
- Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA*. 2000 Dec 6;284(21):2771-5.
- Brenner RP, Sharbrough FW. Electroencephalographic evaluation in Sturge-Weber syndrome. *Neurology*. 1976 Jul;26(7):629-32.
- Cestari SCP, Petri V, Castiglioni MLV, Lederman H. Lymphedema of the lower limbs: a lymphoscintigraphic approach. *Rev Assoc Med Bras*. 1994 Apr-Jun;40(2):93-100.
- Cohen MM.Jr. Vascular update: morphogenesis, tumors, malformations, and molecular dimensions. *Am J Med Genet A*. 2006 Oct 1;140(19):2013-38.
- Di Trapani G, Di Rocco C, Abbamondi AL, Caldarelli M, Pocchiari M. Light microscopy and ultrastructural studies of Sturge-Weber disease. *Childs Brain*. 1982;9(1):23-36.
- Guedes H, Andrade MFC. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Cir Vasc Angiol*. 1996;12(2):62-5.
- Kreft B, Marsch WC, Wohlrab J. Unilateral nevoid telangiectasia syndrome. *Dermatology*. 2004;209(3):215-7.
- Lasmar EP, Lasmar MF, Nogueira AF *et al*. Kidney transplantation in Fabry disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2009 Nov-Dec;55(6):642-5.
- Rockson SG, de los Santos M, Szuba A. Lymphoscintigraphic manifestations of Hennekam syndrome: a case report. *Angiology*. 1999 Dec;50(12):1017-20.
- Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):124-7.
- Santos OLR, Souto LA, Paz PL, Azulay MM, Azulay DR. Doença de Milroy-Meige-Nonne. *An Bras Dermatol*. 1995 Jan-Fev;70(1):27-9.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd *et al*. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2743-9.

- Sharma VK, Khandpur S. Unilateral nevoid telangiectasia-response to pulsed dye *laser*. *Int J Dermatol*. 2006 Aug;45(8):960-4.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M *et al*. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31-40.
- Tan OT, Sherwood K, Gilchrest BA. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye *laser*. *N Engl J Med*. 1989 Feb 16;320(7):416-21.
- Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review *Pediatr Neurol*. 2004 May;30(5):303-10.
- Truhan AP, Filipek PA. Magnetic resonance imaging. Its role in the neuroradiologic evaluation of neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber syndrome. *Arch Dermatol*. 1993 Feb;129(2):219-26.
- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008 Oct 18;372(9647):1427-35.

## **Tumores vasculares**

- Ardnt KL, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology. 1<sup>+</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:1492-521.
- Aversa AJ, Miller OF 3rd. Cryo-curettage of cherry angiomas. *J Dermatol Surg Oncol*. 1983 Nov;9(11):930-1.
- Azulay DR. Contribuição ao estudo da hiperplasia endotelial papilar intravascular. Tese de Mestrado, área de concentração em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1987.
- Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Nery JA, Sodré CT. Tecido de granulação exuberante: efeito colateral da terapêutica com isotretinoína. *An Bras Dermatol*. 1985;60(4):179-82.
- Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001 Jun;144(6):1169-76.
- Casabé STP, Máximo JA. Dermatologia infantil em la clínica pediátrica. 1 ed. Argentina: Artes Gráficas Bushi AS, 1999.
- Chan JK, Fletcher CD, Hicklin GA, Rosai J. Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1990 Nov;14(11):1036-46.
- Coskey RJ, Mehregan A. *Granuloma pyogenicum* with multiple recurrences. *Arch Dermatol*. 1967 Jul;96(1):71-3.
- Crivellaro APGS, Arrais T. Granuloma piogênico em pacientes HIV1 tratados com indinavir. *An Bras Dermatol*. 2001 Mar-Abr;76(3):275-82.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ *et al*. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2496-506.
- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):173-81.
- Drolet BA, Scott LA, Esterly NB, Gosain AK. Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):756-8.
- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6<sup>+</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2003.

- Frevel T, Rabe H, Uckert F, Harms E. Giant cavernous haemangioma with Kasabach-Merritt syndrome: a case report and review. *Eur J Pediatr*. 2002 May;161(5):243-6.
- Gao XH, Wang LL, Zhang L, Hong YX, Wei H, Chen HD. Familial nevus flammeus associated with early onset cherry angiomas. *Int J Dermatol*. 2008 Dec;47(12):1284-6.
- Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma da infância. *An Bras Dermatol*. 2003 Nov-Dec;78(6):651-73.
- Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. 2<sup>+</sup> ed. Blackwell Publishing Ltd, 2006:1153-4.
- Jeunon T, Sampaio AL, Caminha RC, Reis CU, Dib C. Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome: a report on two cases and a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2011 Nov-Dec;86(6):1167-73.
- Kim JH, Park HY, Ahn SK. Cherry Angiomas on the Scalp. *Case Rep Dermatol*. 2009 Nov 11;1(1):82-6.
- Kuroda K, Mizoguchi M. Subcutaneous granuloma pyogenicum in patients with antiphospholipid antibodies. *Dermatology*. 2004;208(4):331-4.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2649-51.
- Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007 May;12(5):610-21.
- Pereira JM. Cherry hemangioma on the scalp. *An Bras Dermatol*. 2004 Jan-Feb;79(1):83-9.
- Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2010 May;146(5):564-5.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Dec;37(6):887-919; quiz 920-2.
- Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*. 3<sup>+</sup> ed. Edinburgh: Mosby, 2003.
- Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2846; author reply 2846-7.
- Xu G, Ly R, Zhao Z, Huo R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1210-3.
- Zaynoun ST, Juljulian HH, Kurban AK. Pyogenic granuloma with multiple satellites. *Arch Dermatol*. 1974 May;109(5):689-91.

# Parte 14 ■ Dermatoses Causadas por Agentes Biológicos

- 39 ■ Infecções Bacterianas da Pele, 378
- 40 ■ Micobacterioses, 396
- 41 ■ Treponematoses, 425
- 42 ■ Doenças Virais de Interesse Dermatológico, 443
- 43 ■ Doenças Sexualmente Transmissíveis, 468
- 44 ■ Micoses Superficiais, 492
- 45 ■ Micoses Subcutâneas e Sistêmicas, 508
- 46 ■ Leishmaniose e Demais Protozooses de Interesse Dermatológico, 533
- 47 ■ Dermatozoonoses, 545
- 48 ■ Manifestações Dermatológicas Provocadas por Venenos, Peçonhas, Toxinas, Ferrões e Cerdas Animais, 564

# Infecções Bacterianas da Pele

*Ana Líbia C. Pereira, Fabiano Leal, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ▶ Piodermites

São processos infecciosos, classificados primariamente como cutâneos e por impetiginização ou por infecção secundária, quando a pele estiver previamente lesada. São mediados por toxinas (endo ou exotoxinas).

Podem ser classificadas por duas formas:

### ■ etiologia:

- estafilococcias (*Staphylococcus aureus*)
- estreptococcias (*Streptococcus pyogenes*)

### ■ profundidade da infecção na pele:

- infecção superficial da pele: impetigo e síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS)
- infecção da epiderme e derme: ectima
- infecção mais profunda: erisipela e celulite
- profunda com tendência à supuração: abscesso e fleimão
- abertura do folículo pilosebáceo: ostiofoliculite
- profundidade do folículo piloso: foliculite
- folículo piloso juntamente com sua glândula sebácea: furúnculo e carbúnculo
- glândula sudorípara écrina: periorite e abscessos múltiplos dos lactentes
- unha e suas dobras: paroníquia e panarício.

O achado de microrganismos na pele doente deve sofrer sérias críticas antes de ser considerado a causa de determinado quadro clínico, pois a pele normal é rica em bactérias, que

podem ser agrupadas em *residentes permanentes e residentes transitórias*; as primeiras colonizam a pele e vivem nela como comensais, sendo de difícil remoção, enquanto as últimas podem, eventualmente, colonizar a pele e permanecer nela em pequeno número, por tempo variável, e são de remoção relativamente fácil. Por outro lado, deve-se considerar a questão do oportunismo, isto é, um germe normalmente comensal pode, por fatores circunstanciais, passar a exercer função patogênica, especialmente em imunodeprimidos. A flora permanente é constituída de cocos Gram-positivos (estafilococos coagulase-negativos, principalmente *epidermidis*, e micrococos), bastonetes Gram-positivos aeróbios, difteroides (*Corynebacterium* e *Brevibacterium*), bastonetes Gram-positivos anaeróbios (*Propionibacterium*) e bactérias Gram-negativas, além de fungos; essa flora permanente varia quantitativa e qualitativamente de acordo com vários fatores (idade, sexo, raça, grau de umidade, locais anatômicos etc.). O *S. epidermidis*, embora não seja habitualmente causa de infecções, pode formar filme bacteriano sobre próteses e cateteres e tornar-se invasivo, levando a sepse, endocardite etc. A flora transitória é representada, principalmente, pelo *Staphylococcus aureus* (coagulase-positivo) e pelo *Streptococcus pyogenes*, que são bactérias do ambiente, tornando-se patogênicas em geral quando há perda da integridade da pele.

Na patogenia das piodermites, diversos fatores devem ser considerados:

- a interferência da flora residente, por dificultar a colonização de outras bactérias
- a barreira mecânica celular, com renovação constante da epiderme
- o grau de hidratação da pele normal, visto que fatos de observação clínica e experimental demonstram que, quanto maior a umidade da pele, mais fácil a multiplicação de bactérias
- o pH ácido dificulta e o pH alcalino facilita a multiplicação das bactérias. O pH da pele situa-se entre 4,6 e 5,8
- a barreira química representada por ácidos graxos não saturados (principalmente o oleico) produzidos à custa da ação da flora residente, sobretudo do *Propionibacterium (Corynebacterium) acnes*
- a capacidade imunológica (celular e/ou humoral) do indivíduo
- a patogenicidade e o grau de virulência do germe.

Como já se mencionou, os microrganismos causadores de piodermites costumam ser os estafilococos e os estreptococos; dentre os primeiros, destaca-se o *Staphylococcus aureus*, que é coagulase-positivo e, portanto, patogênico. Produz várias toxinas: alfa (necrogênica), responsável pela formação da bolha; esfoliatina, importante na gênese da doença de Ritter; penicilinase; hemolisinas; hialuronidase; estafiloquinase; leucocidina; coagulase; superantígenos e outras, que são importantes na patogenia de diversas doenças. Convém referir também que o *S. aureus* tem várias cepas e que, destas, o *S. aureus*, tipos 71, 80 e 81, predomina na gênese do impetigo. Outro aspecto importante é o que diz respeito aos portadores são dessa bactéria, pois faz parte da flora transitória de até um terço da população geral, tendo como locais reservatórios principais o

vestíbulo nasal (35%) e a região perineal (20%), e, menos frequentemente, as regiões umbilical, axilar e interpododáctila (5 a 10%), de onde pode haver disseminação, provocando doença e transmissão a outros indivíduos. O tratamento desses reservatórios é muito importante, como se observará mais adiante. As lesões úmidas da pele são rapidamente colonizadas pelo estafilococo, estando este presente em 100% das lesões agudas do eczema atópico. A principal defesa contra essa bactéria é a fagocitose por neutrófilos, tendo papel pouco claro as respostas imunológicas humoral e celular. Observa-se aumento da suscetibilidade às estafilococcias no diabetes descompensado, insuficiência renal, malignidades hematológicas, deficiência nutricional, etilismo, corticoterapia, imunossuppressores, deficiência de IgM, deficiência de complemento, síndrome de Chédiak-Higashi, doença granulomatosa crônica, síndrome de Job, síndrome de Buckley, síndrome de Wiskott-Aldrich, entre outras.

Dos *Streptococci pyogenes*, o mais patogênico é o beta-hemolítico do grupo A, que secreta a proteína M, substância de grande valor na virulência por inibir a fagocitose ao dificultar, na superfície da célula, a ativação do sistema complemento pela via alternada. O contágio acontece por contato direto, e, por isso, as epidemias são mais comuns em agrupamentos humanos (p. ex., escolas e creches). Parece haver necessidade de uma efração cutânea para o desenvolvimento da infecção, daí sua maior frequência em indivíduos com prurido de qualquer natureza. Doenças como diabetes, linfomas e deficiências imunológicas (*síndrome de Aldrich*) funcionam como fatores predisponentes. Portadores sãos com reservatório na orofaringe ocorrem em 10% da população (estas cepas excepcionalmente colonizam a pele), menos frequentemente no vestíbulo nasal, enquanto um percentual de apenas 0,5 a 1,0% apresenta-o como componente da flora transitória cutânea. As cepas que colonizam a orofaringe costumam ser distintas das que colonizam a pele. Estas nunca provocam febre reumática, ou só o fazem excepcionalmente, enquanto com frequência causam glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) (cerca de metade dos casos provém de impetigo). Cerca de 25% dos impetigos causados pela cepa M-49 desencadeiam GNDA; outras cepas nefritogênicas são 1, 4, 5, 12, 55, 56; esta ocorre cerca de 18 a 21 dias após, enquanto a de origem faríngea leva cerca de 10 dias. Outros grupos de estreptococos podem, raramente, provocar piodermites. O principal mecanismo imunológico de defesa parece residir na presença de opsoninas e bacteriotropinas contra a proteína M do estreptococo. As piodermites estreptocócicas podem ser responsáveis eventuais pelo aparecimento subsequente de eritema nodoso, eritema multiforme, escarlatina, vasculite, psoríase gutata, glomerulonefrite e escleredema de Bushke.

Embora a etiologia seja a mesma, existem várias formas clínicas bem distintas no que diz respeito a morfologia, evolução, patogenia, complicações e terapêutica, as quais serão individualmente abordadas a seguir.

## ■ Impetigos

## Conceito

São infecções piogênicas primárias da pele, contagiosas, superficiais, produzidas por estafilococos e estreptococos. Acometem preferencialmente a face e os membros superiores, embora, com disseminação por autoinoculação, possam comprometer qualquer região. Utiliza-se o termo impetiginização quando o impetigo complica uma dermatose preexistente (p. ex., pediculose, escabiose, eczema etc.); nesse caso, em geral é de natureza estafilocócica.

## Epidemiologia

É bem mais frequente em crianças e nos meses de mais calor.

## Clínica

São reconhecidas duas formas clínicas: *impetigo não bolhoso* (70%) e *impetigo bolhoso*. O estado de portador propicia o seu aparecimento.

### Impetigo não bolhoso

Também conhecido como *impetigo infeccioso de Tilbury Fox*, tem como etiologia predominante o *S. aureus*, sobretudo nos países industrializados. Nos países em desenvolvimento prevalece o *S. pyogenes*; por vezes, ambos se associam. A localização preferencial é em torno do nariz e da boca e nas extremidades, e a pele apresenta solução de continuidade para instalação do processo (exposição de receptores proteicos como a fibronectina, que possibilitam a aderência pelo ácido teicoico das bactérias). Ocorre no local de pequenos traumatismos como escoriações, queimaduras e picadas de insetos.

Inicialmente ocorre mácula eritematosa que evolui rapidamente para bolha e/ou vesícula efêmeras de paredes finas, porém a crosta resultante é espessa e de coloração amarelada (lembra mel – *melicérica*). Pode lembrar a queimadura de cigarro; não há tendência à circinação (Figura 39.1). Sintomas gerais normalmente estão ausentes e pode ser acompanhado de linfadenite-satélite. Não há elevação de antiestreptolisina O (ASLO).





Figura 39.1 Impetigo não bolhoso.

### **Impetigo bolhoso**

De etiologia exclusivamente estafilocócica, em geral fago II, tipos 71 (principalmente) e 55. Portanto, tem etiologia igual à da síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS); seria, na verdade, forma mitigada (ver adiante). Não há necessidade de solução de continuidade cutânea para o aparecimento das lesões. Ocorre mais em neonatos (diferentemente do anterior) e também em crianças.

Tem como características clínicas a formação de vesículas que rapidamente se transformam em bolhas grandes que sofrem processo de pustulização. As crostas resultantes são finas e acastanhadas e, por vezes, tomam aspecto circinado (Figura 39.2). As localizações preferenciais são face, períneo, nádegas e extremidades.



Figura 39.2 Impetigo bolhoso – tendência à confluência das lesões e aspecto circinado.

## **Diagnóstico**

É clínico; podem-se realizar exames bacterioscópicos e cultura para identificação do agente. Entre os diagnósticos diferenciais, destacam-se herpes simples, candidíase, dermatofitose, periorite e miliária.

## **Tratamento**

Na maioria das piodermites, sobretudo nas agudas, o tratamento com antibióticos deve ser iniciado imediatamente. Para melhor orientação, ver Capítulo 80. Os tratamentos locais devem ser feitos e incluem limpeza com água e sabão. É recomendável o uso de antissépticos (óxido amarelo de Hg a 0,5 a 1%; ácido bórico a 2% em compressas ou cremes; permanganato de potássio a 1/10.000 e outros) ou com um antibiótico de uso exclusivamente local (mupirocina, ácido fusídico, retapulina, neomicina, bacitracina, tirotricina, polimixina B 0,025 a 1% e outros). Não se devem usar localmente antibióticos de uso geral, pela grande possibilidade de desenvolvimento de hipersensibilidade, o que impediria o paciente de utilizar, no futuro, um antibiótico de valor. A água d'Alibour a 5 a 10% é excelente para compressas rápidas e retirada de crostas. Nos casos mais extensos, antibioticoterapia sistêmica é mandatória e cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*MRSA*) comunitário devem ser consideradas (ver adiante).

## ▪ **Síndrome da pele escaçada estafilocócica**

### **Conceito**

A SSSS (do inglês *staphylococcal scalded skin syndrome*) ou impetigo neonatal de Ritter von Ritterschein é uma doença bolhosa superficial produzida pela toxina esfoliativa – esfoliatina – do *Staphylococcus aureus* do grupo 2, fagotipo 3A, 3B, 3C, 55 ou 71.

### **Epidemiologia**

Acomete basicamente crianças, apresentando, na maioria das vezes, curso benigno. Apesar de rara no adulto, quando presente tem mortalidade de 60%, podendo chegar a 100% nos pacientes com alguma doença de base, como insuficiência renal, imunossupressão, etilismo, malignidade ou infecção por HIV.

## **Etiopatogenia**

Duas exotoxinas participam na patogênese da SSSS: toxina esfoliativa A (ETA) e toxina esfoliativa B, mas outras exotoxinas também têm sido sugeridas. Essas exotoxinas agem na zona granulosa da epiderme, unindo-se à desmogleína 1 e, conseqüentemente, ativando proteases que levam à formação de bolhas, semelhante ao que ocorre no pêfigo foliáceo. Há, ainda, a hipótese de atividade superantigênica dessas exotoxinas. Como já citado, cerca de 30% da população apresenta *S. aureus* na pele e nas mucosas como organismo comensal, mas apenas 5% produzem a toxina esfoliativa. Isso ocorre porque, para o desenvolvimento de SSSS, deve haver uma grande produção de toxinas ou deficiência na sua eliminação. O impetigo de Ritter von Ritterschein, descrito há muito tempo, é, na realidade, a SSSS no neonato, enquanto SSSS é a denominação mais abrangente.

## **Clínica**

A infecção primária inicia-se, em geral, na conjuntiva, na nasofaringe, no ouvido, no trato urinário ou na pele, seguida de *rash* eritematoso escarlatiforme, mais pronunciado nas flexuras. A formação de bolhas flácidas ocorre em cerca de 24 a 48 h, de preferência nas flexuras e ao redor de orifícios, e, ao se romperem, originam extensas áreas exulceroexsudativas, de maneira que o paciente assemelha-se a um grande queimado. O sinal de Nikolsky é positivo e raramente há comprometimento de mucosas. A descamação resultante revela base eritematosa de rápida cicatrização. Sintomas gerais, como febre e irritabilidade, estão presentes (Figuras 39.3 e 39.4).





Figura 39.4 Síndrome da pele escaldada estafilocócica. Observe maior acometimento nas dobras e ao redor dos orifícios. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

## Diagnóstico

O diagnóstico de SSSS baseia-se em três critérios: (1) a clínica, em que há eritrodermia, descamação ou formação de bolhas; (2) o isolamento do *S. aureus* produtor de toxina esfoliativa; e (3) a histopatologia característica, que consiste em clivagem intraepidérmica na altura da camada granulosa. O isolamento do *S. aureus* pode ser feito de locais a distância citados anteriormente, já que as bolhas são estéreis. Testes sorológicos, com o objetivo de detecção da toxina, também podem ser realizados.

O principal diagnóstico diferencial da SSSS é com a necrólise epidérmica tóxica (NET), devendo ser afastada em especial pela histopatologia; nesta última, observa-se clivagem subepidérmica com necrose da epiderme (Quadro 18.1).

## Tratamento

O paciente deve ser hospitalizado e a antibioticoterapia, iniciada com a finalidade de erradicar o foco de infecção. Indica-se uso intravenoso de penicilinas penicilinase-resistentes nos casos mais graves. O controle hidreletrolítico deve ser rigoroso para evitar complicações. Os pacientes adultos, que são raros, apresentam alguma doença de base, sobretudo insuficiência renal ou imunossupressão, e devem ser monitorados com extremo cuidado em função de sua alta mortalidade. O prognóstico nas crianças é muito bom. A terapêutica local deve consistir em compressas e cremes de barreira.

## ▪ Ectima

De etiologia estreptocócica – ou estreptoestafilocócica –, caracteristicamente inicia-se por pústula, que se aprofunda, originando uma lesão ulcerada recoberta por crosta espessa e muito aderida, com localização preferencial nas pernas, deixando, ao involuir, cicatriz. Pode ser única, mas, em geral, há várias lesões. Além dos cuidados locais (água e sabão, compressas com água boricada ou permanganato seguido de antibiótico tópico), muitas vezes utiliza-se antibiótico sistêmico contra estreptococos (Figura 39.5).



Figura 39.5 Ectima – localização habitual.

▪ **Erisipela**  
**Conceito**

É uma infecção aguda da derme, com importante comprometimento linfático.

## **Etiopatogenia**

É de natureza predominantemente estreptocócica, sobretudo do grupo A, porém eventualmente dos grupos B, C e G. Há casos descritos como de etiologia estafilocócica; o mais provável, entretanto, é que o estafilococo se estabeleça secundariamente ou que sejam casos de celulite. O início ocorre após perda da barreira cutânea. Fatores de risco incluem *tinea pedis*, insuficiência venosa, diabetes, tromboflebite, trauma, desnutrição, abuso de álcool ou drogas ilícitas e infecções respiratórias nos casos de erisipela na face.

## **Clínica**

O período de incubação é de poucos dias. Manifesta-se por eritema vivo e intenso edema doloroso, com bordas bem delimitadas, que avançam rapidamente sobre a pele circunvizinha (Figura 39.6). Quando o processo é intenso, surgem bolhas (Figura 39.7) e, até mesmo, necrose com ulceração posterior (Figura 39.8). No Brasil, acomete, mais frequentemente, a parte distal de um membro inferior, em função de intertrigo interpododáctilo. Já nos EUA e na Europa ocorre com maior frequência na face, por ser a dermatite seborreica mais prevalente em países frios. É acompanhada de linfangite e linfadenopatia regional aguda, seguida de fenômenos gerais (febre, mal-estar, calafrios e outros). Característica relevante é sua capacidade de recorrência e, após cada uma delas, permanece certo grau de edema duro (linfedema) que acaba levando à elefantíase (elefantíase *nostra*) (Figura 39.9), o que, por sua vez, favorece novos surtos. Quando esse processo é exuberante, a pele torna-se verrucosa e com aspecto musgoso. Essa complicação ocorre tipicamente em obesos ou em pessoas interessadas em lucro secundário. Como complicações, podem-se citar nefrite e septicemia. A mortalidade é rara, mas pode ocorrer sobretudo em crianças ou quando a doença acomete a face. A apresentação bolhosa confere gravidade ao processo, assim como a localização facial.



Figura 39.6 Erisipela.



Figura 39.7 Erisipela bolhosa.





Figura 39.8 Erisipela com algumas áreas de necrose. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

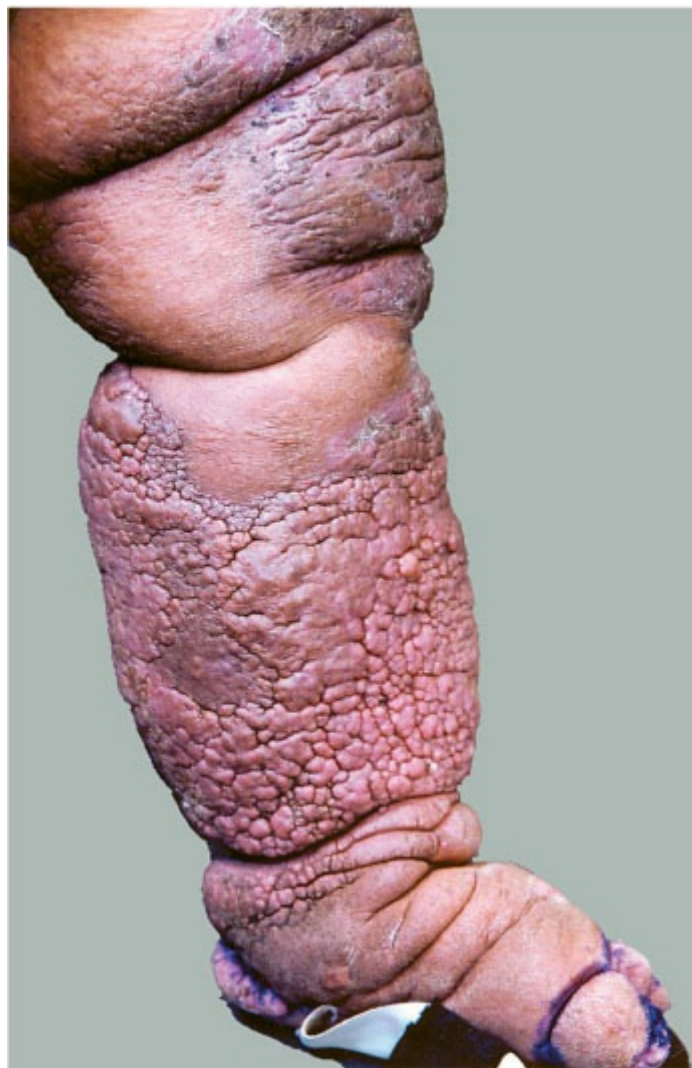


Figura 39.9 Elefantíase nostra. (Cortesia da Dra. Vivian Vianna.)

## ***Diagnóstico***

É fundamentalmente clínico. Pode-se realizar cultura para identificação do agente infeccioso. Deve-se diferenciar de trombose venosa profunda e tromboflebite.

## **Tratamento**

A maioria dos pacientes não necessita de internação, exceto nos casos de comorbidade. Utiliza-se a penicilina-procaína na dose de 400 a 600.000 U, IM, de 12 em 12 h em função de seu baixo custo e extrema eficácia, ou, nos casos mais graves, penicilina cristalina na dose de 3.000.000 U IV, de 4 em 4 h. Outras substâncias alternativas e de igual benefício são as cefalosporinas de primeira geração – ampicilina, eritromicina e clavulanato + amoxicilina. Também de extrema importância para o tratamento são as medidas gerais, que incluem repouso com membros elevados, compressas frias e desbridamento, caso necessário. Nos casos recorrentes de erisipela, indica-se o uso de penicilina benzatina, 1.200.000 U de 3 em 3 semanas por muitos meses. Nesses pacientes é importante combater o intertrigo interpododáctilo e a obesidade frequentemente associada.

### **▪ Celulite**

## **Conceito**

É a denominação para o mesmo processo da erisipela quando atinge fundamentalmente a hipoderme.

## **Etiopatogenia**

Embora predominantemente estreptocócica, inclui *Staphylococcus*, *H. influenzae* (celulite facial na infância), pneumococos, pseudomonas e outros. Celulite por anaeróbios e Gram-negativos é mais comum em diabéticos ou imunocomprometidos.

## **Clínica**

A evolução é semelhante à da erisipela, sendo o eritema menos vivo e as bordas mal delimitadas (Figura 39.10). A celulite hemorrágica, descrita em pacientes com diabetes e imunodeprimidos, caracteriza-se por área de hemorragia dérmica e bolhas; o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) parece ser responsável pelo dano vascular.

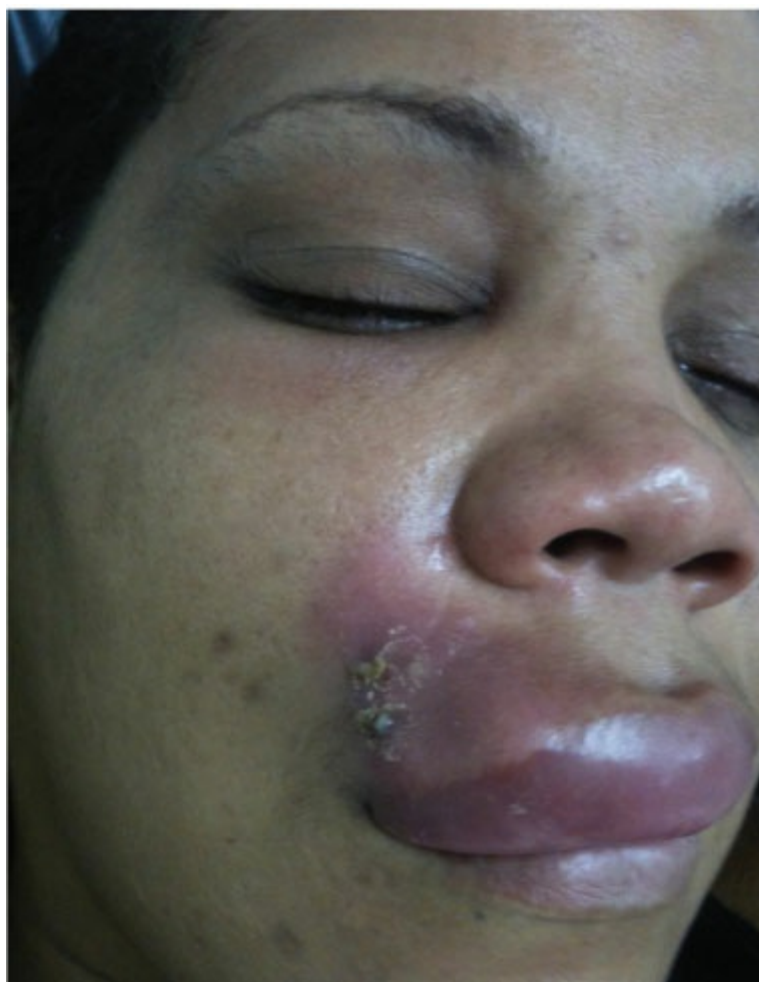


Figura 39.10 Celulite. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)

## **Diagnóstico**

É clínico. Pode-se realizar cultura para identificação do agente infeccioso. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são tromboflebite (pernas), angioedema, herpes-zóster (face) e erisipeloide (mãos).

## **Tratamento**

O tratamento inclui repouso com elevação do membro, analgesia e antibioticoterapia sistêmica, que deve ser parenteral nos casos intensos ou localizados na face, devendo-se considerar as possibilidades etiológicas na escolha do tratamento. Nos casos em que se suspeita da etiologia estafilocócica (desde que não seja *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina – MRSA), além dos fármacos já descritos no tratamento da erisipela, usa-se oxacilina, na dose de 100 a 150 mg/kg/dia IV, de 4 em 4 h, ou cefalotina, 100 a 150 mg/kg/dia IV, de 4 em 4 ou de 6 em 6 h. Nos casos de celulite hemorrágica, é indicado, ainda, o uso de corticoides sistêmicos. Em crianças menores de 5 anos, o *H. influenzae* é frequentemente o causador de celulite pré-septal e orbitária não relacionada com traumatismo. O tratamento é IV e pode ser feito com ampicilina, cloranfenicol ou ceftriaxona.

### **▪ Abscesso e fleimão**

## Conceito

São quadros agudos, de formações circunscritas com conteúdo purulento na pele ou em tecidos subjacentes.

## Etiopatogenia

Em geral de etiologia estreptocócica do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), quando decorrentes de evolução de uma erisipela ou mesmo celulite, ou estafilocócica, sendo esta a mais frequente em nosso meio por ser quase sempre decorrente de traumas locais, queimaduras, corpos estranhos, locais de inserção de cateter venoso ou quando decorrente de uma disseminação hematogênica. Não é incomum a associação desses dois agentes.

## Clínica

São reconhecidos por nódulo com sinais flogísticos, tensos e muito dolorosos, com tendência à flutuação e posterior drenagem do pus (Figura 39.11); podem complicar-se com estados de bacteriemia e extensão para estruturas adjacentes como articulação e osso. No abscesso, há tendência à circunscrição e supuração, enquanto no fleimão, a tendência é à difusão.



Figura 39.11 Abscesso. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## Tratamento

A maioria dos abscessos necessita de incisão e drenagem cirúrgica quando estiver flutuando. Outra medida importante é a antibioticoterapia, podendo inicialmente ser venosa nos casos mais graves e posterior complemento por via oral. Deve-se empregar um antibiótico eficaz para ambas as etiologias, como cefalosporina de primeira geração; cefalotina ou cefazolina, por via IV (0,5 a 2 g/4 a 6 h e 0,5 a 1,5 g/6 a 8 h) e cefalexina (500 mg, 6/6 h) ou cefadroxila, por via oral, esse último com a vantagem da posologia de 8/8 h ou até de 12/12 h (máximo 2 g/dia). Vale ressaltar a importância da drenagem, pois alguns autores não usam a antibioticoterapia quando o processo é localizado e o procedimento cirúrgico, bem-sucedido. Calor local acelera o processo de

flutuação, no entanto pode ser prejudicial, principalmente quando houver insuficiência arterial associada, pois pode disseminar a infecção.

## ▪ **Foliculites\***

Como conceito abrangente, são incluídas neste item todas as estafilococcias que atingem o folículo pilossebáceo. Apesar dos denominadores comuns – local e etiologia –, os quadros clinicoevolutivos são bem diferentes. Podem ser classificadas em superficial e profunda.

### ***Foliculite superficial***

#### **Foliculite ostial ou impetigo de Bockhart**

Caracteriza-se por pequenas pústulas muito superficiais, em número variável, centradas por pelo, atingindo qualquer área do corpo. No início podem ser extremamente pruriginosas. Na criança são comuns no couro cabeludo, com reação ganglionar regional, e, no adulto, nas faces anterior e interna das coxas e nádegas. A depilação de extensas áreas muito em voga atualmente, à cera e mesmo com o uso de lâmina, favorece a sua instalação.

O tratamento inclui o uso de antibióticos tópicos ou loções antiacneicas (p. ex., loção alba 5 a 10%), em geral suficientes.

### ***Foliculites profundas***

#### **Foliculite decalvante**

É uma foliculite representada por pústulas relativamente superficiais, mas que provocam a depilação definitiva de cada pelo comprometido (Figura 39.12). É de evolução crônica e vai estendendo-se centrifugamente. Em função da fibrose, vários fios podem emergir da mesma abertura folicular (politriquia) dando o aspecto típico de “cabelo de boneca”; são localizações frequentes o couro cabeludo, a barba (*sicose lupoide de Brocq*) e os membros inferiores (*foliculite decalvante de Arnozan e Dubreuilh*). A foliculite decalvante tem maior incidência no homem adulto.

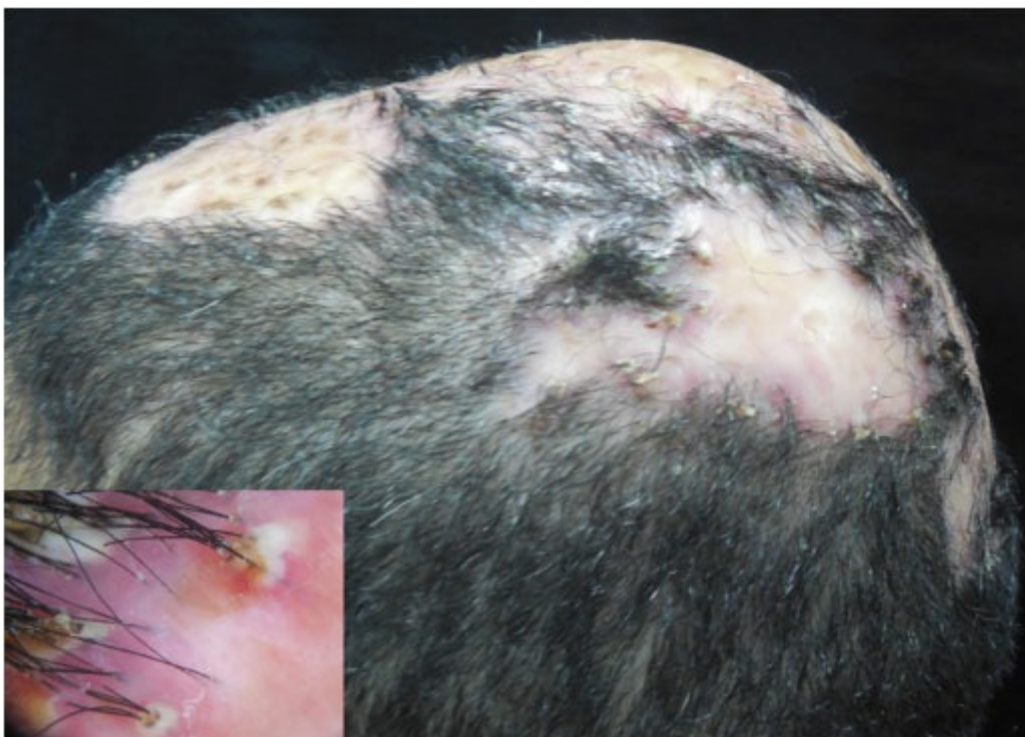


Figura 39.12 Folliculite decalvante. Ao detalhe da dermatoscopia, pústulas e politriquia. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

O tratamento oferece resultados bastante precários e deve ser feito com antibióticos por longos períodos. Dapsona pode ser útil na dose de 100 mg/dia durante alguns poucos meses com resultados após 2 meses e deve ser reduzida posteriormente para 25 mg/dia. Ver no Capítulo 58, item *Hidradenite*, o esquema que emprega clindamicina associada à rifampicina ou, na ausência desta, ciprofloxacino.

### **Folliculite queloidiana**

Caracteriza-se por sua localização típica na nuca. Pústulas confluem e levam à formação de fistulas e fibrose de aspecto queloidiano (Figura 39.13). É um quadro muito crônico, rebelde e peculiar do homem adulto, predominantemente de raça negra.



Figura 39.13 Folliculite queloidiana – localização típica e predileção por melanodérmicos. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

O tratamento consiste no uso de antibióticos tópicos (clindamicina) e orais. Pode-se utilizar corticoide de alta potência tópico e intralesional. Se a lesão for crônica e estável, excisão cirúrgica torna-se uma opção.

### **Folliculite da barba ou sicose**

Caracteriza-se por sua localização (região da barba) e elevada cronicidade. As pústulas podem apresentar-se isoladas ou confluentes, formando verdadeiras placas infiltradas. É exclusiva do adulto masculino. A chamada sicose lupoide é uma folliculite decalvante da barba. Impõe-se diferenciá-la principalmente da dermatofitose, herpes simples e pseudofolliculite (Capítulo 44, item *Dermatofitose inflamatória*, assunto *sicose tricofítica*).

### **Folliculite necrótica**

Caracteriza-se por lesões foliculares superficiais, mas com necrose que deixa cicatriz varioliforme. É também denominada, impropriamente, de acne necrótica. Atinge a face de adultos seborreicos.

### **Folliculite perfurante**

Sua localização é o nariz, iniciando-se por comprometimento de uma vibrissa, que acaba

perfurando a pele e elevando-se por uma lesão cutânea inflamatória.

### **Perifoliculite *abscedens et suffodiens* de Hoffman ou foliculite dissecante**

Por fazer parte da tríade de oclusão folicular, é abordada no Capítulo 58.

### **Hordéolo (terçol)**

É a infecção profunda dos folículos ciliares e glândulas de Meibomius, enquanto *calázio* é o processo inflamatório crônico que, para sua resolução, requer excisão cirúrgica (Figura 39.14). É mais frequente em pacientes com blefarite crônica, portanto, em pacientes com dermatite seborreica.

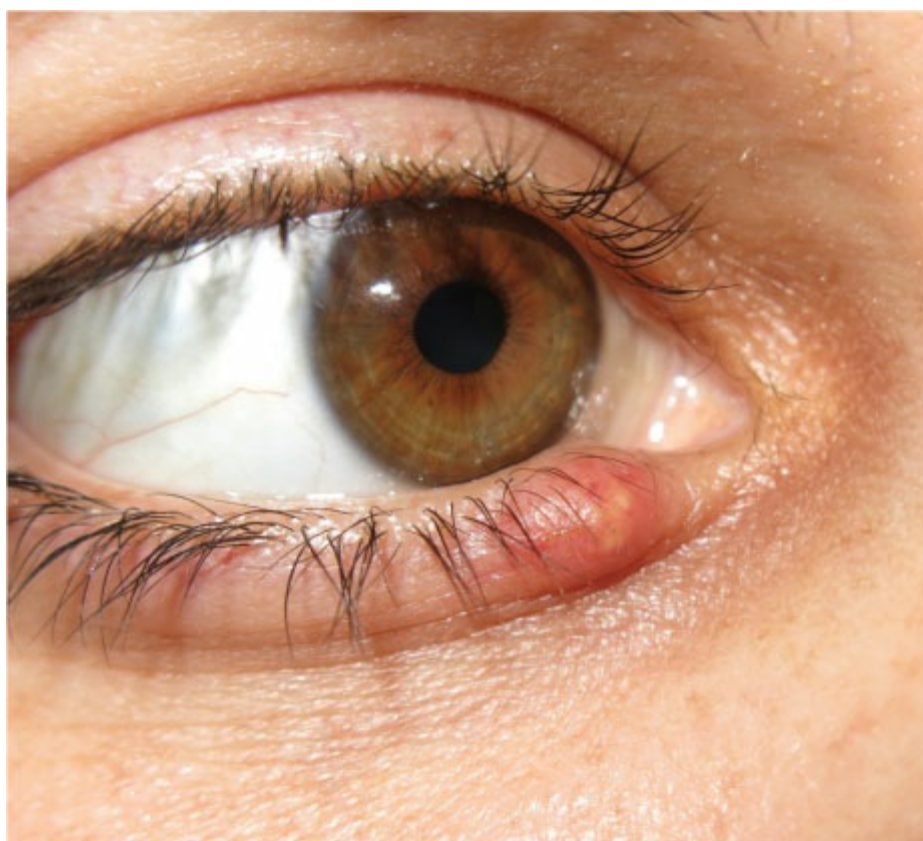


Figura 39.14 Calázio. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## **▪ Furúnculo/carbúnculo**

### **Conceito**

É uma estafilococcia necrosante do aparelho pilossebáceo.

### **Clínica**

Inicia-se por lesão eritematoinflamatória bastante dolorosa, centrada por pelo, com evolução aguda (dias), levando à necrose central (carnegão), que acaba por eliminar-se. É comum nas áreas mais pilosas e sujeitas à fricção, como axilas e nádegas, e tem preferência pelo adulto jovem. Forma-se, então, uma tumoração eritematosa, com vários pontos de necrose, que evolui para grande área ulcerada; é comum ocorrer discreta celulite perilesional (Figura 39.15). Imunodeprimidos, alcoólatras, desnutridos e diabéticos são mais suscetíveis. Quando há



confluência, ao mesmo tempo e no mesmo lugar de vários furúnculos, o quadro recebe o nome de *carbúnculo* (Figura 39.16), que é a denominação mundial para este quadro clínico; deve-se reservar o termo *antraz* para a infecção pelo *B. anthracis*, conforme a nomenclatura inglesa, que é a predominante; ver adiante. O carbúnculo é típico do idoso, sobretudo diabético. À multiplicidade de lesões ou recidivas frequentes dá-se o nome de *furunculose*.



Figura 39.15 Furúnculo.



Figura 39.16 Carbúnculo – paciente diabético, localização típica. Observe outro furúnculo no dorso. (Cortesia da Dra. Carolina Peçanha.)

## **Diagnóstico**

É clínico. Quando necessário, exame bacteriológico e antibiograma no caso de suspeita de MRSA comunitário. O principal diagnóstico diferencial é com a miíase furunculoide, que apresenta menos inflamação e orifício central.

## **Tratamento**

O furúnculo tem tempo de evolução autolimitado em torno de 10 a 14 dias; portanto, o uso de antibiótico sistêmico antiestafilococos se faz mais no sentido da prevenção de uma furunculose do que do tratamento da lesão. As lesões com flutuação ou muito dolorosas devem ser drenadas. Nas lesões importantes de face, recomenda-se o uso de antibiótico via parenteral. Nos casos de furunculose, além de afastar doenças de base que possam estar predispondo ao quadro, é de grande importância o tratamento dos reservatórios bacterianos. A descolonização é feita com sabonetes antissépticos, como clorexidina, e uso tópico de mupirocina, no vestíbulo nasal, por 5 dias. Rifampicina, 600 mg/dia durante 10 dias, também tem mostrado eficácia. Parece existir uma predisposição constitucional ao estado de portador, por isso, é pouco provável conseguir mantê-lo descolonizado por longo tempo. Recentemente têm sido descritos em jovens surtos epidêmicos de furunculose e de pneumonia necrosante grave por MRSA comunitário. Ver item *Infecções por*

*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), adiante.

## ▪ Periorite

É a estafilococcia das glândulas sudoríparas écrinas. Atinge crianças (abscessos do lactente) e caracteriza-se por nódulos inflamatórios que supuram e abrem-se para o exterior, eliminando pus cremoso. Em geral, se sucede à miliária. Localizações frequentes são: pescoço, nádegas, tronco e coxas (Figura 39.17).



Figura 39.17 Periorite. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

O tratamento consiste em evitar o calor e no uso de antibiótico tópico ou sistêmico, na dependência do caso.

## ▪ Paroníquia

É abordada no Capítulo 59.

## ▶ Outras doenças causadas principalmente por estafilococos

### ▪ Síndrome do choque tóxico estafilocócica

#### **Conceito**

A síndrome do choque tóxico (SCT) estafilocócica é uma doença aguda e multissistêmica que surge como complicação de qualquer infecção estafilocócica (pele, faringe, vagina) em que haja produção de exotoxinas, especialmente da enterotoxina denominada toxina-1 da síndrome do

choque tóxico (T-1SCT); outras exotoxinas envolvidas são a enterotoxina B e, menos frequentemente, a enterotoxina C<sub>1</sub>.

## **Epidemiologia**

A maioria dos casos ocorre no período menstrual de mulheres híginas que fazem uso de tampões, o que favorece o desenvolvimento de vaginite estafilocócica; no entanto, quadros de SCT não menstrual vêm se tornando frequentes e, embora semelhantes, são mais graves.

## **Etiopatogenia**

Está associada a essas toxinas que agiram como superantígenos. A T-1SCT, por ser a única capaz de atravessar a mucosa vaginal, é a responsável por todos os casos relacionados com a menstruação e 50% dos casos não relacionados.

## **Clínica**

Inicialmente pode se manifestar com um quadro brando que se confunde com virose. Aos pródromos seguem-se febre, hipotensão, edema, torpor etc. acompanhados de exantema maculoeritematoso, raramente papulopustuloso, envolvimento extenso de mucosas, que se apresentam hiperemiadas, podendo haver ulcerações. Essa erupção desaparece em 3 dias, seguindo-se, depois de 2 semanas, na maioria dos casos, nova erupção, dessa vez maculopapuloeritematosa e pruriginosa, que se resolve com descamação característica, especialmente das palmas e plantas, 2 a 3 semanas depois. O choque circulatório é grave, com mortalidade em torno de 7%; são comuns vômitos, diarreia, comprometimento muscular, hepático, renal, do sistema nervoso central, insuficiência respiratória e púrpura trombocitopênica.

## **Diagnóstico**

É clínico, devendo ser diferenciado de outros choques sépticos, doença de Kawasaki e escarlatina. O exame histopatológico é inespecífico. Atualmente também é descrita a SCT causada pelo *S. pyogenes* do grupo A, em pacientes com infecção estreptocócica que evolui subitamente para fálência múltipla e choque e que tem pior prognóstico (ver adiante). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tem critérios clínicos para definição de caso e que estão fora do escopo deste livro.

## **Tratamento**

Deve ser feito com antibióticos antiestafilocócicos, parenterais e com suporte hidreletrolítico.

### **■ Piomiosite (piomiosite tropical)**

## **Conceito**

É uma infecção rara, do músculo esquelético, mais prevalente nos trópicos, daí a sinonímia, e em negros. Os locais mais acometidos são os grandes músculos dos membros inferiores e do tronco. Trauma, exercício vigoroso e condições imunossupressoras são fatores predisponentes. O

*S. aureus* é responsável por 95% dos casos. Estreptococos, *S. pneumoniae*, assim como outras bactérias podem, ainda mais raramente, ocasionar a doença.

## **Clínica**

O início é subagudo com febre, eritema, aumento de volume e da consistência. Segue-se um segundo estágio, 10 a 21 dias após, caracterizado também por aumento de volume e sensibilidade, febre e início de pustulização. No terceiro estágio pode ocorrer sepse, flutuação, eritema e hiperestesia.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico etiológico inclui hemoculturas, bacterioscopia e cultivo do exsudato do abscesso obtido por punção ou drenagem cirúrgica. O laboratório é próprio dos quadros infecciosos com eventual rhabdomiólise, mioglobulinúria e insuficiência renal. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são ideais para o diagnóstico precoce, enquanto o ultrassom pode servir nas etapas subsequentes.

## **Tratamento**

É realizado por meio da drenagem cirúrgica, que é fundamental e acompanhada de antibioticoterapia específica.

### **▪ Botriomicose**

Ver Capítulo 45, item *Micetomas*.

### **▪ Infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

## **Conceito**

É crescente o surgimento de cepas de estafilococos *epidermidis* e *aureus* coagulase-negativo resistentes a penicilina G, ampicilina e amoxicilina. Tal fato ocorre em mais de 70% das amostras coletadas em ambiente extra-hospitalar. Estafilococos comunitários (*CA-MRSA*, *community-acquired MRSA*) vêm mostrando também índice crescente de resistência à meticilina (MRSA) e, portanto, às demais penicilinas componentes do grupo denominadas antiestafilocócicas. Não é tão simples afirmar que determinada infecção foi adquirida na comunidade, visto que os pacientes podem estar colonizados por longos períodos antes que uma infecção se manifeste; é obrigatório excluir os fatores mencionados a seguir.

É claro que essas infecções por MRSA preponderam nos hospitais, e os principais fatores de risco são internações prolongadas, pacientes em diálise peritoneal contínua, diabéticos insulínod dependentes, internações recentes, uso de fármacos intravenosos e antibióticos, tratamento antialérgico com injeções, uso de dispositivos invasivos, cirurgias extensas e complexas, imunossupressão. Em 2002, nos EUA, a causa de infecção em mais de 60% dos pacientes

internados em UTI foi MRSA. Quanto ao CA-MRSA, sua incidência aumentou 8 vezes em 4 anos e, em determinadas comunidades, já corresponde a mais de 57% dos casos em emergências nos EUA, o que significa ser recomendável uma modificação da clássica terapia empírica contra infecções estafilocócicas comunitárias, ou se fazer antibiograma concomitante antes do início do tratamento.

O gene que codifica essa resistência é denominado *mecA*, que é traduzido por síntese de uma proteína de ligação de penicilina (PBP) anormal da parede celular e denominada PBP2a. Encontra-se em uma região móvel do cromossomo dos estafilococos chamada de cassete (SCC), na qual outros genes também estão relacionados com a resistência, inclusive a outros antibióticos. Isso ocorre com os MRSA hospitalares que apresentam maior quantidade de genes SCC I, II e III, enquanto o CA-MRSA apresentaria apenas o tipo IV, ou seja, apenas contra a meticilina, portanto o torna suscetível à maioria dos antimicrobianos não betalactâmicos; por ser pequeno, sua transmissibilidade é muito facilitada. Recentemente foi descrito o tipo V, que ocorre predominantemente no CA-MRSA.

O fator de virulência mais conhecido do CA-MRSA é a exotoxina letal para leucócitos denominada *Panton-Valentine leucocidina* (P-VL) que dá grande poder necrosante a essas bactérias, podendo ser mais virulentas que os MRSA hospitalares; é codificada pelos genes *lukF* e *lukS*. Muitos casos graves de infecção estafilocócica, mesmo em cepas não MRSA, podem ser também explicados pela presença desta toxina.

Outro aspecto laboratorial característico do CA-MRSA é o estabelecimento de uma resistência induzível pela eritromicina à clindamicina no antibiograma, configurando o *D-teste*. Este é representado pela resistência do MRSA no lado contíguo ao disco da eritromicina e, no outro lado, não ocorre o crescimento do MRSA, formando-se, portanto, na placa do antibiograma uma imagem em D. Este teste, quando positivo, sugere alta chance de fracasso terapêutico quando usada a clindamicina no tratamento do *CA-MRSA* (Capítulo 80).

## **Clínica**

A apresentação cutânea é a mais frequente do CA-MRSA (75% dos casos) e se caracteriza pela formação de abscessos, acompanhados ou não de celulite. Muitas vezes a impressão clínica inicial é a de uma picada de inseto. A drenagem dos abscessos é a medida terapêutica mais eficaz.

## **Tratamento**

O tratamento dos CA-MRSA deve ser orientado pelo antibiograma; caracteristicamente, é sensível ao sulfametoxazol-trimetoprima, bem como à minociclina e à clindamicina. Nos casos graves, entra como opção também o sulfametoxazol-trimetoprima (Capítulo 80).

Já o tratamento das infecções graves por *S. aureus*, inclusive MRSA, deve ser feito com vancomicina ou teicoplanina (glicopeptídios). A primeira, na dose de 30 a 40 mg/kg/dia, de 6/6 ou 12/12 h IV; e a segunda, na dose, para adultos, de 400 mg no primeiro dia e, então, 200 mg/dia, e,

para crianças, de 3 mg/kg/dia, dose única IV ou IM. Já existem cepas de estafilococos com a denominada resistência intermediária à vancomicina, ou seja, ao se aumentar a dose cura-se a infecção; em geral, trata-se de uma resistência cruzada com a teicoplanina. Conhecidos inicialmente como *VISA* ou *GISA* (*Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina ou aos glicopeptídeos) são denominados atualmente *VRSA* (*vancomycin resistant Staphylococcus aureus*). Como alternativa à resistência aos glicopeptídeos, estão disponíveis as oxazolidinonas e as estreptograminas. Entre as primeiras está a linezolida, que é utilizada na dose de 600 mg de 12/12 h, tanto por VO quanto IV; deve ser infundida em 30 a 120 min; em crianças, a dose é de 10 mg/kg a cada 12 h; trombocitopenia e neuropatia periférica dolorosa e intensa já foram descritas com essa substância. Entre as segundas está a quinupristina/dalfopristina, empregada na dose de 7,5 mg/kg a cada 8 ou 12 h, em solução glicosada a 5%, infundida em 1 h, pela veia profunda (flebite). É claro que já foram descritos casos de resistência a essas substâncias. A associação de um aminoglicosídeo à vancomicina pode também restaurar a sua eficácia. É fundamental a drenagem de qualquer coleção purulenta para que a antibioticoterapia se faça eficaz.

## **Profilaxia**

A principal medida a ser adotada na prevenção de infecção, inclusive por MRSA, é a lavagem das mãos pela equipe médica, entre um e outro paciente. O isolamento de MRSA deve deflagrar algumas medidas. Trata-se de infecção ou colonização? Se o paciente encontra-se em enfermaria comum, está indicada a remoção para quarto individual até que seja feito seu tratamento ou descolonização. Atualmente, o antibiótico mais eficaz na descolonização é a mupirocina a 2%, por 5 dias, 3 vezes/dia, acompanhada de banhos com clorexidina, devendo-se lavar o couro cabeludo por pelo menos 2 vezes. Parece não haver necessidade de aplicar o antibiótico nas axilas e na região perineal, pois a eliminação dos MRSA do nariz tem sido acompanhada de sua erradicação dos demais locais. Pele lesada contraindica a tentativa de descolonização.

## ▶ **Outras doenças causadas principalmente por estreptococos**

### ▪ **Dactilite distal bolhosa**

Trata-se de uma infecção superficial do coxim de gordura anterior das extremidades dos dedos na superfície volar. A etiologia é estreptocócica na maioria das vezes, embora o *S. aureus* também possa causá-la. É mais comum em crianças. O quadro clínico é traduzido por bolha que se pustuliza. É fundamental a incisão acompanhada de antibioticoterapia e elevação da área acometida.

### ▪ **Linfangite**

## Conceito

É a infecção dos vasos linfáticos subcutâneos, enquanto a linfadenite é a infecção dos gânglios linfáticos.

## Etiopatogenia

É causada pelos estreptococos do grupo A e, ocasionalmente, pelo *S. aureus*.

## Clínica

Observa-se um cordão linfático eritematoso e doloroso que se inicia próximo à porta de entrada da infecção na pele e segue até o linfonodo correspondente, que, normalmente, também se encontra eritematoso e doloroso. Os principais diagnósticos diferenciais são com esporotricose e tromboflebite.

## Tratamento

É semelhante ao descrito para erisipela.

## ■ Escarlatina

## Conceito

Caracteriza-se por uma erupção universal eritematoedematodescamativa (capilarite generalizada), acompanhada de febre e sintomas de infecção.

## Etiopatogenia

O quadro inicia-se por infecção estreptocócica das vias respiratórias superiores, em indivíduos com deficiência de anticorpos contra a exotoxina pirogênica estreptocócica (antigamente eritrogênica), que atua como superantígeno.

## Clínica

Após cerca de 24 h do início da infecção, primariamente caracterizada por febre e faringoamigdalite, há surgimento de erupção, inicialmente na face e no tronco, com progressão para membros. O  *sinal de Filatov* corresponde à palidez perioral característica e o  *sinal de Pastia* , às lesões purpúricas lineares nas regiões de dobras. A prova do laço é positiva. As mucosas tornam-se hiperemiadas e a língua assume aspecto característico, denominado “língua em morango”. Linfadenomegalia e sintomas gerais estão presentes. Uma descamação fina, especialmente nas palmas e plantas, caracteriza a fase final da doença.

A existência de três exotoxinas (A, B, C) justifica a possibilidade de recorrência. A enfermidade pode assumir gravidade variável.

## Diagnóstico

O diagnóstico das piodermites é basicamente clínico. É sempre conveniente fazer o isolamento do germe e o seu antibiograma, para melhor orientação terapêutica, nos casos recorrentes ou com



pouca resposta terapêutica.

## Tratamento

Penicilinas, cefalosporinas e eritromicina.

## Prognóstico

É bom e a resolução espontânea é a regra, apesar de haver casos de êxito letal, sobretudo em consequência de complicações sépticas (nefrite aguda, septicemia e meningite). Complicações assépticas como febre reumática, GNDA, púrpura de Henoch-Schönlein, eritema nodoso e artrite reacional podem ocorrer.

## ▪ Fasciite necrosante (gangrena estreptocócica)

### Conceito

Trata-se de uma infecção grave e profunda do tecido subcutâneo que acarreta destruição progressiva da fáscia e do panículo adiposo, caracterizada por necrose rápida e extensa, com gangrena da pele e das estruturas subjacentes.

### Etiopatogenia

Pode ser causada por estreptococo do grupo A (*S. pyogenes*, tipo II) ou por bactérias anaeróbias e aeróbias como outros *Streptococci*, enterococos, *S. aureus*, espécies de *Clostridium* isoladamente ou associados (tipo I), cujo quadro clínico é acompanhado de crepitação. Tem sido crescente o número de casos por *S. aureus* (MRSA comunitário) em usuários de drogas injetáveis.

### Clínica

Em cerca de 50% das vezes ocorre após um procedimento cirúrgico ou trauma; após cerca de 48 h, surgem lesões eritematosas, semelhantes à celulite, dolorosas, que rapidamente se tornam violáceas e com bolhas e, posteriormente, ulceradas e gangrenosas (Figura 39.18). Febre alta e mal-estar estão presentes.



Figura 39.18 Fasciite necrosante – paciente com AIDS.

## Diagnóstico

É primariamente clínico, mas pode ser confirmado pelo Gram e pela cultura feitos do aspirado da lesão, o que auxilia a realizar um tratamento mais adequado.

## Tratamento

Antes mesmo que uma bactéria seja isolada, o uso de antibióticos de largo espectro, visando a todas as bactérias envolvidas no processo, deve ser iniciado. O desbridamento cirúrgico é essencial, sendo importante na diferenciação com a celulite. Frequentemente está associada à síndrome do choque tóxico.

Condições predisponentes podem estar presentes e a letalidade permanece alta apesar do tratamento adequado.

A *gangrena de Fournier* é uma variante da fasciite necrosante que acomete bolsa escrotal e pênis; é mais frequente em diabéticos e raramente causada pelos estreptococos (Figura 39.19).

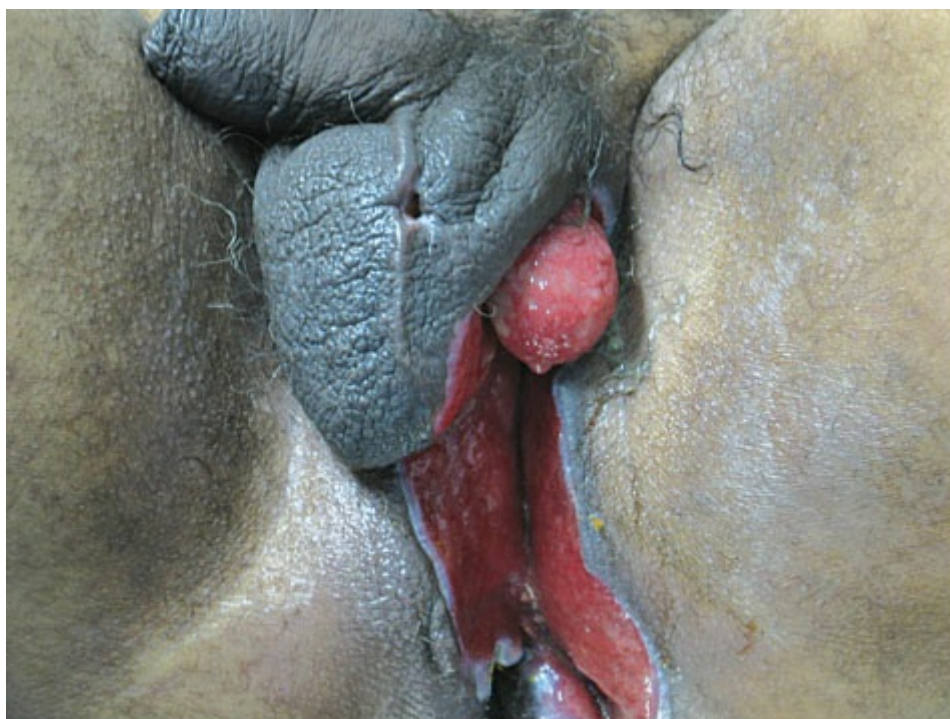


Figura 39.19 Gangrena de Fournier. (Cortesia da Dra. Daniella Spinato.)

### ■ Síndrome do choque tóxico estreptocócica

A SCT estreptocócica em relação à SCT estafilocócica é mais rara e se sucede a estreptococcias diversas como fasciite necrosante, pneumonia, artrite etc.

O início é súbito e acompanhado de dor; o acometimento cutâneo é menos frequente e o interno é bem mais intenso, com choque, síndrome da angústia respiratória e insuficiência renal. O *S. pyogenes* com os M-sorotipos 1, 3, 12 e 28, em especial o 1, são os mais frequentemente isolados nos pacientes mais graves. A taxa de mortalidade é elevada (30 a 70%). A infecção invasiva está associada a risco substancial de transmissão a todos os contactantes (ver item *Síndrome do*

choque tóxico estafilocócica, anteriormente.)

## ▶ **Corinebacterioses cutâneas**

### ▪ **Eritrasma**

#### **Conceito**

É uma infecção monótona e crônica, sem qualquer sinal de inflamação (eritema, vermelhidão, calor, dor).

#### **Etiopatogenia**

Causada pelo *Corynebacterium minutissimum*, um bastonete Gram-positivo que tem como característica peculiar a elaboração de porfirinas, o que justifica a fluorescência vermelho-coral de suas lesões à luz de Wood.

#### **Clínica**

Manchas pardas e/ou levemente rosadas, de limites mais ou menos nítidos, com descamação furfurácea, lembrando a pitiríase *versicolor* (Figura 39.20). São localizações típicas as áreas inguinocrurais, axilares, submamárias e interdigitais.

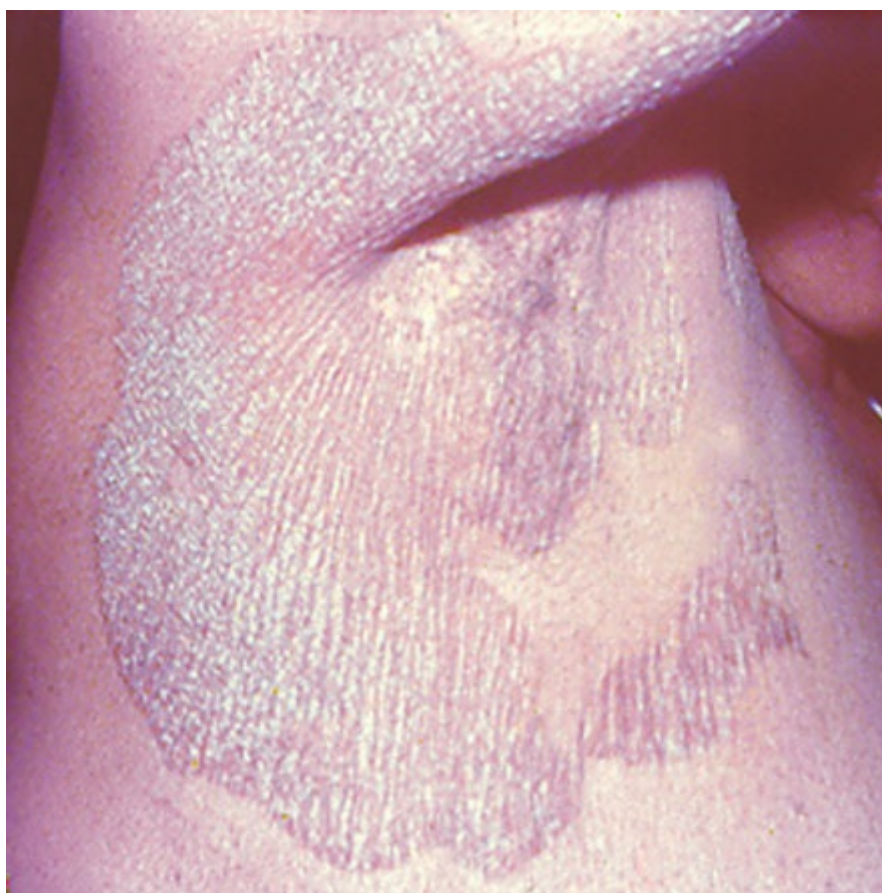


Figura 39.20 Eritrasma.

#### **Tratamento**

É feito por ceratolíticos (ácido salicílico a 2%), tolnaftato local e eritromicina local ou oral (1

g/dia, por 5 a 10 dias).

## ▪ **Corinebacteriose palmelina (tricomucose palmelina ou axilar)**

### **Conceito**

Trata-se de uma infecção superficial dos pelos caracterizada por massas avermelhadas, negras ou amareladas, aderidas ao redor da haste pilosa.

### **Etiopatogenia**

A etiologia está relacionada com várias espécies do gênero *Corynebacterium*, sobretudo o *C. tenuis*, sendo imprópria a denominação tricomucose.

### **Clínica**

Caracteriza-se por pequenas concreções nos pelos axilares, como um manto que os envolve. Localizações mais raras são: região pubiana e pelos da barba; em geral, há hiperidrose, e o suor apresenta-se colorido (amarelo, vermelho ou negro).

### **Tratamento**

Consiste na raspagem da área e na aplicação tópica de álcool iodado, soluções antissépticas e antibióticos tópicos.

## ▪ **Ceratólise pontuada (*keratolysis plantar sulcada de Castellani*)**

### **Conceito**

É uma infecção, em geral não inflamatória, da região plantar (ceratólise plantar).

### **Etiopatogenia**

A etiologia é variada, sendo a mais frequente o *Kytococcus sedentarius*; outros agentes são algumas espécies de *Corynebacterium*, *Actinomyces keratolytica*, *Streptomyces* e *Dermatophylus congolensis*.

### **Clínica**

Caracterizada clinicamente por pequenas lesões erosivas, crateriformes e confluentes (Figura 39.21). A umidade dos pés parece ser um fator predisponente à infecção.



Figura 39.21 Ceratólise pontuada. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

## **Tratamento**

Para que haja sucesso terapêutico é necessário manter os pés secos, o que pode ser feito com solução de cloreto de alumínio a 25% nos casos mais leves ou com o uso de toxina botulínica nos casos mais intensos. O uso de tênis sem meia favorece a infecção. Tópicos como eritromicina, clindamicina, miconazol e gel de peróxido de benzoíla a 5% são efetivos.

### ▪ **Difteria cutânea**

## **Conceito**

Em geral, é secundária à lesão cutânea preexistente de outra natureza; decorre do contato com portadores ou está associada à difteria de outras localizações.

## **Clínica**

Há três formas clínicas: a *superficial*, que lembra uma piodermite ou um eczema; a *profunda*, caracterizada por úlceras com pseudomembrana necrótica; e o *panarício diftérico*.

## **Diagnóstico**

É feito pelo exame bacteriológico.

## **Tratamento**

Realizado com soro antidiftérico e antibióticos (penicilina, eritromicina e tetraciclina).

Vale lembrar o papel coadjuvante que o *Corynebacterium acnes* tem na patogenia da acne.

Em recém-nascidos, têm sido observados quadros de uretrite e vulvovaginite causados por *C. vaginale*.

## ▶ Bartoneloses

### ▪ Angiomatose bacilar

#### Conceito

Doença infecciosa cujo primeiro caso foi descrito por Stoler *et al.*, em 1983, e caracterizava-se por nódulos subcutâneos e febre. Embora a maioria dos casos tenha ocorrido em pacientes imunocomprometidos, particularmente HIV-positivos, há relatos, ainda que raros, em pacientes imunocompetentes.

#### Etiopatogenia

Causada pela *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*, pequenos organismos Gram-negativos pertencentes à família Rickettsiaceae, caracterizados pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

#### Clínica

As manifestações clínicas são variadas, podendo apresentar-se como pápulas eritematovinhosas (por vezes cor da pele) de superfície lisa, ulcerada ou crostosa, bem como nódulos ou placas. Quadros celulites-símiles também têm sido descritos. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, bem como de tamanho variado. A pele, as mucosas e os órgãos internos (ossos, fígado, baço, intestinos e cérebro), individual ou conjuntamente, podem ser atingidos (Figura 64.10).

#### Diagnóstico

É feito por exame histopatológico, que revela proliferação angiomatosa e bacilos indefinidos. A coloração por Warthin-Starry ou a microscopia eletrônica torna possível a melhor visualização dos bacilos e define o diagnóstico. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com sarcoma de Kaposi (a associação das duas entidades em pacientes com AIDS já foi descrita) e granuloma piogênico, tanto do ponto de vista clínico como histopatológico.

#### Tratamento

A angiomatose bacilar é potencialmente fatal em pacientes imunodeprimidos, respondendo, porém, com sucesso aos antibióticos, tais como eritromicina, doxiciclina, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacina, e à combinação de isoniazida, rifampicina e etambutol. O esquema mais utilizado é o da eritromicina na dose de 500 mg de 6/6 h por 2 a 3 semanas, ou doxiciclina na dose de 100 mg de 12/12 h com a mesma duração. As recaídas nos pacientes HIV-positivos são frequentes e doses profiláticas são necessárias – Capítulo 64, item *Síndrome da imunodeficiência adquirida*.

### ▪ Doença da arranhadura do gato

#### Conceito

A doença da arranhadura do gato (DAG), ou linforreticulose benigna de inoculação, é infecção

zoonótica. A doença foi descrita originalmente como uma conjuntivite granulomatosa acompanhada de adenopatia pré-auricular e submaxilar.

## **Etiopatogenia**

Causada por um bacilo Gram-negativo denominado *Bartonella henselae*.

## **Clínica**

No local da arranhadura ou mordida do gato, surge, cerca de 10 dias após, em geral, pápula eritematosa; esta rapidamente evolui para vesicopústula, que involui sem deixar cicatriz. A adenomegalia proximal desenvolve-se 2 semanas após a inoculação, sem linfangite evidente. A adenopatia geralmente é única, móvel, dolorosa, com eritema na pele supra-adjacente. Em 13% dos casos, supura. Febre moderada, adinamia, mal-estar, anorexia, náuseas e calafrios ocorrem em 60% dos casos. Já foi descrita em policiais que lidavam com cães.

## **Diagnóstico**

É possibilitado por meio dos achados característicos na biopsia de linfonodo e do exame de imunofluorescência indireta para *Bartonella* mostrando um título de anticorpo de pelo menos 1/64. O método de impregnação pela prata conhecido como Warthin-Starry pode ser utilizado para a pesquisa dessa bactéria, porém viabiliza a identificação de apenas poucos microrganismos. O exame laboratorial mais específico para a DAG, porém em desuso, é o teste intradérmico com o antígeno de Hanger-Rose, obtido a partir de pus aspirado de linfonodo de pacientes com DAG.

## **Tratamento**

A doença tem caráter benigno e evolução autolimitada, de cerca de 2 meses. Antibióticos como ciprofloxacino, doxiciclina e eritromicina, por 2 a 3 semanas, abreviam a evolução da doença.

## **▪ Doença de Carrion (infecção por *Bartonella bacilliformis*)**

### **Conceito**

A infecção pela *Bartonella bacilliformis*, transmitida pela picada de flebótomos, constitui a *doença de Carrion*. Restringe-se ao altiplano (800 a 3.000 m de altitude) do Peru, do Equador e da Colômbia. Na sua forma aguda, é chamada *febre de Oroya*, sendo caracterizada por um quadro grave de septicemia com intensa anemia hemolítica e, em geral, êxito letal, sendo mais comum em pessoas que não tiveram contato prévio com o agente (ou seja, imunologicamente “virgens” em relação ao agente, como turistas).

A *verruca peruana* corresponde à fase crônica da doença de Carrion, sendo mais comum na população nativa. Em 2007, foi relatado um caso devido à espécie *B. rochalimae*, e em 2013, foi publicado um caso relacionado com uma nova espécie de bartonela, ainda sem nome (sugerido pelos autores no artigo como *Bartonella ancashi*).

### **Clínica**

A verruga peruana é caracterizada por inúmeras lesões vasculares benignas, papulosas, vegetantes ou pedunculares, de tamanhos variados e tonalidade vinhosa, simétricas, podendo se tornar confluentes. Prurido e sangramento das lesões são achados frequentes, e a infecção pode ser acompanhada de dor osteoarticular.

## **Tratamento**

A febre de Oroya deve ser tratada com esquema contendo cloranfenicol 500 mg (VO ou IV) 4 vezes/dia durante 14 dias, associado a um betalactâmico, ou alternativamente, monoterapia com ciprofloxacino na dose de 500 mg VO 2 vezes/dia durante 10 dias.

Já o tratamento da verruga peruana pode ser feito com rifampicina 10 mg/kg/dia VO por 14 dias (dose máxima em crianças de 600 mg/dia) ou estreptomicina 15 a 20 mg/kg/dia IM por 10 dias. É importante ressaltar que a disseminação de algumas bartoneloses pode ocorrer por meio picada de moscas ou de ácaros. *Bartonella quintana* e *B. koehlerae* têm causado endocardite com cultura negativas e neurorretinite.

## ▶ **Riquetsioses**

### ▪ **Conceito**

As riquetsias são cocobacilos intracelulares obrigatórios, pleomórficos e transmitidos ao homem muitas vezes por artrópodes. Febre maculosa (carrapato) e tifo (piolho) são exemplos clássicos das riquetsioses.

### ▪ **Clínica**

A *febre maculosa* (*R. rickettsii*) surge entre 2 e 14 dias após a picada do carrapato, que deve permanecer aderido ao hospedeiro por, no mínimo, 4 a 6 h. Caracteriza-se por ter início geralmente abrupto, com sintomas inicialmente inespecíficos, incluindo febre (em geral elevada), cefaleia, mialgia intensa, prostração, náuseas e vômitos seguidos de exantema maculopapular, em geral antes do 6<sup>o</sup> dia de doença, de evolução centrípeta predominante dos membros inferiores e mais caracteristicamente nas regiões palmoplantares, que pode evoluir para petéquias, equimoses e hemorragias nos casos mais graves. Pacientes não tratados precocemente podem evoluir para formas graves, e, destes, cerca de 80% evoluem para óbito.

### ▪ **Diagnóstico**

A confirmação é dada a partir dos quadros clínico e epidemiológico associados a achados laboratoriais. O método diagnóstico padrão é a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) utilizando antígenos específicos, e é confirmatório nas amostras únicas com títulos de 1/64 ou aumento de 4 vezes em uma segunda amostra coletada pelo menos 2 semanas após a primeira. Outros métodos são PCR e imuno-histoquímica. O prognóstico melhora com a instituição precoce da terapia.



## ▪ Tratamento

É feito em adultos com cloranfenicol 50 mg/kg/dia VO, dividido em 4 tomadas; ou tetraciclina 25 a 50 mg/kg/dia VO, dividida em 4 tomadas; ou doxiciclina 100 mg de 12/12 h VO. Em crianças, deve-se usar cloranfenicol, não ultrapassando 2 g/dia. A doxiciclina pode ser usada acima dos 8 anos de idade na dose de 2 a 4 mg/kg/dia, máximo de 200 mg/dia, em 2 tomadas, de 12/12 h. Nos casos mais graves que requeiram internação hospitalar deve-se usar o cloranfenicol venoso para ambos. O tratamento deve perdurar por mais 3 dias após o término da febre que, geralmente, dura cerca de 7 a 10 dias após recuperação da consciência e melhora do quadro clínico geral nos casos mais graves.

## ▶ Outras infecções bacterianas da pele

### ▪ Úlcera tropical

Caracteriza-se por uma ou algumas lesões ulceradas agudas, com alguns centímetros de tamanho (até 10 cm), fundas, com material necrótico e purulento, dolorosas, situadas, em geral, nos membros inferiores de pessoas desnutridas. Assentam-se primariamente em pele sã ou, secundariamente, em lesões de outra natureza. O diagnóstico é obtido pelo exame direto (método de Gram) do material, que revela *associação fusoespiralar* (*Fusobacterium fusiformis* e *Borrelia vincenti*). O tratamento é feito com penicilina-procaína (1.200.000 U/dia, durante 7 a 10 dias). As tetraciclinas e a eritromicina também dão resultado.

### ▪ Erisipeloide

Seu agente etiológico é um bastonete Gram-positivo (*Erysipelothrix insidiosa*). Caracteriza-se por dor, eritema escuro e edema mal delimitado, às vezes com bolha. Costuma situar-se na mão, após traumatismo com espinha de peixe ou osso. O período de incubação é de 1 a 2 dias; a infecção pode ficar localizada ou invadir a corrente circulatória (septicemia).

O tratamento de escolha é a penicilina. Cefalosporinas, eritromicina, tetraciclinas e estreptomicina também são ativas. Pode ser considerada uma doença ocupacional, haja vista sua alta incidência entre os açougueiros e peixeiros.

### ▪ Rinoescleroma (escleroma)

É um quadro infeccioso crônico e tórpido, de indução lenta, causado pela *Klebsiella rhinoscleromatis*, que é um bastonete Gram-negativo, facilmente cultivável. Inicia-se, em geral, por rinite, à qual se segue uma infiltração tumoral dura, que obstrui as fossas nasais (Figura 39.22). Além da localização nasal, que é a mais frequente, outras (faringe, laringe, traqueia e lábios) podem ocorrer.



Figura 39.22 Rinoescleroma.

O diagnóstico é realizado por meio de exame histopatológico e do achado da bactéria nos exames bacteriológicos. Na histopatologia, verifica-se infiltrado predominantemente plasmocitário, com inúmeros corpúsculos hialinos de Russel e as células de Mikulicz (grandes macrófagos espumosos, com grande número de corpos bacterianos intracitoplasmáticos).

O tratamento é cirúrgico, com associação de antibióticos a longo prazo (meses), destacando-se como razoavelmente ativos a estreptomicina, a cloromicetina e as tetraciclinas. Parece ser benéfica a associação de corticoide.

### ▪ **Antraz (pústula maligna, anthrax da literatura inglesa)**

É uma infecção aguda profissional (trabalhadores que lidam com ovelhas, vacas, cavalos e cabras) produzida pelo *Bacillus anthracis*. Há três formas clínicas: cutânea (95% dos casos), pulmonar e gastrointestinal. O período de incubação é de 2 a 3 dias, em geral após traumatismo em área descoberta. Há duas formas cutâneas: a *pústula maligna*, que se inicia como vesicopápula e termina por necrose, e o *edema maligno*, com localização em áreas de tecido conjuntivo frouxo, caracterizando-se por vesículas e escara. A adenopatia regional é a regra: é frequente a septicemia, e o prognóstico é grave. Os antibióticos não alteram a evolução das lesões cutâneas, mas diminuem a probabilidade de doença sistêmica. As quinolonas são a escolha de primeira linha, seguidas da doxiciclina.

## ▪ Infecções por *Pseudomonas aeruginosa*

Essa bactéria aeróbia e Gram-negativa, em bastonetes, é um germe oportunista bastante móvel e, por isso mesmo, muito comum nas infecções hospitalares, em que há doentes debilitados e imunossuprimidos. Além das infecções, às vezes graves (septicemia, meningite, pneumopatia etc.), ocorre resistência crescente do germe a um grande número de antibióticos.

Destacam-se três quadros de interesse dermatológico: (1) *síndrome da unha verde*: a unha ganha tonalidade verde-escura característica em função da piocianina produzida pela *Pseudomonas* quando esta coloniza a unha em situações predisponentes, como quando ocorre onicólise ou paroníquia (Figura 39.23); (2) *intertrigo* entre os pododáctilos, cuja descamação e maceração são esverdeadas; (3) *ectima gangrenosa*, isto é, úlcera com necrose secundária à septicemia.

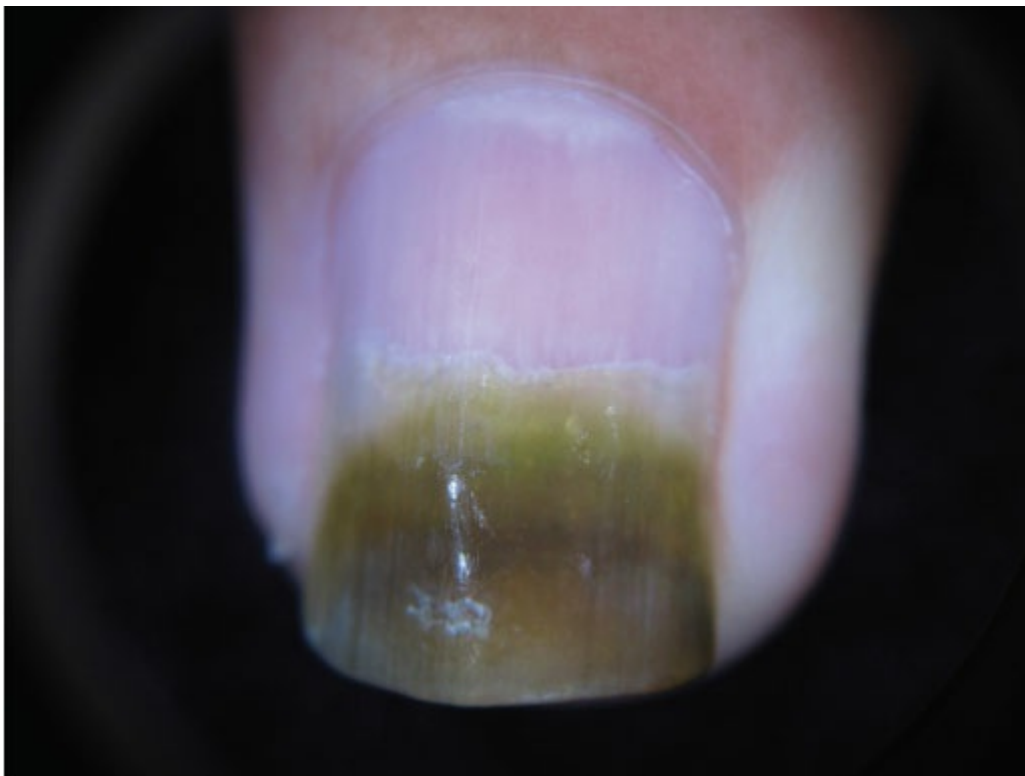


Figura 39.23 Unha verde – infecção por *Pseudomonas*. (Cortesia da Dra. Andrea Petroseмоло.)

Recentemente têm sido descritos inúmeros surtos de infecção por *P. aeruginosa* entre os frequentadores de sauna, sobretudo nos que fazem uso de turbilhão (em especial do sorotipo O:11). As lesões são papulosas ou vesiculopustulosas, predominando nas áreas cobertas, ocasionalmente acompanhadas de dor de ouvido e sintomas gerais. Em média, têm início de 1 a 5 dias após a exposição e são autolimitadas durante não mais de 10 dias. A *síndrome do pé quente* caracteriza-se por nódulos dolorosos eritematosos, mais comumente em crianças usuárias de piscina. Roupas de neoprene molhadas de mergulhadores são também fontes de infecção por *Pseudomonas* (sorotipos O:10 e O:6). As lesões são pápulas eritematosas disseminadas nas áreas cobertas pela roupa.

Nos casos localizados, o tratamento pode ser feito com solução de ácido acético a 1% e polimixina B a 0,1%, 2 a 3 vezes/dia. A garamicina, a neomicina, a canamicina e o ciprofloxacino

tópicos também são ativos. Nos casos graves, os antibióticos sistêmicos de escolha são ofloxacino, 500 mg/23/dia, gentamicina, carbenicilina e ticarcilina.

## ▪ **Sodoku**

É a infecção causada pela mordida do rato, que pode inocular o *Spirillum minus* ou o *Streptobacillus moniliformis*. Algumas semanas após a mordida surge, na cicatriz, um quadro inflamatório erisipelatoide com linfangite e septicemia, com febre recorrente. Além da sintomatologia geral grave, surge uma erupção exantemática roseolar que, às vezes, conflui para formar placas endurecidas. O tratamento é feito com sucesso por penicilina e tetraciclina.

## ▪ **Balanopostite erosiva e circinada**

Caracteriza-se por apresentar lesões erosivas, inflamatórias, de contornos circinados, na glândula e no folheto interno do prepúcio. Parece ser devida a organismos espiralados (*Borrelia*) e bastonetes fusiformes. O resultado da terapêutica pelos antibióticos é um argumento a favor dessa etiologia microbiana.

## ▶ **Lesões cutâneas no curso de infecções bacterianas sistêmicas de várias etiologias**

Não é incomum encontrar lesões cutâneas de morfologia muito variada, com ou sem adenopatia, no início ou no decurso de infecções. Lembrando apenas:

- vesicopústulas, petéquias e equimoses, na meningococemia
- erupção vesicopustulosa e hemorragia, na gonococemia
- erupção de manchas eritematosas e petéquias, vesículas e pústulas, na peste bubônica
- no mormo, ou seja, infecção pela *Pseudomonas mallei*, ocorre eritema, edema e pústula no ponto de inoculação, no início ou no curso evolutivo da doença. Na fase crônica, observam-se lesões infiltradas, abscessos e úlceras no nariz e na boca, provocando mutilações (mormo mutilante)
- o complexo ulceroglandular da tularemia e da pasteurelose por *P. hemolytica*
- lesões eritematosas, papulosas e pustulosas nas mãos e nos braços, com adenopatia-satélite, em pessoas que lidam com o gado, na listeriose
- eritema periumbilical, na febre tifoide
- abscessos e pústulas com adenopatia na cromobacteriose (*C. violaceum*)
- erupção purpúrica de pele e mucosa, na leptospirose.

## ▶ **Bibliografia**

### **Piodermites**

Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt

- Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med*. 2000 Nov;6(11):1275-7.
- Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb;48(2):244-52.
- Antonelou M, Knowles J, Siddiqi S, Sharma P. Recurrent cutaneous abscesses caused by PVL-MRSA. *BMJ Case Rep*. 2011 Jun 29;2011.
- Aragüés M, González-Arriba A. Primary cutaneous infections due to *Staphylococcus* and *Streptococcus*. *Actas Dermosifiliogr*. 2007 Sep;98 Suppl 1:4-14.
- Atanaskova N, Tomecki KJ. Innovative management of recurrent furunculosis. *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):479-87.
- Baker J, Windsor J. Management of adult superficial acute abscesses in a tertiary hospital: time for incisive action. *NZ Med J*. 2009 May 22;122(1295): 37-46.
- Bangert S, Levy M, Hebert AA. Bacterial resistance and impetigo treatment trends: a review. *Pediatr Dermatol*. 2012 May-Jun;29(3):243-8.
- Berk DR, Bayliss SJ. MRSA, staphylococcal scalded skin syndrome, and other cutaneous bacterial emergencies. *Pediatr Ann*. 2010 Oct;39(10):627-33.
- Brook I, Frazier EH, Yeager JK. Microbiology of nonbullous impetigo. *Pediatr Dermatol*. 1997 May-Jun;14(3):192-5.
- Brooke RC, Griffiths CE. Folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jan;26(1):120-2.
- Callahan EF, Adal KA, Tomecki KJ. Cutaneous (non HIV) infections. *Dermatol Clin*. 2000 Jul;18(3):497-508.
- Camezind P, Robert PY. Eyelid pathology. *Rev Prat*. 2004 Jun 30;54(12):1371-3.
- Chandrawansa PH, Giam YC. Folliculitis decalvans: a retrospective study in a tertiary referred centre, over five years. *Singapore Med J*. 2003 Feb;44(2):84-7.
- Chong FY, Thirumoorthy T. Blistering erysipelas: not a rare entity. *Singapore Med J*. 2008 Oct;49(10):809-13.
- Chua KY, Stinear TP, Howden BP. Functional genomics of *Staphylococcus aureus*. *Brief Funct Genomics*. 2013 Feb;21.
- Conway DG, Lyon RF, Heiner JD. A desquamating rash; staphylococcal scalded skin syndrome. *Ann Emerg Med*. 2013 Jan;61(1):118-29.
- Darmstadt GL, Lane AT. Impetigo: an overview. *Pediatr Dermatol*. 1994 Dec;11(4):293-303.
- Demos M, McLeod MP, Nouri K. Recurrent furunculosis: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):725-32.
- Donald GF. Perforating folliculitis of the nose. *Med J Aust*. 1958 Dec 20;45(25):837.
- Durdu M, Ilkit M. First step in the differential diagnosis of folliculitis: cytology. *Crit Rev Microbiol*. 2013 Feb;39(1):9-25.
- Empinotti JC, Uyeda H, Ruaro RT, Galhardo AP, Bonatto DC. Pyodermitis. *An Bras Dermatol*. 2012 Mar-Apr;87(2):277-84.
- Engelhard EA, Spanjaard L, Stijnis C. Treatment of recurrent furunculosis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(5):A5548.
- Garsaud AM. Pseudofolliculitis and acne keloid in subjects of African origin. *Ann Dermatol Venereol*. 2006

- Gemmell CG. Coagulase-negative staphylococcal infections. *J Med Microbiol*. 1986;22:285-95.
- Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J Infect*. 2012 Feb;64(2):148-55.
- Gunderson CG. Cellulitis: definition, etiology, and clinical features. *Am J Med*. 2011 Dec;124(12):1113-22.
- Hadzovic-Cengic M, Sejtarija-Memisevic A, Koluder-Cimic N, Lukovac E, Mehanic S, Hadzic A, Hadzovic-Cengic M, Sejtarija-Memisevic A, Koluder-Cimic N *et al*. Cellulitis: epidemiological and clinical characteristics. *Med Arh*. 2012;66(3 Suppl 1):51-3.
- Hay R, Morris-Jones R. *Staphylococcus aureus* and recurrent furunculosis: a growing hidden menace? *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):707-8.
- Johnston GA. Treatment of bullous impetigo and the staphylococcal scalded skin syndrome in infants. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004 Jun;2(3):439-46.
- Kapoor V, Travadi J, Braye S. Staphylococcal scalded skin syndrome in an extremely premature neonate: a case report with a brief review of literature. *J Paediatr Child Health*. 2008 Jun;44(6):374-6.
- Kaur S, Kanwar AJ. Folliculitis decalvans: successful treatment with a combination of rifampicin and topical mupirocin. *J Dermatol*. 2002 Mar;29(3):180-1.
- Keller EC, Tomecki KJ, Alraies MC. Distinguishing cellulitis from its mimics. *Cleve Clin J Med*. 2012 Aug;79(8):547-52.
- Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD004299.
- Kitagawa K. Blepharitis, hordeolum, abscess in the lids. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1999;(25 Pt 3):329-32.
- Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, Berger M, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD003261.
- Koningstein M, Groen L, Geraats-Peters K, Lutgens S, Rietveld A, Jira P, Kluytmans J, de Greeff SC, Hermans M, Schneeberger PM. The use of typing methods and infection prevention measures to control a bullous impetigo outbreak on a neonatal ward. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012 Nov 20;1(1):37.
- Ladhani S, Evans RW. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dis Child*. 1998 Jan;78(1):85-8.
- Lamand V, Dauwalder O, Tristan A, Casalegno JS, Meugnier H, Bes M, Dumitrescu O, Croze M, Vandenesch F, Etienne J, Lina G. Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of *Staphylococcus aureus* associated strains. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18(12):E514-21.
- Lindsay K, Nichols JJ, Dickersin K. Interventions for acute internal hordeolum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD007742.
- Lubowe II, Perlman HH. Perioritis staphylogenes and other complications of miliaria in infants and children. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1954 May;69(5):543-53.
- Luelmo-Aguilar J, Santandreu MS. Folliculitis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(5):301-10.
- Matard B, Meylheuc T, Briandet R, Casin I, Assouly P, Cavellier-Balloy B, Reygagne P. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 11 2012.

- Menichetti F. Skin and skin tissue infections: main clinical patterns/pictures. *Infez Med*. 2009 Sep;17 Suppl 4:30-6.
- Moreno-Suárez Crespo F, Barabash R, Bernabeu-Wittel J, Pulpillo A, Cabrera R, Conejo-Mir J. Follicular lesions of the beard area. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Mar;102(2):147-8.
- Morgan M. Treatment of MRSA soft tissue infections: an overview. *Injury*. 2011 Dec;42 Suppl 5:S11-7.
- Morris A. Cellulitis and erysipelas. *Clin Evid*. 2002 Jun;(7):1483-7.
- Mortazavi M, Samiee MM, Spencer FA. Incidence of deep vein thrombosis in erysipelas or cellulitis of the lower extremities. *Int J Dermatol*. 2013 Mar;52(3):279-85.
- Mueller JB, McStay CM. Ocular infection and inflammation. *Emerg Med Clin North Am*. 2008 Feb;26(1):57-72.
- Nazarko L. An evidence-based approach to diagnosis and management of cellulitis. *Br J Community Nurs*. 2012 Jan;17(1):6-8, 10-2.
- Neylon O, O'Connell NH, Slevin B, Powell J, Monahan R, Boyle L, Whyte D, Mannix M, McElligott F, Kearns AM, Philip RK. Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: clinical and outbreak containment review. *Eur J Pediatr*. 2010 Dec;169(12):1503-9.
- Noble WC. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139 Suppl 53:9-12.
- Ogunbiyi A, George A. Acne keloidalis in females: case report and review of literature. *J Natl Med Assoc*. 2005 May;97(5):736-8.
- Otberg N, Kang H, Alzolibani AA, Shapiro J. Folliculitis decalvans. *Dermatol Ther*. 2008 Jul-Aug;21(4):238-44.
- Paquet P, Piérard GE. Dapsone treatment of folliculitis decalvans. *Ann Dermatol Venereol*. 2004 Feb;131(2):195-7.
- Pereira LB. Impetigo. *An Bras Dermatol*. 2012 Sep-Oct;87(5):804.
- Phoenix G, Das S, Joshi M. Diagnosis and management of cellulitis. *BMJ*. 2012 Aug 7;345:e4955.
- Piso RJ, Bassetti S. Skin and soft tissue infections. *Praxis (Bern 1994)*. 2012 Mar 14;101(6):399-405.
- Poli F. Differential diagnosis of facial acne on black skin. *Int J Dermatol*. 2012 Nov;51 Suppl 1:24-6, 27-9.
- Ralph AP, Carapetis JR. Group A Streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1-27
- Raskin EM, Speaker MG, Laibson PR. Blepharitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1992 Dec;6(4):777-87.
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan;13(1):43-54.
- Shapero J, Shapero H. Acne keloidalis nuchae is scar and keloid formation secondary to mechanically induced folliculitis. *J Cutan Med Surg*. 2011 Jul-Aug;15(4):238-40.
- Singer AJ, Thode HC Jr, Chale S, Taira BR, Lee C. Primary closure of cutaneous abscesses: a systematic review. *Am J Emerg Med*. 2011 May;29(4):361-6.
- Sylvest B, Eriksen KR. An outbreak of perioritis staphylogenes of complex origin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979;59(85):181-4.
- Udley MC, Stanley JR. Pemphigus: diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA*. 1999 Aug 11;282(6):572-6.
- Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicilin-resistant *Staphylococcus*

*aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005 May;5(5):275-86.

## Outras doenças causadas principalmente por estafilococos

Agarwal V, Chauhan S, Gupta RK. Pyomyositis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011 Nov;21(4):975-83.

Andrews MM, Parent EM, Barry M, Parsonnet J. Recurrent nonmenstrual toxic shock syndrome: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32(10):1470-9.

Annamalai AK, Gopalakrishnan C, Jesuraj M, Sureshkumar G, Chelian M, Srinivasan KG. Pyomyositis. *Postgrad Med J*. 2013 Mar;89(1049):179-80.

Baldy JLS. Estafilococcias. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Boyce JM. Meticilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2005 Oct;5(10):653-63.

Caraciolo FB, Maciel MAV, Santos JB, Rabelo MA, Magalhães V. Perfil de resistência antimicrobiana de isolados de *Staphylococcus aureus* provenientes de infecções de pele e tecidos moles de pacientes ambulatoriais de um hospital universitário em Recife – PE, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2012 Nov-Dec;87(6):857-61.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin – Japan, 1996. *MMWR*. 1997 Jul 11;46(27):624-6.

Chou H, Teo HE, Dubey N, Peh WC. Tropical pyomyositis and necrotizing fasciitis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011 Nov;15(5):489-505.

Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7(1):11-25.

Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and  $\beta$ -lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Jul;43(7):1747-53.

Cohen PR. Community-acquired methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: a review of epidemiology, clinical features, management, and prevention. *Inter J Dermatol*. 2007 Jan;46(1):1-11.

DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, Lynfield R. Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. *PLoS One*. 2011;6(8):e22997.

Elston DM. Community-acquired methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):1-16.

García C, Hallin M, Deplano A, Denis O, Sihuinchá M, de Groot R, Gotuzzo E, Jacobs J. *Staphylococcus aureus* causing tropical pyomyositis, Amazon Basin, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):123-5.

Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, d'Azevedo PA. *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina: disseminação emergente na comunidade. *An Bras Dermatol*. 2009 Sep-Oct;84(5):501-6.

Gonçalves AO, Fernandes NC. Piomiosite tropical. *An Bras Dermatol*. 2005 Jul-ago;80(4):413-4.

Kumar K, Chopra S. New drugs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Feb 20.

Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2009 May;9(5):281-90.

Parks NA, Croce MA. Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012 Aug;13(4):223-7.

Rytter S, Skafdrup K. Pyomyositis caused by *Streptococcus pneumoniae* in a previously healthy 20-year-old man.



*Ugeskr Laeger*. 2012 Oct 1;174(40):2390-1.

Silversides JA, Lappin E, Ferguson AJ. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Sep;12(5):392-400.

Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, Daum RS, Dryden M, Huang YC, Lowy FD. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Mar;39(3):193-200.

Stevens DL. The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Am*. 1996 Dec;10(4):727-46.

Tascini C, Tagliaferri E, Rossolini GM, Mantengoli E, Mirarchi G, Leonildi A, Polidori M, Menichetti F. Cellulitis caused by a methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolate harboring Panton-Valentine toxin in an American soldier returning from Iraq. *Int J Dermatol*. 2011 Feb;50(2):206-7.

Tavares W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

Wilcox MH. MRSA new treatments on the horizon: current status. *Injury*. Dec;42 Suppl 5:S42-4.

## Outras doenças causadas principalmente por estreptococos

[No authors listed] What you need to know about... scarlet fever. *Nurs Times*. 2003 Dec 16-2004 Jan 5;99(50):37.

Al-Ajmi JA, Hill P, O'Boyle C, Garcia ML, Malkawi M, George A, Saleh F, Lukose B, Ali BA, Elsheikh M. Group A Streptococcus toxic shock syndrome: an outbreak report and review of the literature. *J Infect Public Health*. 2012 Dec;5(6):388-93.

Al Akhrass F, Abdallah L, Berger S, Hanna R, Reynolds N, Thompson S, Hallit R, Schlievert PM. *Streptococcus agalactiae* toxic shock-like syndrome: two case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jan;92(1):10-4.

Antunes R, Diogo M, Carvalho A, Pimentel T, Oliveira J. *Streptococcus pyogenes* toxic-shock syndrome. *Acta Med Port*. 2011 Dec;24 Suppl 3:617-20.

Baldy JLS. Estreptococcias. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Bellapianta JM, Ljungquist K, Tobin E, Uhl R. Necrotizing fasciitis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):174-82.

Berindoaque D, Miranda BO, Mendonça IRSM, Azulay DR, Azulay RD. Síndrome de Fournier. *An Bras Dermatol*. 2001 Jan-Fev;76(1):79-84.

Berk DR, Bayliss SJ. MRSA, staphylococcal scalded skin syndrome, and other cutaneous bacterial emergencies. *Pediatr Ann*. 2010 Oct;39(10):627-33.

Fretzayas A, Moustaki M, Tsagris V, Brozou T, Nicolaidou P. MRSA blistering distal dactylitis and review of reported cases. *Pediatr Dermatol*. 2011 Jul-Aug;28(4):433-5.

Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, Vindigni V, Bassetto F. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Mar;72(3):560-6.

Lyon M, Doehring MC. Blistering distal dactylitis: a case series in children under nine months of age. *J Emerg Med*. 2004 May;26(4):421-3.

Mahajan VK, Sharma NL. Scarlet fever. *Indian Pediatr*. 2005 Aug;42(8):829-30.

Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Sep;39(3):383-98.

Norcross MC Jr, Mitchell DF. Blistering distal dactylitis caused by *Staphylococcus aureus*. *Cutis*. 1993

May;51(5):353-4.

- Ralph AP, Carapetis JR. Group A Streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1-27.
- Scheinfeld N. A review and report of blistering distal dactylitis due to *Staphylococcus aureus* in two HIV-positive men. *Dermatol Online J*. 2007 May 1;13(2):8.
- Vucicevic Z, Jajic-Bencic I, Kruslin B, Degoricija V. Toxic shock syndrome due to group A streptococcal pharyngitis and bacteremia in adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009 Jun;42(3):276-9.
- Woroszycki A, Durán C, Tamayo L, Orozco ML, Ruiz-Maldonado R. Staphylococcal blistering dactylitis: report of two patients. *Pediatr Dermatol*. 1996 Jul-Aug;13(4):292-3.

## Corinebacterioses cutâneas

- Blaise G, Nikkels AF, Hermanns-Lê T, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Corynebacterium-associated skin infections. *Int J Dermatol*. 2008 Sep;47(9):884-90.
- Finch J. Case of trichomycosis axillaris and erythrasma. *J Drugs Dermatol*. 2011 Dec;10(12):1472-3.
- Heid E, Cribier B, Koessler A. Cutaneous corynebacterioses. *Ann Dermatol Venereol*. 1994;121(11):855-8.
- Rho NK, Kim BJ. A corynebacterial triad: prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb;58(2 Suppl):S57-8.

## Bartoneloses

- Blazes DL, Mullins K, Smoak BL, Jiang J, Canal E, Solorzano N, Hall E, Meza R, Maguina C, Myers T, Richards AL, Laughlin L. Novel bartonella agent as cause of verruga peruana. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jul;19(7):1111-4.
- Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and related diseases caused by *Rochalimaea*. *J Am Acad Dermatol*. 1995 May;32(5 Pt 1):783-90.
- Ihler GM. *Bartonella bacilliformis*: dangerous pathogen slowly emerging from deep background. *FEMS Microbiol Lett*. 1996 Oct 15;144(1):1-11.
- Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch disease. *Am Fam Physician*. 2011 Jan 15;83(2):152-5.
- Moulin C, Kanitakis J, Ranchin B, Chauvet C, Gillet Y, Morelon E, Euvrard S. Cutaneous bacillary angiomatosis in renal transplant recipients: report of three new cases and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2012 Aug;14(4):403-9.
- Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jun;48(6):1921-33.
- Sanchez Clemente N, Ugarte-Gil CA, Solórzano N, Maguiña C, Pachas P, Blazes D, Bailey R, Mabey D, Moore D. *Bartonella bacilliformis*: a systematic review of the literature to guide the research agenda for elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1819.
- Santos ORL, Moreira AM, Campello AMM, Ramos-e-Silva M. Doença de arranhadura de gato. *An Bras Dermatol*. 1995 Mar-Abr;70(2):119-22.
- Schiellerup P, Kroegfelt KA. *Bartonella henselae* causing severe and protracted illness in an otherwise healthy person. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(4):316-8.
- Tang L, Feng X, Tang Y. Cat scratch disease: a report of 21 cases with literature review. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012 Mar;26(6):283-4.
- Uribe P, Balcells ME, Giesen L, Cárdenas C, García P, González S. Bacillary angiomatosis. *Rev Med Chil*. 2012 Jul;140(7):910-4.

- Velho PEMF, Souza EM, Cintra ML, Moraes AM. Diagnóstico da infecção por *Bartonella* spp: a propósito de um caso de angiomatose bacilar. *An Bras Dermatol*. 2006 Jul-Ago;81(4):349-53.
- Webster GF, Cockerell CJ, Friedman-Kien AE. The clinical spectrum of bacillary angiomatosis. *Br J Dermatol*. 1992 Jun;126(6):535-41.
- Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL, Cartter ML, Wenger JD. Cat-scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factor and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med*. 1993 Jul 1;329(1):8-13.
- Zarraga M, Rosen L, Herschthal D. Bacillary angiomatosis in an immunocompetent child: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2011 Jul;33(5):513-5.

## Riquetsioses

- Lacz NL, Schwartz RA, Kapila R. Rocky Mountain spotted fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Apr;20(4):411-7.
- Lin L, Decker CF. Rocky Mountain spotted fever. *Dis Mon*. 2012 Jun;58(6):361-9.
- Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6 ed. Brasília: MS, 2005. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Guia\\_Vig\\_Epid\\_novo2.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf).

## Outras infecções bacterianas da pele

- Adriaans B. Tropical ulcer: a reappraisal based on recent work. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988;82(2):185-9.
- Andreïchin MA, Telezhinskiï VV. Diagnosis and treatment of erysipeloid. *Klin Med (Mosk)*. 1993;71(2):68-70.
- Artenstein AW, Opal SM. Novel approaches to the treatment of systemic anthrax. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1148-61.
- Bettens S, Delaere B, Glupczynski Y, Schoevaerds D, Swine C. Ecthyma gangrenosum in a non-neutropenic, elderly patient: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2008 Nov-Dec;63(6):394-7.
- Gear JH. Aetiology of tropical ulcer. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990 Sep-Oct;84(5):753.
- Liu J, Xu J, Chen W. Present status and prospects for the detection of *Bacillus anthracis*: a review. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 2012 Jul 4;52(7):809-15.
- Navazo Eguía AI, García Vicario F. Rhinoscleroma. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010 Mar-Apr;61(2):160-2.
- Sarlangue J, Brissaud O, Labrèze C. Clinical features of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Arch Pediatr*. 2006 Oct;13 Suppl 1:S13-6.
- Silvestre JF, Bettloch MI. Cutaneous manifestations due to pseudomonas infection. *Inter J Dermatol*. 1999 Jun;38(6):419-31.
- Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, Li Y, Eichacker PQ. Anthrax infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1333-41.
- Tan SL, Neoh CY, Tan HH. Rhinoscleroma: a case series. *Singapore Med J*. 2012 Feb;53(2):e24-7.
- Tlougan BE, Podjasek JO, Adams B. Aquatic sports dermatoses: part 1. In the water: freshwater dermatoses. *Inter J Dermatol*. 2010 Aug;49(8):874-85.
- Veraldi S, Girgenti V, Gianotti R. Erysipeloid. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec;34(8):e605-7.
- Wu DC, Chan WW, Metelitsa AI, Fiorillo L, Lin AN. *Pseudomonas* skin infection: clinical features, epidemiology, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Jun 1;12(3):157-69.
- Zhong Q, Guo W, Chen X, Ni X, Fang J, Huang Z, Zhang S. Rhinoscleroma: a retrospective study of pathologic and

\*Deve-se excluir desse grupo a pseudofoliculite, uma afecção da barba, ou mesmo da virilha, sobretudo em pessoas com ulotríquio (pelo encurvado), que ao despontar penetra na pele, levando a um quadro de foliculite secundária.

## Micobacterioses

As infecções por micobactérias crescem, dia a dia, de importância médico-social. É curioso ressaltar que a primeira doença humana à qual se imputou uma etiologia bacteriana foi a hanseníase; no entanto, até o momento, seu agente etiológico não foi cultivado em meios artificiais. Apesar de se tratar de um gênero cuja característica maior é ser álcool-acidorresistente, as micobactérias produzem diferentes entidades nosológicas com aspectos bacteriológico, imunopatogênico e patológico diferentes.

O gênero *Mycobacterium* é formado pela *M. leprae*, por espécies do complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis*-BCG, *M. africanum*, *M. microti*) e outras que atualmente são denominadas micobactérias não tuberculosas (MNT).

As micobactérias podem ser classificadas como não cultiváveis e cultiváveis (Quadro 40.1), ou conforme sua capacidade de causar doença no homem, como patogênicas, potencialmente patogênicas e raramente patogênicas (Quadro 40.2).

### Quadro 40.1

Classificação das micobactérias.

#### Micobactérias não cultiváveis

Infecção patogênica em condições naturais para o homem (hanseníase) e para o tatu; inoculável também no tatu e camundongo – *M. leprae*

Estritamente patogênica para o rato e camundongo (lepra murina) – *M. leprae murium*

#### Micobactérias cultiváveis

Estritamente patogênicas para o homem, causando lesões cutâneas

Produzindo úlceras – *M. ulcerans*

Produzindo lesões nodulotuberosas – *M. marinum* (*M. balnei*)

Patogênicas para o homem e animais

Tuberculose com todas as suas manifestações – *M. tuberculosis*; *M. bovis*

Produzindo doença pulmonar, ganglionar, intestinal e óssea – *M. avium-intracellulare* (MAI), complexo *M. avium* (MAC – *M. avium complex*) ou complexo *Battey-avium*

Eventualmente patogênicas para o homem, e excepcionalmente para um ou outro animal

Produzindo lesões cutâneas, pulmonares, articulares, meníngeas e na córnea – *M. fortuitum*

Produzindo lesões pulmonares quase exclusivamente – *M. kansasii*

Não patogênica ao homem – *M. phlei*

**Patogênicas***M. leprae**M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti**M. caprae***Potencialmente patogênicas***M. avium, M. branderi, M. genavense, M. malmoense, M. simiae**M. avium* subsp. *paratuberculosis**M. celatum, M. haemophilum, M. marinum, M. szulgai**M. abscessus, M. chelonae, M. intracellulare, M. peregrinum, M. ulcerans**M. asiaticum, M. fortuitum, M. kansasii, M. scrofulaceum, M. xenopi***Raramente patogênicas***M. agri, M. cooki, M. gordonae, M. phlei, M. terrae**M. alchiense, M. diemhoferi, M. hassiacum, M. porcinum, M. thermoresistibile**M. alvei, M. duvalii, M. homossenze, M. pulveris, M. tokaiense**M. brumae, M. fallax, M. lepraemurium, M. rhodesiae, M. triviale**M. austroafricanum, M. farcinogenes, M. mucogenicum, M. senegalense, M. vaccae**M. chitae, M. flavescens, M. nonchromogenicum, M. shimoidei, M. gilvum**M. chubuense, M. gadium, M. neoaurum, M. smegmatis, M. aurum**M. confluentis, M. gastris, M. obuense, M. sphagni*

## ▶ Hanseníase

*João C. Avelleira, Luna Azulay-Abulafia, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

### ■ Conceito

Doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, acometendo principalmente pele e/ou nervos periféricos. A doença pode afetar praticamente todos os órgãos e sistemas em que existam macrófagos, exceto o sistema nervoso central. Evolui de maneira crônica, podendo apresentar períodos de agudização denominados reações. É potencialmente incapacitante e, embora curável, seu diagnóstico causa grande impacto psicossocial, pelos preconceitos e estigmas que a envolvem desde a antiguidade.

### **Definição de caso**

A OMS define como caso de hanseníase aquela pessoa que apresente uma ou mais das seguintes características: (1) lesão(ões) de pele com alteração da sensibilidade; (2) acometimento de nervo(s) com espessamento neural; (3) baciloscopia positiva para *M. leprae* (no entanto, a baciloscopia negativa não afasta o diagnóstico).

## ▪ Epidemiologia

A doença apresenta-se endemicamente nas áreas subdesenvolvidas ou em desenvolvimento da Ásia, África e América Latina. O número total de casos registrados (prevalência) no mundo, em 1985, era de aproximadamente 5 milhões, e no início de 2011, 192.246.000 casos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO). Dados de 2009 mostram que o Sudeste Asiático é a região com o maior número de casos novos detectados (166.115 casos) e, em segundo lugar, as Américas (40.474 casos novos). A Índia continua sendo o país com o maior número de casos novos descobertos (133.717), seguido pelo Brasil (37.610) e pela Indonésia (17.260). Globalmente, foram detectados 228.474 casos de hanseníase em 2010. É doença de notificação compulsória em nosso país.

Segundo a OMS, *eliminar uma doença significa não ter nenhum caso ocorrendo em uma determinada localidade*, devendo-se manter medidas de controle. A erradicação dependeria de manter essa condição de eliminação e não ter o agente circulante e, dessa maneira, mesmo que existam suscetíveis, não ocorre o adoecimento, não sendo necessárias medidas de controle. Em hanseníase, criou-se a situação de “eliminação como problema de saúde pública”, significando ter um coeficiente de prevalência menor que 1 caso por 10.000 habitantes e, neste cenário, a transmissão da doença estaria interrompida e casos novos detectados seriam, na verdade, casos antigos que deixaram de ser detectados de maneira oportuna. Já a política de controle é voltada para, além da redução da prevalência e da incidência de uma doença, também a sua gravidade – no caso da hanseníase, as incapacidades físicas.

A introdução do esquema da poliquimioterapia (PQT) no início dos anos 1980 fez com que o número de casos registrados fosse reduzido drasticamente, explicando a grande diminuição da prevalência a partir de 1985. Desde então, mais de 14 milhões de pacientes foram tratados e curados com a PQT. Dos 122 países hiperendêmicos em 1985, 113 conseguiram eliminar a hanseníase como problema de saúde pública. Atualmente, em todo o mundo, 16 países são responsáveis por 93% dos casos novos detectados, o que está sintetizado no Quadro 40.3.

**Quadro 40.3**

Número de novos casos detectados no mundo no período entre 2003 e 2009.

<b>País</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>
Bangladesh	8.712	8.242	7.882	6.280	5.357	5.249	5.239
Brasil	49.206	49.384	38.410	44.436	39.125	38.914	37.610
China	1.404	1.499	1.658	1.506	1.526	1.614	1.597
Congo	7.165	11.781	10.369	8.257	8.820	6.114	5.062
Índia	367.143	260.063	169.709	139.252	137.685	134.184	133.717
Etiópia	5.193	4.787	4.698	4.092	4.187	4.170	4.417
Indonésia	14.641	16.549	19.695	17.682	17.723	17.441	17.260
Madagascar	5.104	3.710	2.709	1.536	1.644	1.763	1.572
Moçambique	5.907	4.266	5.371	3.637	2.510	1.313	1.191

Mianmar	3.808	3.748	3.571	3.721	3.637	3.365	3.147
Nepal	8.046	6.958	6.150	4.235	4.436	4.708	4.394
Nigéria	4.799	5.276	5.024	3.544	4.665	4.899	4.219
Filipinas	2.397	2.254	3.130	2.517	2.514	2.373	1.795
Sri Lanka	1.925	1.995	1.924	1.993	2.024	1.979	1.875
Sudão	906	722	720	884	1.706	1.901	2.100
Tanzânia	5.279	5.190	4.237	3.450	3.105	3.276	2.654
Total parcial (%)	491.635 (96)	386.424 (95)	285.257 (95)	247.022 (93)	240.664 (93)	233.263 (94)	227.849 (93)
Total global	514.718	407.791	299.036	265.661	258.133	249.007	244.796

No Brasil, o coeficiente de prevalência era de 4,52 doentes em cada 10.000 habitantes (MS/2003), caindo para 1,99 em cada 10.000 habitantes em 2009. Em 2011, existiam em registro ativo 23.660 casos, equivalentes a um coeficiente de 1,24 caso para 10.000 habitantes (SVS/MS/Brasil). Desde 2007, o coeficiente de prevalência passou a ser um indicador secundário no país, já que é muito influenciado pelo tempo de tratamento e outras medidas operacionais. O MS preferiu adotar o coeficiente de detecção em menores de 15 anos como o principal indicador para monitoramento da endemia, porque, em função do longo período de incubação da doença, este indicaria transmissão recente e ativa. Nos últimos 5 anos, a detecção (número de casos novos) em crianças menores de 15 anos apresenta lenta tendência de queda.

Em números absolutos, na população em geral, em 2003 foram diagnosticados 51.900 casos novos no Brasil, 43.642 em 2006 e, em 2009, 37.610 casos novos, mantendo o país no primeiro lugar entre os países do continente americano com hanseníase. Destes, 21.414 são casos de hanseníase multibacilar, principal foco de transmissão.

Em algumas regiões do Brasil, observamos aglomeração de casos e indícios de transmissão ativa. Essas áreas, denominadas *clusters*, concentram 53,5% dos casos novos detectados que se restringem a apenas 17,5% da população brasileira, e ocupam área de grande extensão territorial. Foram determinados pelo MS os 10 principais *clusters*, abrangendo 1.173 municípios, que demonstram nítida predominância na região da Amazônia Legal, passando a orientar maiores esforços nessas regiões, visualizados na Figura 40.1.



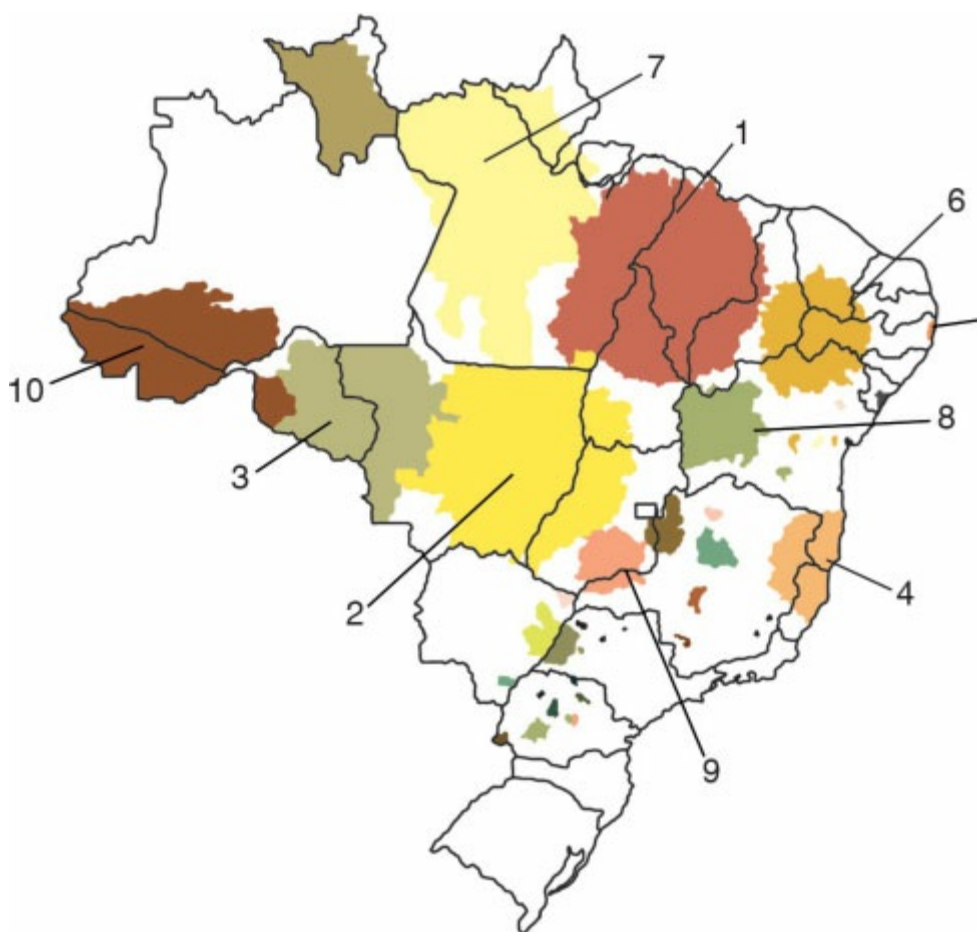


Figura 40.1 Os 10 primeiros clusters de casos de hanseníase, identificados por meio de coeficiente de detecção de casos novos no período entre 2005 e 2007, no Brasil. Fonte: Ministério da Saúde, 2008.

Por outro lado, ao observarmos o grau de escolaridade da população acometida, nota-se que cerca de 80% dos casos novos registrados em 2009 tinham menos que o ensino médio, corroborando a relação da hanseníase com as populações socialmente excluídas.

O perfil epidemiológico da hanseníase mostra que praticamente não há predileção por sexo (55% dos casos novos ocorrem no sexo masculino) e é maior nos indivíduos entre 30 e 59 anos de idade.

## ▪ Agente etiológico

O *Mycobacterium leprae* foi identificado por Armauer Hansen como o agente causal da doença em 1873. É um bacilo álcool-acidorresistente, que mede 0,3 a 0,4  $\mu\text{m}$  de largura por 1 a 8  $\mu\text{m}$  de comprimento, ligeiramente encurvado e de extremidades arredondadas. No corpo bacilar, observam-se granulações denominadas de Lutz-Unna; nos tecidos humanos, apresenta-se como bastonete. O *M. leprae* é parasita intracitoplasmático de macrófagos e apresenta tropismo pelas células de Schwann. O microrganismo tem um ciclo evolutivo muito lento (11 a 16 dias). Sua viabilidade no meio ambiente varia de acordo com a temperatura e a umidade, podendo sobreviver de 36 h a 9 dias (Davey e Rees, 1974; Desikan, 1977).

Os bacilos podem ser observados isolados ou em agrupamentos característicos denominados globias, em que se encontram unidos por uma substância denominada gleia.

O envelope celular do *M. leprae* é formado de dentro para fora pela membrana plasmática, parede celular, pseudobicamada lipídica e cápsula (Figura 40.2). Os estudos ultraestruturais mostram que a sua membrana plasmática é recoberta pela parede celular constituída do complexo formado por peptideoglicanas, arabinogalactanas, ácidos micólicos e lipídios. As peptideoglicanas e arabinogalactanas constituem a zona eletrodensa da parede celular. A zona eletrotransparente da parede é composta pela ligação dos ácidos micólicos (AM) com a porção terminal das arabinanas, formando parte da camada mais interna da pseudobicamada lipídica. A porção externa desta pseudobicamada é constituída da ligação de ácidos micólicos, ácidos micocerosoicos e glicolipídios fenólicos (PGL). Mais externamente ainda, recobrindo toda a micobactéria, há uma cápsula constituída de PGL, lipoglicanas e fosfolipídios. As lipoglicanas, lipomananas (LM) e lipoarabinomananas (LAM) estão ancoradas à membrana plasmática e também são encontradas na cápsula. As LAM são constituintes do envelope celular comuns a várias micobactérias, tendo poder antigênico. No *M. leprae*, uma dessas frações é identificada como LAM-B. O lipídio dominante da parede celular que confere ao *M. leprae* especificidade imunológica é o PGL-1.

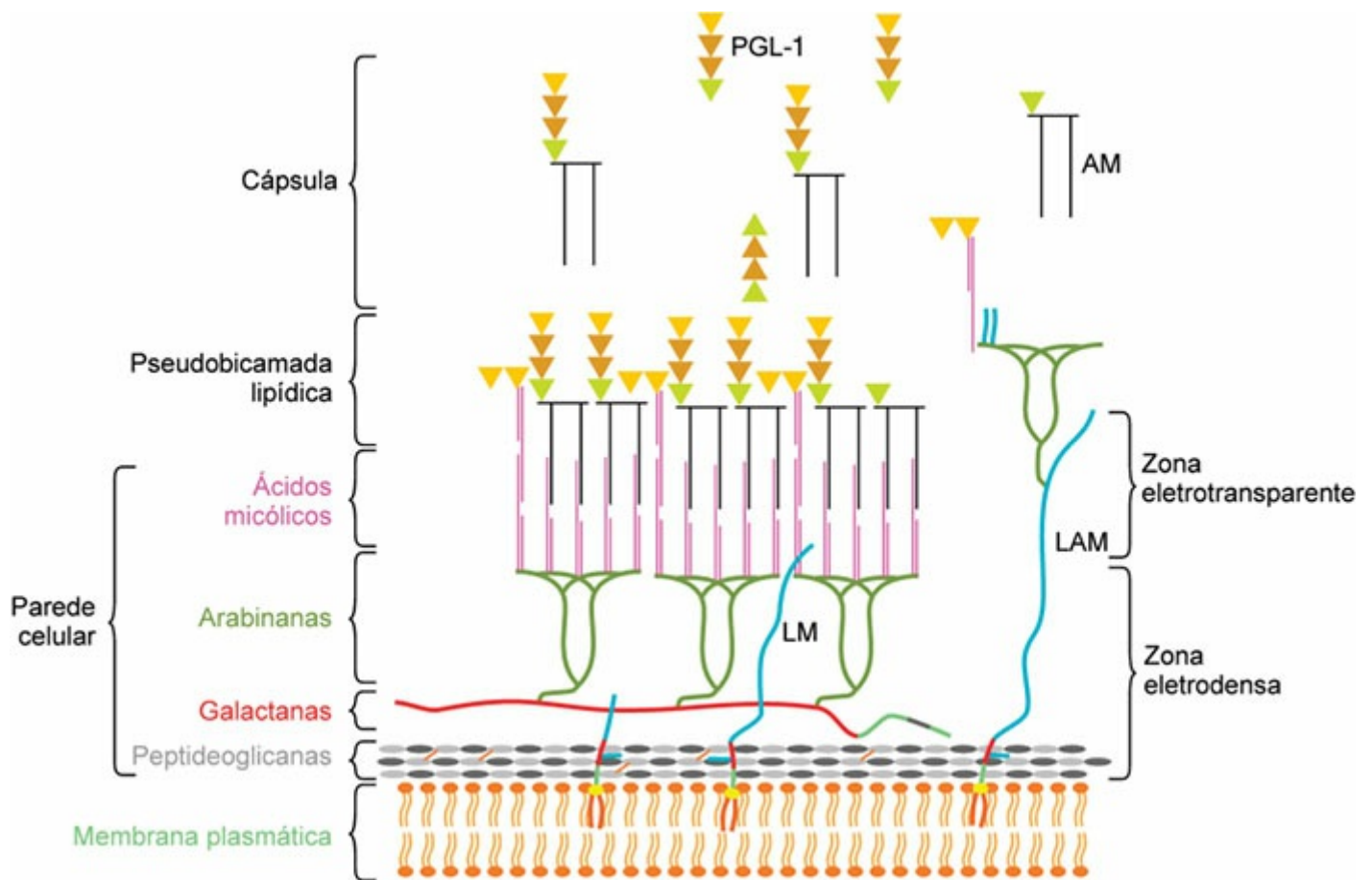


Figura 40.2 Esquema do envelope celular do *M. leprae*.

O *M. leprae* não cresce em culturas, no entanto, em 1960, Shepard desenvolveu uma técnica que possibilitou a inoculação de *M. leprae* na pata de camundongo, na qual apresenta crescimento localizado e limitado. A partir dos seus estudos, foi possível definir que o tamanho do inóculo é diretamente proporcional à rapidez de evolução e ao aspecto clínico das lesões. Esta técnica foi

posteriormente empregada para avaliar o tempo de multiplicação e o tempo de viabilidade dos bacilos, além de possibilitar a pesquisa de novas substâncias e o estudo da resistência do bacilo ao tratamento. Esta técnica foi substituída pela reação em cadeia da polimerase para avaliação de resistência medicamentosa.

Kircheimer e Storrs (1971), em pesquisas posteriores, obtiveram experimentalmente a infecção do tatu *Dasypus novemcinctus* pelo *M. leprae*, comparável à doença humana.

## ■ **Transmissão**

Apesar de o *M. leprae* já ter sido encontrado em tatus e macacos em condições naturais, o doente bacilífero é a principal fonte de infecção. A infectividade é elevada, embora sua patogenicidade seja relativamente baixa. A quantidade de bacilos eliminados pelas vias respiratórias superiores do doente virchowiano é extraordinariamente elevada (185.000 bacilos, durante 10 min de fala). Argumentos de ordem experimental tornam possível aceitar as vias respiratórias como a porta de entrada principal. A transmissão ocorre pelo contágio direto, embora haja a possibilidade de se processar por método indireto (objetos contaminados, vetores). Admite-se que a inoculação ocorra pela mucosa nasal e, por exceção, pela pele (soluções de continuidade).

## ■ **Etiopatogenia**

Existe uma correlação bem nítida entre as apresentações clínicas da doença e o grau de imunidade específica do paciente; imunidade celular preservada nos tipos benigno e deprimido, com exaltação da imunidade humoral nas apresentações graves.

Após atravessar a barreira tegumentar, o *M. leprae* invade os gânglios linfáticos (ocorrência de *M. leprae* em gânglios de indivíduos normais contactantes), em que se estabelece uma luta entre o bacilo e as defesas do indivíduo, de cujo resultado vai originar-se o grau de patogenicidade. Com base nessa diversidade de comportamento, Rabello (1938) definiu tipos polares, isto é, um polo benigno (hanseníase tuberculoide – HT) e um maligno (hanseníase virchowiana – HV). Naqueles em que o sistema linfócito-macrofágico é competente do ponto de vista imunológico, a pessoa infectada não adoece, ou seja, estabelece-se uma infecção subclínica demonstrada por testes imunológicos (MIF – fator inibidor da migração de macrófagos, transformação blástica, e outros), culminando com a eliminação dos bacilos. No entanto, se essas defesas forem parcialmente deficientes, surge a forma indeterminada ou incharacterística (I), podendo assim permanecer por meses ou anos, até que sofra uma definição imunopatológica no sentido da cura ou de evolução para um dos polos da doença (HT ou HV) ou para um tipo que incluiria aqueles pacientes imunologicamente mais instáveis, com características dos polos tuberculoide e virchowiano, a hanseníase dimorfa ou *borderline* (HD).

Outra possibilidade é a de a doença estabelecer-se desde o princípio, de maneira definida, ou seja, *ab initio*, no sentido do polo tuberculoide ou no sentido do polo virchowiano. A tendência

natural dos pacientes multibacilares é a evolução para o polo virchowiano devido à grande carga bacilar que deprime a imunidade.

A capacidade de resistência à infecção baseia-se na capacidade de o macrófago lisar ou não o *M. leprae*. É provável que essa capacidade seja inata e que, após o primeiro processamento intracitoplasmático do *M. leprae*, haja liberação de antígenos específicos capazes de sensibilizar o linfócito T, que passaria a comandar, daí em diante, essa resistência pela ativação específica do macrófago. A característica maior da HV é a incapacidade de os macrófagos lisarem o *M. leprae*, decorrendo daí a transformação do macrófago em célula de Virchow, que nada mais é do que um macrófago com grande quantidade de *M. leprae*. Por outro lado, os macrófagos dos indivíduos infectados sem doença, ou de pacientes com HT, são capazes de lisar o *M. leprae*.

A resistência do indivíduo é específica e parece ter uma conotação genética. Rotberg (1937) chamou de fator N (natural) um fator relacionado com a imunidade natural à hanseníase e que existiria congenitamente na maioria dos indivíduos (80 a 95%). Os não portadores do fator N estariam na margem anérgica (5% dos indivíduos), sendo capazes de desenvolver as formas graves da doença. Azulay (1981) idealizou a doutrina da reatividade defensiva constitucional (RDC), isto é, uma gradação da resistência que iria de 0 a 100. A RDC explicaria todas as possibilidades da patogenia, isto é, desde os tipos graves (V), com RDC = 0, até a infecção subclínica (RDC = 100).

Após a entrada do *M. leprae* pelas vias respiratórias, e caso o sistema imunitário seja incapaz de deter a doença nessa fase, haverá invasão dos gânglios linfáticos, de onde partem êmbolos micobacterianos que passam a se localizar na pele e/ou nos nervos periféricos, produzindo os primeiros sintomas da doença. Esse início, na maioria dos casos, ocorre de maneira insidiosa e eminentemente crônica (tempo de incubação, em média, de 2 a 5 anos); tende a ser mais precoce na forma tuberculoide, pois as manifestações clínicas são decorrentes da imunidade celular ativa. Ao contrário, na forma virchowiana, as manifestações clínicas são principalmente decorrentes da existência do bacilo e, portanto, há maior necessidade de tempo para a multiplicação bacilar e alterações clínicas. Em alguns casos, os êmbolos bacterianos são tão numerosos que provocam uma verdadeira bacilemia e, então, o início ocorre de maneira abrupta, como um quadro agudo de infecção ou de autoagressão grave. Nesses indivíduos, houve falência total do linfócito T, no entanto, com exaltação do linfócito B e, conseqüentemente, elevada produção de anticorpos anti-*M. leprae* e de anticorpos de autoagressão (doença autoagressiva hanseniana – Azulay, 1978).

Não foram identificados, até o momento, HLA que conferissem suscetibilidade à hanseníase, mas sim relacionados com o padrão clínico da doença. Estudos sugerem que os pacientes com o tipo tuberculoide têm maior frequência de HLA-DR2 e -DR3. Aqueles com -DQ1 estariam mais propensos a desenvolver HV.

Os estudos imunológicos da hanseníase mostram que as variações polares da resposta celular são específicas ao *M. leprae*, sendo avaliadas pelo teste de Mitsuda. Esta reação já foi muito

usada para a classificação e prognóstico dos casos, não sendo útil para o diagnóstico. Avalia a resposta celular do indivíduo ao *M. leprae*, sendo positiva nos casos em que esta se encontra exaltada (polo tuberculoide) e negativa no polo virchowiano. A leitura da reação de Mitsuda é feita em 2 fases: em 48 h (reação precoce, reação de Fernandez), traduzida por eritema e infiltração e, até mesmo, vesiculação; e em 21 a 28 dias (reação tardia), quando pode haver a formação de um tubérculo com ou sem necrose. Na leitura, é considerada reação negativa aquela com endureção menor que 5 mm de diâmetro.

A negatividade ou positividade do teste de Mitsuda não implica alterações da resposta do paciente a qualquer outro teste com antígenos, como tricofitina, histoplasmina, PPD ou substâncias sensibilizantes (dinitroclorobenzeno – DNCB).

A defesa do hospedeiro contra o bacilo pode ser inata ou adaptativa (imunidade celular e humoral). A imunidade inata desempenha papel importante na resposta inicial ao *M. leprae*. Os receptores *toll-like* (TLR) fazem parte desta, sendo importantes no reconhecimento dos patógenos pelas células dendríticas e macrófagos. Os TLR são proteínas transmembrana que reconhecem seqüências de aminoácidos de microrganismos, induzindo à produção de IL-12, responsável pela resposta Th1. Na hanseníase, existem evidências da participação dos TLR 1, 2 e 4. Este último parece ser importante no reconhecimento da micobactéria.

A fagocitose do *M. leprae* pode ocorrer diretamente pelos macrófagos ou ele pode ser apresentado pelas células dendríticas (células de Langerhans – CL), queratinócitos, células de Schwann e células endoteliais a linfócitos T. Bacilos no interior dos macrófagos induzem sua ativação, resultando na produção de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-12 que, por sua vez, atuam sobre linfócitos T CD4+. Estes então vão produzir IFN- $\gamma$ , que estimula ainda mais a ativação macrofágica.

Dependendo da subpopulação de linfócitos T que for estimulada, haverá predominância de mecanismos de contenção ou disseminação da infecção. Assim, no polo tuberculoide, predomina uma resposta celular Th1, com liberação de citocinas como IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12. Já no polo virchowiano, há predomínio de resposta Th2, com liberação de citocinas IL-4, IL-6 e IL-10, que diminuem a ativação de macrófagos e estimulam linfócitos B e mastócitos.

Com relação à imunidade humoral, o paciente apresenta anticorpos séricos específicos contra o *M. leprae*, como o anti-PGL1, e um quadro reacional inespecífico é demonstrado pela existência de anticorpos como antilipídicos (reações de Kahn, VDRL, fosfolipídios), fator reumatoide, antiestreptolisina O, anticorpos antitireoglobulina, anticélulas germinativas, antinucleares (FAN, células LE), antipele (intercelular, tipo pênfigo, e membrana basal, tipo penfigoide) e níveis elevados de imunoglobulinas.

## ■ **Sistemas de classificação**

Os diferentes sistemas de classificação da hanseníase costumam utilizar um ou mais dos seguintes critérios:

- clínico: aspecto, número, extensão, definição de margens e simetria das lesões cutâneas
- bacteriológico: ocorrência ou ausência do *M. leprae* e seus aspectos morfológicos
- imunológico: imunorreatividade à lepromina (reação de Mitsuda; pouco empregada atualmente)
- histopatológico: aspectos histopatológicos das lesões.

## **Classificação de Madri**

Deve-se, a princípio, aos hansenólogos brasileiros e argentinos, a classificação racional e científica das apresentações clínicas da hanseníase. As bases da classificação – inicialmente brasileiro-argentina, depois sul-americana, pan-americana e, finalmente, universal (Madri, 1953) – são de ordens clínica, imunológica, bacteriológica, histopatológica e evolutiva. Com esses critérios, podemos classificar a hanseníase em 2 tipos estáveis (imutáveis), que correspondem aos 2 polos da doença: a apresentação virchowiana e a tuberculoide; e 2 tipos instáveis: a apresentação I (incharacterística, indeterminada), que pode evoluir para qualquer tipo da hanseníase, permanecer como I ou curar-se espontaneamente, e a apresentação dimorfa.

## **Classificação de Ridley e Jopling (1962)**

Foi estabelecida para pesquisa, com base principalmente em critérios clínicos e histopatológicos, e na possibilidade de que um caso de hanseníase possa migrar entre os polos tuberculoide e virchowiano. Nessa classificação, também espectral, o grupo dimorfo ou *borderline* se divide em 3 subgrupos: *borderline*-tuberculoide (BT), *borderline*-*borderline* (BB) e *borderline*-lepromatoso (BL). Esta classificação não incluiu inicialmente a forma indeterminada, a qual é de grande interesse epidemiológico, pois é a manifestação precoce da doença, ainda não definida no sentido polar. O subgrupo BT corresponde à tuberculoide reacional da classificação de Madri, e poderia, em casos não tratados, evoluir para outros subgrupos *borderline*. As apresentações polares tuberculoide e virchowiana são denominadas tuberculoide (TT) e lepromatosa (LL). Existe ainda um subgrupo chamado lepromatoso subpolar (LLs), capaz de readquirir alguma imunidade após o início do tratamento, posterior à diminuição da carga bacilar.

## **Classificação operacional**

A OMS sugere, para fins de tratamento quimioterápico, um modo de classificação com base no número de lesões de pele (critério clínico). São considerados casos paucibacilares (PB) aqueles com até 5 lesões de pele, e multibacilares (MB) aqueles com mais de 5 lesões de pele. Para o Ministério da Saúde (MS), em 2000, além do número de lesões, considerava-se o acometimento de troncos nervosos, sendo PB aquele paciente com um tronco nervoso acometido, e MB aquele com mais de um tronco afetado. Desde 2002 o MS não utiliza o critério de acometimento de troncos nervosos; caso a baciloscopia seja positiva, com qualquer número de lesões, o caso será considerado MB.

## ■ Clínica

### ***Hanseníase indeterminada***

A hanseníase indeterminada (HI) é, em geral, a forma inicial da doença. Caracteriza-se por manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas com hipoestesia. Geralmente, são poucas lesões, as bordas podem ter boa ou má definição e não há local preferencial; no entanto, em crianças, é comum a localização na face e nos membros inferiores (Figura 40.3).



Figura 40.3 Hanseníase indeterminada.

### ***Hanseníase tuberculoide***

As lesões da hanseníase tuberculoide (HT) podem apresentar aspecto papuloso ou tuberoso, na maior parte das vezes agrupando-se em placas, de tamanhos variados, com boa delimitação. Outras vezes, formam lesões circinadas ou anulares, assimétricas, quase sempre únicas ou pouco



numerosas. A hipo ou anestesia é precoce e sempre ocorre. Em geral, o comprometimento neurítico é de um ou poucos nervos. Em raros casos (elevada resistência), pode haver necrose do nervo (neurite coliquativa, impropriamente chamada abscesso de nervo). O  *sinal da raquete*  é caracterizado por um nervo espessado que forma um trajeto a partir de uma lesão cutânea, em geral mais perceptivo nas reações (Figura 40.4).



Figura 40.4 Hanseníase tuberculoide.

## ***Hanseníase dimorfa ou borderline***

As lesões da hanseníase dimorfa ou *borderline* (HD) são infiltradas e a cor varia do eritema à coloração ferrugínea. Lesões anulares com borda interna nítida e externa apagada (denominadas “esburacadas” ou em “queijo suíço”) são encontradas com frequência (Figuras 40.5 e 40.6). Sua distribuição é assimétrica. Eventualmente, a infiltração de um único lóbulo auricular sela o diagnóstico. Alguns casos apresentam muitas características da apresentação virchowiana e outros

exibem características da tuberculoide; ainda, podem existir lesões com características de ambas as apresentações no mesmo paciente. O comprometimento dos nervos é assimétrico e a instabilidade imunológica faz com que, nesses pacientes, os episódios reacionais sejam frequentes.



Figura 40.5 Hanseníase dimorfa. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 40.6 Hanseníase dimorfa – lesão foveolar ou em “queijo suíço”.

### ***Hanseníase virchowiana***

A hanseníase virchowiana (HV) é caracterizada por lesões cutâneas eritematoinfiltradas com

limites externos pouco nítidos. A cor das lesões é eritematoacastanhada e eritematoamarelada; tubérculos e nódulos ocorrem com frequência. São, em geral, simétricas e localizam-se em praticamente todo o corpo. Na face, as infiltrações produzem a chamada *fácies leonina*. Os pavilhões auriculares, sobretudo os lóbulos, apresentam-se infiltrados; ocorre madarose (queda dos terços externos dos supercílios) bilateral (Figuras 40.7 a 40.9). A anestesia é mais tardia, “em luva” ou “em bota”, bilateral; é comum a polineurite simétrica. As mucosas nasal, orofaríngea e ocular apresentam-se infiltradas. Pode haver adenopatia e comprometimento de outros órgãos (laringe, testículos, baço, fígado, dentre outros).



Figura 40.7 Hanseníase virchowiana.



Figura 40.8 Hanseníase virchowiana – paciente já com reabsorção óssea.



Figura 40.9 Hanseníase virchowiana – paciente vivia autoexcluído nos fundos de uma casa na zona rural do município de Duque de Caxias/RJ, quando foi descoberto durante uma campanha da doença realizada em 2006. (Coleção do Serviço de Dermatologia do HUCFF/UFRJ.)

Chamamos a atenção para algumas variedades da hanseníase virchowiana.

► **Forma difusa.** Também conhecida como *hanseníase de Lucio*, diferencia-se pela ausência das lesões características da hanseníase (placas, tubérculos etc.). O tegumento apresenta-se como uma única infiltração, conferindo à pele um aspecto lúcido (hanseníase bonita de Latapi); com perda

dos pelos e alterações sensitivas. Nestes pacientes, embora não exclusivamente neles, foram descritas lesões necróticas de aparecimento súbito (fenômeno de Lucio).

► **Forma históide.** É caracterizada por lesões que lembram, clínica e histologicamente, dermatofibromas (Azulay e Wade). É rica em bacilos e, algumas vezes, há relato em pacientes resistentes à terapia. Lesões históides podem também ser encontradas nas ocorrências habituais da forma virchowiana; por vezes formam placas e lesões molusco-símile.

## ***Hanseníase da infância***

Nesta faixa etária, é possível observar todas as apresentações de hanseníase. Contudo, existe uma variante particular do tipo tuberculoide, que acomete crianças de 1 a 4 anos de idade, chamada impropriamente de *hanseníase nodular infantil* (Souza Campos, 1937), caracterizada por lesão tuberonodular e não por um nódulo (Figura 40.10). Em geral, é única, ocorrendo com maior frequência na face. No entanto, podem ocorrer casos com mais de uma lesão e localização em outras partes do corpo. Uma característica importante é a involução espontânea, deixando cicatriz atrófica. Quando a manifestação clínica é a da hanseníase virchowiana, pode haver grave repercussão no desenvolvimento da criança.



Figura 40.10 Hanseníase nodular infantil.

## ***Forma neural pura (neurítica)***

São aqueles casos em que não há lesões dermatológicas, o que pode ocorrer em qualquer faixa etária. O paciente queixa-se de sintomatologia parestésica, que evolui para hipo ou anestesia da área, progredindo para o comprometimento motor. Há espessamento neural e pode haver amiotrofias. Na maioria dos casos, o comprometimento é assimétrico e as características imunológicas e bacterioscópicas são de pacientes tuberculoides ou dimorfos (TT a BL). Em geral o acometimento é de mais do que um tronco nervoso. Os nervos ulnar, mediano e fibular são os mais comumente afetados. A diferença com o acometimento neural dos quadros reacionais é que,

nestes, em geral, o nervo estará doloroso, espontaneamente ou à palpação. A confirmação diagnóstica é realizada pela biopsia de um nervo sensitivo superficial.

## **Doença autoagressiva hansênica**

A doença autoagressiva hansênica (Azulay, 1978) caracteriza-se por um quadro de doença aguda, com febre (às vezes, é o único sintoma), astenia, emagrecimento, artralgias, eritema polimorfo e nodoso, vasculite, adenopatia generalizada, orquiepididimite, uveíte e neurite aguda. É ocasionada por um mecanismo de imunocomplexos caracterizado pela existência de diversos autoanticorpos séricos (Capítulo 62).

## **Hanseníase virchowiana visceral primitiva**

Trata-se de manifestação clínica excepcionalmente rara, sem lesões cutâneas e neuríticas, no entanto, com comprometimento virchowiano de vísceras, com exclusão do sistema nervoso central. Observa-se ainda adenopatia generalizada, simulando linfoma.

### **■ Reações hansênicas**

Os quadros reacionais da hanseníase podem ocorrer antes, durante ou após a instituição do tratamento específico. São fenômenos agudos que interrompem a evolução crônica da doença. Os 2 tipos de reações hansênicas – reação tipo 1, ou reação reversa (RR), e reação tipo 2, ou eritema nodoso hansênico – refletem o processo inflamatório imunomediado, envolvendo distintos mecanismos de hipersensibilidade. A reação tipo 1 corresponde a um súbito aumento da imunidade mediada por células, constituindo um exemplo típico da reação de hipersensibilidade tardia *in vivo*, reação tipo IV na classificação de Gell e Coombs. Corroborando esta fisiopatogenia, a reação tipo 1 tem sido observada em pacientes com AIDS, em torno do terceiro mês de iniciado o tratamento antirretroviral, na síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI [*IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrome*]). A reação tipo 2 é reconhecida como alteração da imunidade humoral, sendo um exemplo da reação por complexos imunes à hipersensibilidade tipo III (Gell e Coombs).

Vários fatores desencadeantes foram correlacionados com as reações (infecções intercorrentes, estresse, trauma físico ou psicológico, contraceptivos orais e outras substâncias, vacinas), contudo, sem comprovação por estudos clínicos controlados. Os eventos reacionais podem incidir em qualquer uma das manifestações clínicas, exceto na hanseníase indeterminada.

### **Reação tipo 1 ou reação reversa**

Na reação reversa, as lesões cutâneas preexistentes tornam-se mais eritematosas, intumescidas, edematosas e infiltradas (Figuras 40.11 a 40.13). Os limites das lesões tornam-se mais evidentes e definidos. Novas lesões com as mesmas características podem surgir. Pode ocorrer hiperestesia ou acentuação da parestesia sobre as lesões cutâneas. A ocorrência de lesões em regiões sobrepostas aos troncos nervosos atribui maior gravidade à reação hansênica pelo alto risco de

comprometimento neural. Na face, confere gravidade o acometimento de áreas perioculares pelo risco do comprometimento da musculatura orbicular, resultando em lagofalmo. Intumescimento e dor espontânea ou à palpação dos troncos nervosos caracterizam a neurite aguda, que pode acarretar deficiência sensorimotora permanente. Em alguns casos, o paciente relata apenas a perda progressiva da função neural (neurite silenciosa). A histopatologia de lesões cutâneas exibe edema intersticial e intracelular, expansão do granuloma, aumento marcante de linfócitos, das células epitelioides, das células gigantes, deposição de fibrina e redução do número de bacilos. Podem ser observadas hiperplasia epitelial e alterações mais graves, como necrose focal ou confluyente, que resultam em ulcerações.



Figura 40.11 Hanseníase dimorfa em reação tipo 1 na nona dose de PQT, MB.





Figura 40.12 Hanseníase tuberculóide reacional. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 40.13 Reação reversa. Lesões eritematoinfiltradas exuberantes. (Cortesia do Dr. David Oschilewski.)

Nos casos tuberculóides ou dimorfotuberculóides, podem ser observados 2 quadros reacionais

com características distintas, atualmente agrupados como casos de reação tipo 1: (1) que se instala agudamente com exacerbação das lesões preexistentes e/ou com surgimento de lesões novas, infiltradas, muito eritematosas e dolorosas; (2) que ocorre *ab initio*, isto é, o paciente anteriormente sem lesões abre o quadro de hanseníase com lesão única (em geral, periorifical, na face) ou lesões eritematoedematosas numerosas disseminadas pelo tronco e membros. Esses 2 quadros são conhecidos pelos hansenólogos brasileiros como hanseníase *tuberculoide reacional* e costumam ser acompanhados pela neurite. Muitas vezes, uma lesão preexistente da forma tuberculoide torna-se infiltrada e edemaciada, sendo o quadro chamado de hanseníase *tuberculoide em reação*.

A coinfeção com AIDS não modificou a história natural da hanseníase. No entanto, devido à eficácia da terapia antirretroviral, houve aumento das reações tipo 1, sendo, neste caso, considerada uma manifestação da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica.

## **Reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico**

A reação tipo 2 acomete pacientes virchowianos e dimorfo- virchowianos. Podemos observar o aparecimento de pápulas, nódulos e placas, eritematosas ou eritematovioláceas, dolorosas, na pele de aspecto normal, distribuindo-se universalmente em todo o corpo, com preferência pelas superfícies extensoras dos membros e face. Essas lesões podem evoluir ocasionalmente com necrose central (eritema nodoso necrosante). Algumas vezes, o quadro é o de eritema multiforme-símile ou de eritema multiforme propriamente dito. Simultaneamente, há sintomatologia sistêmica e manifestações extracutâneas, podendo ocorrer febre, mal-estar, hiporexia, perda de peso, neuropatia, orquiepididimite, glomerulonefrite por imunocomplexos, miosite, artralgia, artrite de grandes articulações, sinovite, dactilite, dores ósseas, iridociclite e uveíte, comprometimento da faringe, laringe e traqueia. Hepatoesplenomegalia, infartamento ganglionar generalizado, edema acrofacial ou generalizado, rinite e epistaxe podem ser observados.

O exame histopatológico revela uma reação inflamatória aguda com dilatação vascular, tumefação endotelial, exsudação serofibrinosa e neutrofílica que desorganiza os granulomas preexistentes. O denso infiltrado inflamatório neutrofílico observado na derme superficial, profunda e/ou subcutâneo pode resultar em destruição tecidual decorrente de acentuada ação enzimática. Nas reações mais intensas, há necrose tecidual, microabscessos, trombose de pequenos vasos e vasculite aguda ou subaguda de pequenas artérias e veias. Há redução local da carga bacilar com a visualização de numerosos bacilos fragmentados e granulosos. Esta histopatologia é diferente do quadro de eritema nodoso, que é uma hipodermite predominantemente septal, sem vasculite (Capítulo 32, item *Eritema nodoso hansênico*). É passível de consideração que a doença autoagressiva hansênica seja um tipo de apresentação da reação tipo II.

## **Fenômeno de Lucio**

É discutível sua inclusão como reação, visto que, em geral, é a maneira como a doença manifesta-se inicialmente. Após o início da PQT, o quadro se resolve e não há repetição, o que difere dos quadros reacionais tipos 1 e 2. O fenômeno de Lucio pode ocorrer nos pacientes de hanseníase de Lucio e em virchowianos. Pode variar de um quadro discreto, com poucas lesões, até casos que chegam ao óbito.

Clinicamente, caracteriza-se por máculas eritematopurpúricas que evoluem formando escaras castanho-escuras finas, as quais, ao se desprenderem, podem ou não deixar área cicatricial, dependendo da extensão da necrose (Figura 40.14). De configuração variável (poligonais, estelares e triangulares), acomete, em ordem decrescente, pés, pernas, mãos, antebraços, coxas e braços, e também nádegas, tronco, pavilhões auriculares e, raramente, face. As lesões podem ser dolorosas, enegrecidas (necróticas), com bordas talhadas a pique. Trata-se, fundamentalmente, de um processo trombótico-oclusivo. Caracteriza-se por trombose de pequenos vasos da derme superior e média, resultando em ulceração da epiderme; há infiltrado inflamatório perivascular composto por histiócitos espumosos, contendo numerosos bacilos, inclusive na parede dos vasos. Alguns autores encontraram vasculite leucocitoclástica na histopatologia. Pela sua natureza trombótica-oclusiva, o FL pode ser considerado uma manifestação da *síndrome do anticorpo antifosfolípido*, secundária à infecção pelo *M. leprae*



## ▪ Manifestações neurológicas

Podem ocorrer antes mesmo do aparecimento das lesões cutâneas por meio de sensações parestésicas nas extremidades, embora sejam mais frequentes as alterações progressivas de sensibilidade (térmica, dolorosa e tátil) nas lesões iniciais da doença. Em casos mais raros, a doença inicia-se por quadro sistêmico, por vezes grave, de infecção, como febre, astenia, artralgias, neurites ao lado de inúmeras manchas, placas ou nódulos eritematosos.

Os mecanismos patogênicos que levam ao dano neural não são totalmente conhecidos. O *M. leprae* invade o epineuro a partir dos vasos sanguíneos e linfáticos, alcançando o endoneuro, e então será fagocitado pelas células de Schwann (CS). Até este momento, a invasão ocorreu praticamente sem participação de mecanismos imunes. A interação entre o *M. leprae* e a CS envolve a ligação do PGL-1 ao domínio G da cadeia alfa 2 da laminina 2, localizada na lâmina basal desta célula. O PGL-1 é o principal fator responsável pela afinidade do *M. leprae* pela CS (neurotropismo). A partir deste momento, iniciam-se as reações imunoinflamatórias. As CS estão habilitadas a apresentar o antígeno às células T. Na HV, em que praticamente não há resposta imune celular específica, haverá grande proliferação bacilar e pequena lesão neural no início da doença. Ao contrário, nos pacientes HT, o dano neural é precoce, devido à resposta imune celular exacerbada. O resultado final é uma neuropatia desmielinizante.

O acometimento neurológico ocorre apenas nos nervos periféricos; as terminações nervosas sensitivas, motoras e autonômicas da pele estão comprometidas nas áreas das lesões. Os troncos nervosos também podem ser afetados. A reação inflamatória causa o espessamento dos nervos, que pode ser comprovado pela palpação. Em alguns pacientes, este pode ser doloroso nos casos agudos (neurite), e indolor nos casos em que o quadro agudo já deu lugar a um processo fibrótico. Os nervos acometidos com maior frequência são: cubital, ciático, poplíteo externo, radial, mediano, tibial posterior e auricular. A neurite hansênica é, muitas vezes, intensamente dolorosa, e é um dos maiores fatores de risco para o aparecimento de incapacidades. Em casos raros, pode haver até necrose do nervo, conhecida impropriamente como abscesso do nervo. O acometimento neurológico ocorre em qualquer das manifestações clínicas da hanseníase; contudo, não observamos distúrbios motores e tróficos na indeterminada, que constituem as alterações mais tardias da doença. Eventualmente, a sintomatologia neural pode constituir a única manifestação da doença (neural pura).

Testar a sensibilidade, portanto, é etapa essencial no diagnóstico da hanseníase e deve incluir principalmente olhos, mãos e pés. A pesquisa da sensibilidade nas lesões deve comparar a área suspeita e a área contralateral sadia. A sensibilidade térmica pode ser testada com o uso de tubos de água quente até 45°C e fria ou com o algodão seco e outro embebido em éter. A sensibilidade

dolorosa é testada com os monofilamentos (estesiômetro). A detecção precoce da diminuição da sensibilidade dolorosa é realizada pela pesquisa da sensibilidade protetora que corresponde ao filamento lilás. A sensibilidade tátil é avaliada pelo uso de uma simples mecha de algodão seco.

Em resumo, teremos: distúrbios sensitivos, motores, tróficos e distúrbios vasomotores e secretórios.

► **Distúrbios sensitivos.** Sensações parestésicas nos casos iniciais e depois hipoestesia e anestesia, sempre em disposição em faixa, e nunca segmentar, como na siringomielia. A sensibilidade que se perde primeiro é a térmica, depois a dolorosa e, finalmente, a tátil. A hiperestesia poderá ocorrer principalmente nos surtos de reação hansênica.

► **Distúrbios motores.** Estão representados por paralisias e amiotrofias. No comprometimento do nervo cubital, teremos lesão do músculo cubital anterior e da musculatura intrínseca da mão. As alterações observadas são a extensão das falanges proximais com flexão das terminais do 4<sup>+</sup> quirodáctilos (garra cubital), depressão dos espaços intermetacarpianos (amiotrofia dos interósseos) e retificação da musculatura tenar. A lesão do nervo mediano compromete o restante da musculatura intrínseca da mão; a atrofia e a depressão da eminência tenar, a lateralização do polegar e a flexão das falanges do 2<sup>+</sup> quirodáctilos. A dificuldade de oponência e a garra cubitomediana (o mediano é lesado posteriormente ao cubital) são alterações que causam a mão simiesca, que, com o agravamento da flexão das falanges terminais, passa a ser chamada de mão “em garra”. O nervo radial é, em geral, lesado *a posteriori*; é responsável pela musculatura extrínseca e pela musculatura dorsoflexora da mão. As alterações causadas são a perda da força na mão e no punho e a falta de sustentação da mão – “a mão caída”. Nos membros inferiores, a lesão do tibial posterior ocasiona a garra dos pododáctilos (dedos em martelo) e o conseqüente aparecimento de ulcerações nas áreas de pressão (mal perfurante). O ciático poplíteo externo lesado compromete a musculatura dorsoflexora do pé (pé tombante-marcha escarvante). Pela paralisia de ramos do facial, pode ocorrer o lagofalmo (paralisia do VII par craniano) e, pela lesão do V par, pode ocorrer diminuição de sensibilidade da córnea e da conjuntiva.

► **Distúrbios tróficos.** Mal perfurante plantar, panarício analgésico, reabsorção óssea dos dígitos.

► **Distúrbios vasomotores e secretórios.** Perda de pelos nas lesões, diminuição ou abolição da sudorese (anidrose) e do reflexo de vasodilatação (resposta incompleta à pilocarpina e à histamina).

Quando o acometimento neural não é diagnosticado precocemente e o seu tratamento não é realizado de maneira adequada, podem ocorrer as complicações mais temidas – incapacidades e deformidades, que também são responsáveis pelo estigma da doença (Figuras 40.15 a 40.17).



Figura 40.15 Espessamento do nervo auricular.



Figura 40.16 Hanseníase virchowiana – lagoftalmia (paralisia do VII par, nervo facial).



Figura 40.17 Hanseníase virchowiana – amiotrofia dos interósseos com garra cubital.

## **Graus de incapacidade**

Para definir incapacidade, é necessário realizar o teste de sensibilidades usando o conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein (6 monofilamentos: 0,05 g, 0,2 g, 2 g, 4 g, 10 g e 300 g) nos pontos de avaliação das mãos e pés. Na avaliação dos olhos, é usado o fio dental sem sabor. Caso não haja disponibilidade dos monofilamentos, use a ponta de uma caneta esferográfica.

- ▶ **Grau 0.** Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase.
- ▶ **Grau I.** *Olhos:* diminuição ou perda da sensibilidade. *Mãos e pés:* diminuição ou perda da sensibilidade (não sente 2 g ou toque da caneta).
- ▶ **Grau II.** *Olhos:* lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6 m. *Mãos:* lesões tróficas e/ou lesões traumáticas, garras, reabsorção, mão caída. *Pés:* lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção, pé caído, contratura do tornozelo.

Apesar de, no Brasil, a redução do grau II de incapacidade ter caído de 15,4% para 6% nos casos novos desde 1996, mais de 3 mil pessoas foram diagnosticadas com deformidade física por hanseníase desde então.

## ■ **Manifestações sistêmicas**

Nos casos de infecção de longa duração ou episódios reacionais repetidos, pode sobrevir amiloidose secundária, afetando rins, fígado, baço e adrenais. A própria infecção pode invadir tecidos e órgãos, levando a diferentes manifestações clínicas.

## **Sistema reticuloendotelial**

Pode ocorrer hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia; esta pode ocorrer mesmo na ausência de reação. O aumento dos linfonodos é doloroso e cursa com febre. A disfunção hepática com aumento de transaminases não tem correlação com a carga bacilar ou a existência de granulomas, não ocorrendo cirrose.

## **Rim**

A falência renal é uma das principais causas de óbito nos pacientes virchowianos. Lesões renais incluem glomerulonefrite por complexos imunes, abscessos piogênicos, necrose tubular aguda, pielonefrite e amiloidose secundária.

## **Medula óssea**

A invasão bacilar pode interferir na hematopoiese, ocasionando anemia.

## **Suprarrenais**

Em pacientes com eritema nodoso recidivante, pode ocorrer insuficiência suprarrenal.

## **Ossos e músculos**

As mãos e pés são particularmente acometidos por osteomielite causada por invasão óssea pelo *M. leprae*. Pode haver periostite na tíbia de pacientes jovens na forma virchowiana. É rara a ocorrência de miosite. A musculatura lisa também pode estar envolvida, como o músculo eretor do pelo, o dartos do escroto e a camada muscular dos vasos.

## **Aparelho genital**

Nos pacientes virchowianos, pode ocorrer atrofia bilateral dos testículos, resultando em esterilidade e, mais tardiamente, impotência (Figura 40.18). Nos quadros reacionais tipo 2, podem ocorrer orquite e orquiepididimite. A ginecomastia pode manifestar-se como consequência da doença.





Figura 40.18 Atrofia testicular. (Cortesia da Dra. Camila Pimenta.)

## Olhos

Pode ocorrer lesão por invasão primária do bacilo ou secundária ao comprometimento neural. A primária afeta córnea, conjuntiva, esclera, corpo ciliar e íris. A secundária pode ser por alteração sensitiva ou motora, resultando em ceratite, úlcera de córnea, lagofalmo. Nos quadros reacionais, é importante a avaliação adequada dos olhos, para evitar complicações que podem conduzir à cegueira.

## Laringe

Nos pacientes virchowianos, pode ocorrer comprometimento das cordas vocais com disfonia.

### ■ Coinfecção HIV e hanseníase

A interação entre a infecção pelo HIV/AIDS e a hanseníase não é totalmente esclarecida. Sabe-se que a incidência desta micobacteriose não está aumentada em pacientes infectados pelo HIV em países endêmicos para as 2 infecções. Em parte, isso pode ser explicado pelo longo período de incubação do *M. leprae* e pelo curso relativamente rápido da AIDS. Todas as manifestações clínicas da hanseníase podem se manifestar nestes pacientes; assim, os aspectos clínico e histopatológico da hanseníase aparentemente não são modificados pela coinfecção. Enquanto a infecção pelo HIV pode sofrer aceleração por outras micobacterioses, parece que HIV e hanseníase influenciam-se minimamente. Alguns autores descrevem maior número de reações tipo eritema nodoso e neurite nos HIV-positivos; outros relatam surgimento de reação reversa mais frequente em pacientes paucibacilares. Com o início da terapia antirretroviral, como resultado da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI [*IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrome*]), pode haver o surgimento de hanseníase, até então latente.

Nos casos diagnosticados com coinfeção HIV/hanseníase, o tratamento com PQT e o manejo da hanseníase não devem ser modificados.

## ■ **Histopatologia**

Na histopatologia, podemos observar que a resposta tissular à agressão do *M. leprae* apresenta-se, como era esperado, com aspectos inteiramente diferentes e relacionados com a existência ou a falta de imunidade. Os aspectos estruturais mais frequentes são citados a seguir.

### ***Hanseníase indeterminada***

Discretos focos de células mononucleares (linfócitos e monócitos) em torno de vasos, nervos e anexos na derme; raros bacilos isolados podem ser encontrados em 7% dos casos. Do ponto de vista histológico, é inespecífico, embora seja sugestivo quando correlacionado com a clínica, a não ser que o bacilo seja demonstrado.

### ***Hanseníase tuberculoide***

Infiltrado granulomatoso constituído de aglomerado de células epitelioides, que pode ter, na periferia, orla linfocitária e, no centro, células gigantes tipo Langhans. Esse infiltrado nodular fica restrito à derme e pode tocar a epiderme. Podem ser observadas invasão e destruição dos filetes nervosos. Em apenas 5% dos casos, podem ser encontrados raros bacilos álcool-acidorresistentes isolados. Esses granulomas são caracteristicamente alongados, pois normalmente acompanham os anexos e, por isso mesmo, são altamente sugestivos. A imuno-histoquímica, usando a proteína S-100, presente nas células de Schwann, serve para a diferenciação entre o granuloma da hanseníase e o granuloma de outras etiologias (Capítulo 27, item *Histopatologia*).

### ***Hanseníase virchowiana***

Infiltrado com tendência à difusão, afetando derme, hipoderme e órgãos internos, constituído predominantemente de células de Virchow (macrófagos com *M. leprae* e gotículas de gordura no citoplasma), plasmócitos e linfócitos. As gotículas de gordura somente são evidenciadas pelos cortes em congelação, corados pelo Sudão III ou escarlata R. Nos cortes em parafina, tais gotículas são dissolvidas pelo xilol e, por isso, as células de Virchow apresentam-se à HE como células espumosas, isto é, vacuoladas. O infiltrado virchowiano não toca a epiderme, da qual se separa por faixa de colágeno (zona de Grenz ou faixa de Unna). Bacilos e globias são encontrados em grande quantidade em 100% dos casos, ao utilizar-se rotineiramente a coloração de Wade (Figura 40.19).

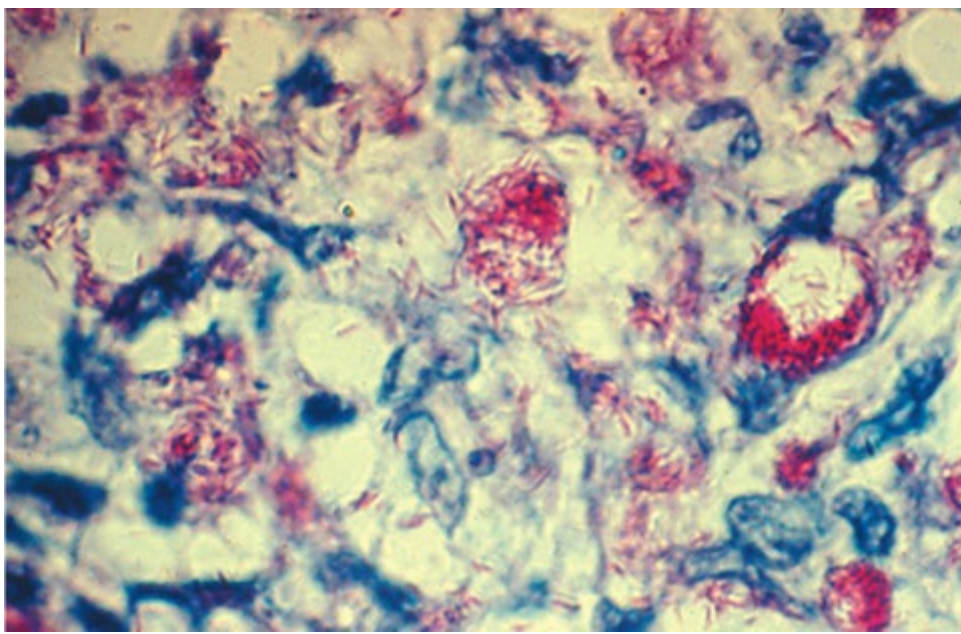


Figura 40.19 Ocorrência de numerosas globias. (Coloração pelo Ziehl-Neelsen.)

## ***Hanseníase dimorfa***

Há uma associação de aspectos de infiltração virchowiana e de granuloma tuberculoide – este, no entanto, apresenta poucas (ou nenhuma) células gigantes. Na típica lesão em “queijo suíço”, temos, na borda interna, franca estrutura tuberculoide, enquanto a estrutura é virchowiana na borda externa.

### ▪ **Diagnóstico**

Realiza-se em 2 etapas. Na primeira, é necessário fazer o diagnóstico da doença e, na segunda, o diagnóstico da forma clínica que orientará o tratamento do paciente. O diagnóstico da hanseníase é eminentemente clínico. Para a definição da manifestação clínica, além do estudo pormenorizado das lesões cutâneas e do acometimento neurológico, utiliza-se o exame de bacterioscopia, auxiliado pelo teste de Mitsuda, e a histopatologia da lesão cutânea e, por exceção, do nervo periférico.

O *diagnóstico* dos distúrbios neurológicos é realizado pela palpação dos nervos à procura de espessamento e pela pesquisa da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil. Lesão cutânea com diminuição ou ausência da sensibilidade torna possível, com muita segurança, o diagnóstico da doença, que pode ser corroborado pelos testes de histamina (ausência do eritema pseudopódico) e/ou da pilocarpina (anidrose) (Capítulo 5).

O *exame bacteriológico* deve ser feito com a linfa obtida em pelo menos 4 locais (lóbulos das orelhas e/ou cotovelos e lesões cutâneas, se houver). Os resultados devem considerar uma avaliação quantitativa (índice baciloscópico, IB) e uma qualitativa (índice morfológico, IM). O IB varia de 0 a 6 e corresponde ao número de bacilos no esfregaço. A análise qualitativa refere-se à morfologia dos bacilos, isto é, se estão íntegros (viáveis), fragmentados ou granulados (não viáveis). A inoculação na pata de camundongo demonstrou que somente os bacilos íntegros

apresentam crescimento quando inoculados (bacilos viáveis). É importante lembrar que, nos pacientes virchowianos e dimorfos, com grande número de bacilos, os macrófagos são incompetentes para efetuar a eliminação dos bacilos mortos, podendo o paciente manter-se com baciloscopia positiva (bacilos fragmentados ou granulosos) durante muito tempo após a alta (Capítulo 7).

Em 1985, a OMS havia proposto a divisão dos pacientes em pauci e multibacilares, com a finalidade de facilitar no campo a definir o esquema terapêutico. Considera-se o caso como multibacilar quando apresenta IB diferente de zero, e paucibacilar aquele em que o IB é zero.

O teste de Mitsuda, atualmente utilizado quase exclusivamente em estudos, não tem valor diagnóstico, pois é positivo em pessoas normais (80 a 90%); no entanto, em um quadro clínico suspeito de hanseníase virchowiana, a positividade do teste de Mitsuda tem certo valor, pois afasta o diagnóstico de hanseníase. A leitura da reação de Mitsuda é feita em 2 fases: em 48h (reação precoce, reação de Fernandez), traduzida por eritema e infiltração e, até mesmo, vesiculação; em 21 a 28 dias (reação tardia), há formação de um tubérculo com ou sem necrose. Na leitura, é considerada reação negativa aquela com endureção menor que 5 mm de diâmetro.

Outros elementos diagnósticos, ainda não incorporados à rotina, são os testes sorológicos (anti-PGL-1) e a reação em cadeia da polimerase (PCR – polymerase chain reaction).

A detecção de anticorpos anti-PGL-1 é feita por ELISA ou imunodifusão. Seus níveis variam conforme o espectro da doença, sendo mais altos na HV e mais baixos na HT. Neste caso, os níveis são comparáveis aos da população normal. A técnica do *ML flow* foi desenvolvida com a finalidade de detecção de anticorpos anti-PGL-1 IgM, sendo usada como teste confirmatório para diagnóstico rápido no campo e para pesquisa. Os trabalhos em populações procurando avaliar seu valor como teste preditivo de adoecimento não mostraram grande sensibilidade, embora o número de casos em contatos tenha sido 3,8 a 27 vezes maior que em não contatos, sendo questionado seu uso em programas de controle.

A reação de PCR pode aumentar a acurácia diagnóstica, principalmente nas formas neurais puras, utilizando tanto material de biopsia cutânea quanto de nervo; é muito sensível e específica, tendo como vantagem o fato de não necessitar a cultura da micobactéria. No entanto, não deve ser considerada um teste diagnóstico isolado ou preditor de adoecimento em contatos, porque sua positividade pode não representar hanseníase como doença ativa, mas apenas infecção hansênica.

## ■ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com diversas outras doenças, conforme a manifestação clínica.

### ***Hanseníase indeterminada***

Pitíriase versicolor, eczemátide, dermatite seborreica, hipocromias e acromias residuais e vitiligo.

## **Hanseníase tuberculóide**

Dermatofitose, psoríase, dermatite seborreica, lúpus eritematoso discoide, sífilis secundária e terciária, granuloma anular, granuloma multiforme, líquen plano, sarcoidose, sarcoma de Kaposi, tuberculose cutânea, cromomicose, leishmaniose, paracoccidioidomicose, esporotricose, doença de Jorge Lobo, esclerodermia e farmacodermias.

## **Hanseníase dimorfa e virchowiana**

Leishmaniose anérgica, sífilis secundária, farmacodermias, lúpus eritematoso sistêmico, xantomatose, neurofibromatose, lipomatose e linfoma.

As alterações neurológicas sensitivas e motoras devem ser diferenciadas de alcoolismo, diabetes, esclerodermia, artrite reumatoide, siringomielia, doença de Dupuytren, camptodactilia, epidermólise bolhosa, acropatia ulceromutilante de Thevenard, doença de Dejerine-Sottas, *tabes dorsalis*, síndrome de Bernhardt (meralgia parestésica), síndrome do túnel do carpo e tromboangiite obliterante (Capítulo 55, item *Mal perfurante plantar*).

### **▪ Tratamento**

O objetivo maior do tratamento é a cura do paciente, o mais precocemente possível, a fim de interromper a cadeia epidemiológica da doença e evitar, conseqüentemente, o aparecimento das incapacidades. O esquema terapêutico deverá ser o mais potente e eficaz, evitando o aparecimento de resistência microbiana, aliado à baixa ocorrência de efeitos colaterais. Ao lado do tratamento medicamentoso, deverão ser tomadas medidas para prevenção e tratamento das incapacidades.

A hanseníase foi objeto das mais diversas e empíricas tentativas terapêuticas. O primeiro tratamento efetivo foi o óleo extraído das sementes da chaulmugra. Sais e ésteres foram aperfeiçoados e usados pelas vias oral e intravenosa, e em aplicações locais, até o aparecimento da sulfona.

Faget, em 1941, experimentando uma glicosulfona sódica (Promim®), abriu o ciclo das sulfonas no tratamento da hanseníase. A sulfona-mãe, a diaminodifenil sulfona (DDS, dapsona), havia sido sintetizada por Fromm e Whitman, em 1908, mesmo ano da síntese das sulfonamidas. O uso de doses análogas das 2 substâncias fez com que efeitos indesejáveis inviabilizassem sua utilização por muitos anos. Em seguimento a Faget, vários hansenólogos, em diferentes regiões (Cochrane/Índia, Lowe/Nigéria, Floch/Guiana Francesa, Souza Lima/Brasil), confirmaram a atividade da substância em doses menores e por via oral, estabelecendo mudança no tratamento da doença, até então com base principalmente no isolamento e segregação dos pacientes. Em 1960, Shepard conseguiu a multiplicação do *M. leprae*, no coxim plantar do camundongo, podendo provar laboratorialmente a atividade da sulfona e a experimentação de novas substâncias. Atualmente, esta técnica foi substituída pela reação em cadeia pela polimerase (ver item *Sulfona*, adiante).

O aparecimento de resistência secundária com prevalência crescente fez com que, em 1976, a OMS recomendasse um esquema com 2 substâncias em lugar da monoterapia sulfônica. A substância associada à sulfona no tratamento foi a rifampicina, que apresentava alta atividade bactericida; foi empregada pelo brasileiro Opromolla pela primeira vez em 1963. A recomendação de utilização conjunta da dapsona com a rifampicina, cujo objetivo era evitar o aparecimento de resistência secundária à dapsona, não durou muito tempo, pois, em 1977, Pearson descreveu sulfonorresistência primária em 5 pacientes evidentemente virgens de tratamento. Então, em 1981, a OMS passou a recomendar o tratamento padrão com 3 substâncias; a escolhida para fazer parte do novo esquema foi a clofazimina, um corante iminofenazínico originário da anilina.

Esse esquema, chamado de poli-quimioterapia (PQT), com algumas alterações, permanece até os dias atuais. Mudanças foram sendo efetuadas na classificação e duração do tratamento. Inicialmente, os pacientes eram classificados em 2 grupos: paucibacilares (PB) e multibacilares (MB). No primeiro grupo, enquadravam-se os pacientes das formas tuberculoide e indeterminada, que, em função do pequeno número de bacilos, faziam o tratamento com 2 substâncias, durante 6 meses. Os MB seriam os pacientes das formas dimorfa e virchowiana, que deveriam utilizar 3 substâncias e manter o tratamento por 2 anos, no mínimo, ou até a negatificação baciloscópica. Essa classificação, no entanto, foi simplificada com base no exame baciloscópico, isto é, todos aqueles com baciloscopia positiva seriam classificados como MB. Contudo, dificuldades na realização e confiabilidade desse exame acabaram por introduzir recentemente nova alteração. A classificação passou a ser realizada com base no número de lesões, sendo os pacientes com 5 ou mais lesões alocados como MB. Essas modificações de caráter operacional foram estabelecidas, procurando-se atender, principalmente, a maioria dos países endêmicos, onde os pacientes são controlados por enfermeiros ou paramédicos.

Com relação à duração do tratamento, pesquisas multicêntricas realizadas pela OMS mostraram que a negatificação baciloscópica era lenta, independentemente do tempo de tratamento, estando mais relacionada com a carga bacilar inicial e com a capacidade de *clearance* dos macrófagos. Mais importante que a quantidade de bacilos (índice bacterioscópico, IB) é a qualidade dos bacilos (índice morfológico, IM), visto que, quando granuloso, esses são inviáveis, ou melhor, não crescem quando inoculados na pata de camundongo. Esses achados modificaram a duração do esquema PQT, inicialmente recomendado até a negatificação baciloscópica. Mais tarde, o tempo de tratamento tornou-se fixo para todos os pacientes MB e PB. Inicialmente, 24 doses deveriam ser administradas em um período de 2 a 3 anos para os MB e 6 doses em até 9 meses para os PB. A partir de 2002, o tratamento recomendado para os MB tem sido de 12 doses.

Em 7 de outubro de 2010, foi publicada a Portaria n<sup>o</sup> 3.125, que aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. As orientações atuais do MS estão resumidas no Quadro 40.4.

Paucibacilares	Multibacilares
<p>Seis doses supervisionadas mensais de rifampicina, em até 9 meses, mais a sulfona autoadministrada, nas seguintes doses:</p> <p><b>Adulto</b> Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p><b>Criança</b> Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada</p>	<p>Doze doses supervisionadas mensais de rifampicina, em até 18 meses, mais a sulfona e a clofazimina autoadministradas diariamente e supervisionadas mensalmente:</p> <p><b>Adulto</b> Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e uma dose diária de 100 mg autoadministrada Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50 mg autoadministrada</p> <p><b>Criança</b> Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e uma dose diária de 50 mg autoadministrada Clofazimina (CFZ): dose mensal de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg) com administração supervisionada e uma dose de 50 mg autoadministrada em dias alternados</p>
<p><b>Observação:</b> pacientes com peso inferior a 30 kg devem ter a dose ajustada</p>	
<p><i>Dose mensal</i> Rifampicina (RFM) – 10 a 20 mg/kg Dapsona (DDS) – 1,5 mg/kg Clofazimina (CFZ) – 5 mg/kg</p>	<p><i>Dose diária</i> Dapsona (DDS) – 1,5 mg/kg Clofazimina (CFZ) – 1 mg/kg</p>

1. Na dose supervisionada, o paciente toma a medicação na presença do médico ou de outro integrante da equipe de saúde. 2. O tratamento não deverá ser interrompido durante a gravidez. 3. Nos casos da associação entre tuberculose e hanseníase, a rifampicina será usada diariamente. 4. Os esquemas para tratamento da hanseníase não deverão ser modificados nos pacientes portadores do vírus HIV. RFM = rifampicina; CFZ = clofazimina; DDS = dapsona.

A recomendação aos pacientes MB que excepcionalmente não apresentarem melhora clínica, com lesões ativas ao final de 12 doses (cartelas), é de que sejam encaminhados para avaliação em serviço de referência (municipal, regional, estadual ou nacional). Isso pode ocorrer particularmente em pacientes com numerosas lesões e/ou extensas áreas de infiltração cutânea. Nesses casos, a regressão pode ser mais lenta e é provável que necessitem de mais de 12 doses de PQT-MB. No trabalho do grupo Marchoux (1992), há a sugestão da possibilidade de os pacientes altamente bacilíferos (IB igual ou maior que 4) necessitarem que o tratamento seja prolongado por até 4 anos.

### Tratamento em situações especiais

Algumas condições demandam tratamento especial, como as apresentadas a seguir.

► **Gravidez e lactação.** Não contraindica a PQT. Em gestantes, MB ou PB, com intolerância à dapsona, o esquema terapêutico recomendado é a associação da rifampicina com a clofazimina, pelo risco para o feto das substâncias alternativas (ofloxacino ou minociclina).

- ▶ **Mulheres em idade reprodutiva.** Devem ter cautela, porque a rifampicina diminui a ação dos anticoncepcionais orais.
- ▶ **Hanseníase neural pura.** Deve ser tratada de acordo com a classificação do caso MB ou PB, com orientação para retornar ao atendimento médico caso ocorra o surgimento de lesões cutâneas.

## **Novos fármacos, novos esquemas**

Três grupos de fármacos apresentam ação contra o *M. leprae*: quinolonas (ofloxacino, perfloxacino, esparfloxacino), macrolídeos (claritromicina) e tetraciclina (minociclina). Todas essas substâncias apresentam atividade bactericida próxima à da rifampicina e boa tolerabilidade. Ofloxacino e minociclina já são sugestões como esquemas alternativos em casos de resistência ou intolerância à rifampicina ou à sulfona. Regimes alternativos contendo esses agentes ou adicionando-os à PQT testam a possibilidade de diminuição ainda maior do tempo de tratamento, embora em estudo duplo-cego da OMS, concluído com *follow-up* prolongado, comparando o uso de ofloxacino 400 mg/dia e rifampicina 600 mg/dia, durante 1 mês apenas, ou adicionadas ao primeiro mês da PQT, não tenham se mostrado superiores aos regimes de PQT usados.

Foram testados também esquemas que preconizam dose única para pacientes PB com apenas uma lesão como, por exemplo, o esquema ROM (rifampicina 600 mg, ofloxacino 400 mg e minociclina 100 mg), abandonado por resultados discordantes sobre sua eficácia e pela dificuldade na seleção dos pacientes. Outro esquema de dose única, utilizando rifapentina, moxifloxacino e minociclina (RMM), mostrou-se, *in vitro*, mais bactericida que o esquema ROM, sendo testado em pacientes virchowianos. Além desses, a OMS faz estudo duplo-cego, com *follow-up* prolongado, comparando o uso de ofloxacino 400 mg/dia e rifampicina 600 mg/dia, durante 1 mês, com o regime PQT convencional.

Na portaria do Ministério da Saúde n<sup>o</sup> 3.125, de 7 de outubro de 2010, que aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase, constam *esquemas terapêuticos alternativos* que serão disponibilizados nos serviços de referência nos diferentes níveis (municipais, regionais, estaduais ou nacionais). São eles:

- no caso de intolerância à dapsona (Quadro 40.5)

<b>Quadro 40.5</b>	
Intolerância à dapsona.	
<b>Paucibacilares</b>	<b>Multibacilares</b>
Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada + clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada + clofazimina (CFZ): dose diária de 50 mg autoadministrada Duração: 6 doses	Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada + clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada + ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada + clofazimina (CFZ): dose diária de 50 mg, autoadministrada <b>ou</b> minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada Duração: 12 doses



no caso de intolerância à rifampicina (RFM) (Quadro 40.6)

Quadro 40.6		Intolerância à rifampicina.	
Paucibacilares		Multibacilares	
<p>Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p>+ ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada <b>ou</b> minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p><i>Duração:</i> 6 doses</p>		<p>Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p>+ clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada</p> <p>+ clofazimina (CFZ): dose diária de 50 mg, autoadministrada</p> <p>+ ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada <b>ou</b> minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p><i>Duração:</i> 24 doses</p>	

Fonte: Portaria do Ministério da Saúde nº 3.125, de 7 de outubro de 2010.

no caso de intolerância à clofazimina (Quadro 40.7)

Quadro 40.7		Intolerância à clofazimina.	
Paucibacilares		Multibacilares	
<p>Não previsto</p>		<p>Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada</p> <p>+ dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada (28 dias)</p> <p>+ ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada <b>ou</b> minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p>	

Fonte: Portaria do Ministério da Saúde nº 3.125, de 7 de outubro de 2010.

no caso de intolerância à rifampicina (RFM) e à dapsona (DDS) (Quadro 40.8).

Quadro 40.8		Intolerância à rifampicina e à dapsona.	
Paucibacilares		Multibacilares	
<p>Clofazimina (CFZ): dose mensal supervisionada 300 mg, e dose diária de 50 mg autoadministrada</p> <p>+ ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada <b>ou</b> minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p><i>Duração:</i> 6 doses</p>		<p><i>Nos 6 primeiros meses:</i></p> <p>clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50 mg, autoadministrada</p> <p>+ ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg, autoadministrada</p> <p>+ minociclina (MNC): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p><i>Nos 18 meses subsequentes:</i></p> <p>clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada</p> <p>+ ofloxacino (OFX): dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada <b>ou</b> clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada</p> <p>+ minociclina (MNC): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p> <p><i>Duração:</i> 24 doses em até 36 meses</p>	

## **Tratamento dos estados reacionais**

Nas *reações do tipo 1*, a substância de escolha é a prednisona ou prednisolona, na dose 1 a 1,5 mg/kg/dia. A retirada deverá ser gradual, após o desaparecimento dos sinais inflamatórios. Atenção especial aos pacientes hipertensos, diabéticos e com queixas gástricas. O tratamento profilático da estrogiloidíase deverá ser realizado. Também deve ser incluído o tratamento de prevenção da osteoporose. No caso do paciente já estar em tratamento, a PQT é mantida.

Nos casos de *reações tipo 2*, a substância de escolha é a talidomida, exceto em mulheres em idade fértil. A dose é de 100 a 400 mg/dia conforme a gravidade. No caso de reações oculares graves, orquite, eritema nodoso necrótico ou acometimento de troncos nervosos, mãos e pés reacionais, fenômeno de Lucio e nefrite, devemos associar o corticoide à talidomida.

Ainda como fármacos de segunda linha, poderão ser usadas a clofazimina na dose de 300 mg/dia ou a pentoxifilina na dose de 400 mg/dia.

Em alguns casos não responsivos, podem ser empregados outros esquemas, como a pulsoterapia com metilprednisolona ou a ciclosporina. Tem havido relato do uso dos imunobiológicos anti-TNF em casos de reação do tipo II, sem resposta às terapias habituais; contudo, níveis de TNF aumentado são encontrados em pacientes tuberculoides, e já foram descritos casos de hanseníase e de reações tipo I em pacientes em uso das substâncias anti-TNF.

Nas reações acompanhadas de neurite ou quando esta é o principal componente do quadro, em determinadas situações, a liberação cirúrgica imediata do tronco nervoso melhora o processo de neurite. Para efeitos de tratamento, é importante também identificar aqueles casos em que a neurite aguda deu lugar à dor de caráter neuropático, utilizando-se carbamazepina ou amitriptilina em seu manejo (consulte a Portaria do Ministério da Saúde n° 3.125, de 7 de outubro de 2010).

## **Efeitos colaterais**

A incidência de efeitos colaterais nos esquemas utilizados é baixa, sendo os mais comuns citados a seguir.

- ▶ **Rifampicina.** Hepatite, síndrome pseudogripal (pelo uso intermitente da substância na segunda ou quarta dose supervisionada), trombocitopenia, *rash* cutâneo, choque e insuficiência renal.
- ▶ **Dapsona.** Gastrite, acrocianose, anemia hemolítica, metemoglobinemia, fotodermatite, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, eritrodermia, síndrome sulfona (após a quarta semana de tratamento) e neuropatia motora periférica.
- ▶ **Clofazimina.** Pigmentação da pele e mucosas, ressecamento da pele que pode evoluir para icctiose, dor abdominal e diminuição da peristalse.
- ▶ **Talidomida.** Teratogenicidade, constipação intestinal, trombose, neuropatia sensitiva, edema unilateral e sonolência (Capítulo 86).

## ▪ Recidiva

O surgimento de lesões cutâneas após a alta da PQT suscita o problema do diagnóstico diferencial entre recidiva e reação. Os casos de recidiva em pacientes regularmente tratados são raros em pacientes que completaram o tratamento PQT. Em geral, ocorrem 5 anos após a alta. O diagnóstico diferencial é realizado com base em critérios clínicos e laboratoriais como a baciloscopia nos MB (Quadro 40.9). A prova terapêutica, isto é, a falta de resposta ao tratamento da reação, reforça a possibilidade da recidiva.

**Quadro 40.9**

Diferenças entre reação reversa e recidiva.

Característica	Reação reversa	Recidiva
Intervalo de tempo	Ocorre, geralmente, durante a quimioterapia ou dentro de 6 meses após completado o tratamento	Ocorre, normalmente, muito depois do término da quimioterapia, em geral depois de um intervalo de 1 ano
Aparecimento	Súbito e inesperado	Lento e insidioso
Distúrbios sistêmicos	Podem vir acompanhados de febre e mal-estar	Geralmente, não vêm acompanhados de febre e mal-estar
Lesões antigas	Algumas ou todas se tornam eritematosas, brilhantes e consideravelmente inchadas, com infiltração	Algumas podem apresentar bordas eritematosas
Lesões novas	Em geral, várias	Poucas, por exemplo, hansenomas, placas etc.
Ulceração	Muitas vezes, as lesões se agravam e ficam ulceradas	Raramente há ulceração
Regressão	Com descamação	Não há descamação
Envolvimento dos nervos	Muitos nervos podem estar envolvidos rapidamente, ocorrendo dor, alteração da sensibilidade e perturbações motoras	Pode ocorrer em um único nervo; perturbações motoras ocorrem muito lentamente
Resposta a esteroides	Excelente	Não pronunciada

Adaptado do *Manual para o Controle da Lepra*, OMS, 2ª ed. 1989.

O MS recomenda como critérios clínicos da recidiva nos pacientes PB: dor no trajeto de nervos, novas áreas com alterações de sensibilidade, lesões novas e/ou exacerbação de lesões anteriores que não respondem ao tratamento com corticosteroide, por pelo menos 90 dias. Nos pacientes MB: lesões cutâneas e/ou exacerbação de lesões antigas, novas alterações neurológicas que não respondem ao tratamento com talidomida e/ou corticosteroide nas doses e prazos recomendados, aumento do índice baciloscópico com relação ao índice da alta ou baciloscopia positiva naqueles previamente negativos. (MS/SVS/2009)

Com relação às situações que podem ocasionar as recidivas, teríamos os tratamentos irregulares, a persistência bacilar (quando bacilos entram em estado de latência não são afetados pelas substâncias), os casos de resistência bacilar e a reinfecção.

O diagnóstico da resistência é realizado a partir da extração do DNA do *M. leprae* do material de biopsia ou até mesmo de raspado dérmico, sua amplificação e sequenciamento das regiões-alvo dos fármacos empregados, quando é possível demonstrar mutações nos genes-alvo para

rifampicina (rpoB), para DDS (folP) e para ofloxacino (gyrA e gyrB).

A possibilidade de reinfecção não deve ser esquecida, já que o déficit imunológico específico para o bacilo se mantém ao longo da vida do indivíduo.

Exceto nos casos de resistência, quando deverá haver substituição das substâncias, a PQT deverá ser reiniciada nas outras situações.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

A hanseníase é doença eminentemente crônica e de prognóstico bom com relação à vida; no entanto, apresenta grande potencial incapacitante (mão em garra, mal perfurante plantar, cegueira, dentre outros). O risco de incapacidade está relacionado com episódios reacionais, cujos diagnóstico e tratamento deverão ser os mais precoces possíveis e, se for o caso, acompanhados de medidas fisioterápicas.

## ▪ **Profilaxia e controle**

O diagnóstico e o tratamento precoces são de capital importância para o controle da endemia. A busca ativa dos contatos de pacientes de hanseníase, os exames dermatológicos por demanda espontânea e de grupos específicos e a informação dos sinais e sintomas da hanseníase para a população são atividades que fazem parte da estratégia para o controle da endemia. A hanseníase é uma doença de notificação compulsória.

A grande dificuldade para a elaboração de vacinas com o próprio *M. leprae* se deve ao fato de que ele não é cultivado.

O uso do BCG oral como profilático foi proposto por Azulay como arma no controle da hanseníase (Havana, 1948). A maioria dos autores reconhece a ação protetora do BCG, apesar de percentuais diferentes de cobertura. Vacinas que associam o BCG ao *M. leprae* e a outras micobactérias (*M. vaccae*, ICRC) foram e continuam sendo testadas na tentativa de melhorar a imunidade celular e evitar o aparecimento de novos casos. No Brasil, estudos realizados verificaram que o efeito protetor da BCG varia entre 20 e 80%, sendo a maior proteção para os tipos multibacilares. O MS (2002) recomenda a aplicação de 2 doses da vacina BCG intradérmica, com intervalo de 6 meses nos contatos intradomiciliares, independentemente de o caso-índice ser PB ou MB. Caso o contactante já tenha cicatriz de BCG, deve-se aplicar apenas uma dose.

A erradicação definitiva da doença passa pela melhoria das condições de vida das populações das áreas endêmicas, assim como ocorreu com a Noruega e outros países da Europa onde a hanseníase começou a declinar antes do aparecimento da sulfona, para a qual dedicamos o detalhamento a seguir.

## ▶ **Sulfona**

A 4,9-diaminodifenil sulfona, também conhecida como dapsona, ou DDS, é medicamento amplamente utilizado em dermatologia, sendo indicada desde 1943 no tratamento da hanseníase. Tem ação bacteriostática por inibir a conversão do PABA em ácido fólico e, conseqüentemente, a formação do DNA e RNA. Nas doenças inflamatórias, parece atuar inibindo a ativação da via alternada do complemento, tendo efeito supressor no processo inflamatório inespecífico, na reação de Arthus, na quimiotaxia de neutrófilos, e parece inibir a atividade lisossomal e o sistema citotóxico mediado pela mieloperoxidase – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – haloide dos polimorfonucleares.

A absorção é lenta e ocorre no tubo digestivo (60 a 80% da substância ingerida). A concentração plasmática máxima ocorre 3 a 5 h após a ingestão, e a meia-vida na circulação é longa (20 a 50 h); no entanto, sua permanência no organismo é ainda maior devido ao ciclo êntero-hepático do fármaco. No fígado, sofre acetilação e hidroxilação de um dos grupamentos amino, formando amino-hidrolaminodifenil sulfona, composto responsável pela metemoglobinemia, pela hemólise e pela formação dos corpúsculos de Heinz, ou seja, pelos efeitos farmacológicos colaterais esperados. A excreção é feita pelas vias urinárias (70 a 80%).

## ▪ **Efeitos colaterais**

Hemólise, em grau variável, é esperada e ocorre, em geral, com doses maiores (200 a 300 mg/dia), ou com qualquer dose naqueles com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (mais frequente em negros). Quando muito intensa, pode resultar em necrose tubular aguda. A metemoglobinemia ocorre à custa da oxidação do ferro do estado ferroso para o estado férrico. É relacionada com a dose e a concentração sérica do fármaco, e pode causar hipoxia tissular. Outras manifestações cutâneas ocorrem com certa frequência e incluem eritema fixo, polimorfo ou nodoso, fotossensibilidade e eritrodermia esfoliativa. No rim, podem ocorrer necrose papilar e síndrome nefrótica. A colestase hepática não parece ser dose-dependente. Neuropatia motora, manifestada por parestesia e fraqueza, é bastante conhecida. Leucopenia, agranulocitose, psicose, cefaleia, náuseas e irritação gástrica podem ocorrer.

## ▪ **Síndrome sulfônica**

É uma reação de hipersensibilidade observada entre 4 e 6 semanas do início do tratamento, caracterizando-se por combinações de lesões dermatológicas variadas, astenia, febre, mal-estar, linfadenopatia, leucopenia ou leucocitose com eosinofilia, anemia hemolítica, esplenomegalia e hepatite; pode evoluir para insuficiência renal aguda e óbito (15%), sobretudo por insuficiência hepática; ocorre nos pacientes que apresentam acetilação lenta. Parece que a sua incidência aumentou com a multidrogaoterapia, e teria como explicação a metabolização também da rifampicina por determinadas enzimas do CYP-450. O tratamento é realizado nos 3 primeiros dias com corticoterapia intravenosa na dose equivalente de 1 a 2 mg/kg de prednisona e, posteriormente, por via oral. O conceito atual é que se trata de um exemplo de DRESS (Capítulo 18).

## ▪ Sulfonorresistência

O uso de DDS no tratamento de várias doenças é apontado por alguns como uma das causas do desenvolvimento de sulfonorresistência na hanseníase. Inicialmente empregada como monoterapia.

Há 2 tipos de sulfonorresistência: *primária*, observada em pacientes que nunca foram tratados e que se infectaram com cepas de *M. leprae* já substância-resistentes; *secundária*, que resulta de tratamento irregular, intermitente, dosagem insuficiente, ou consequência à mutação do próprio bacilo. O paciente inicialmente melhora, no entanto, apesar do tratamento correto, apresenta recaída. Devemos suspeitar de resistência quando pacientes virchowianos ou dimorfos apresentam lesões em áreas habitualmente poupadas, tais como regiões inguinocrural, antecubital, axilar, oco poplíteo, couro cabeludo, extensão da coluna vertebral, dorso do pescoço e globos oculares; também naqueles que reativam com lesões tipo histoide.

A inoculação do *M. leprae* no coxim plantar do camundongo, técnica desenvolvida por Shepard, que viabiliza a multiplicação dos bacilos, possibilitou pela primeira vez comprovar a resistência. Os camundongos inoculados são submetidos a dietas com concentrações diferentes de dapsona e, posteriormente, são sacrificados. Se a multiplicação ocorrer em animais com 0,0001% de dapsona na dieta, mas não com 0,001 ou 0,01%, ocorre resistência parcial; nos casos em que houver multiplicação de bacilos com dietas com 0,0001 a 0,001% de dapsona, mas não com 0,01%, a resistência é intermediária. Por fim, quando houver multiplicação nas 3 concentrações da substância, cepas são totalmente resistentes.

Atualmente, esta técnica tem valor apenas histórico por estar completamente ultrapassada pelo método da reação em cadeia da polimerase (PCR).

## ▪ Outras indicações

Há indicação na quimioterapia ou quimioprofilaxia de malária causada pela *P. falciparum*. É de uso consagrado no tratamento da dermatite herpetiforme, bem como no eritema *elevatum diutinum* devido aos excelentes resultados. É empregada na pustulose subcórnea, na síndrome de Sweet, na psoríase vulgar ou pustulosa; no tratamento das buloses, por ter efeito poupador de corticoide, em especial no penfigoide bolhoso, quando, na histologia, predominarem polimorfonucleares sobre eosinófilos, no pênfigo foliáceo e no penfigoide cicatricial. Outras condições são: artrite reumatoide, doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico bolhoso, actinomicetoma, pioderma gangrenoso, policondrite recorrente, granuloma facial e certas vasculites leucocitoclásticas.

Antes de iniciarmos o tratamento, devemos solicitar hemograma completo e testes de função hepática e renal e, se possível, glicose-6-fosfato desidrogenase. Fazer o mesmo 2 a 3 semanas após iniciado o tratamento. Na hanseníase, inicia-se em adultos o tratamento com 100 mg/dia; nas doenças inflamatórias, recomendamos iniciar com dose de 50 mg/dia a fim de evitar, possivelmente, reações que poderiam ser mais graves caso a dose fosse plena. A apresentação é em comprimidos de 50 e 100 mg.

# ▶ Tuberculose cutânea

*Celso Tavares Sodré, Karin Krause, Larissa Hanauer e Rubem D. Azulay*

## ▪ Conceito

Entidade nosológica cutânea com apresentações clinicoevolutivas distintas decorrentes da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e, ocasionalmente, pelos *M. bovis* e *Bacillus de Calmette-Guérin*. Essas diferenças decorrem de vários fatores, dentre os quais destacaremos o estado de hipersensibilidade específica mediada por células, o grau de virulência da amostra, a via de penetração do germe, as condições socioeconômicas e ambientais.

## ▪ Epidemiologia

Os quadros de tuberculose cutânea (TbC) são relativamente raros, correspondendo a aproximadamente 2,1% dos casos de tuberculose em geral, cuja prevalência é de cerca de 20 milhões em todo o mundo; tem maior incidência entre populações com baixo nível socioeconômico. Com o advento da AIDS, tem havido grande aumento do número de casos. Possíveis explicações para este fato são: (1) processo de reativação de tuberculose latente em imunocomprometidos; (2) imunodepressão por diversas causas, facilitando a infecção por cepas menos virulentas, a destacar o uso cada vez mais frequente de medicamentos como citostáticos, corticoides, agentes biológicos etc.; (3) melhores técnicas diagnósticas (PCR); e (4) aumento no número de bacilos que apresentam resistência – em geral, secundária, ou seja, decorrente de tratamentos/acompanhamentos inadequados. Ocorrem, no entanto, variações regionais quanto à manifestação clínica; assim, o lúpus vulgar é comum na Escandinávia e raro no Brasil; a tuberculose cútis coliquativa (escrofuloderma) é a forma cutânea mais comum no país. Com relação à idade, chamamos a atenção para o fato de que, no adulto, são mais frequentes as tuberculoses verrucosas, a cútis coliquativa e as tuberculídes; enquanto, na criança, são mais frequentes o complexo primário, a tuberculose miliar disseminada e o *lichen scrofulosorum*. Com relação ao sexo, destacamos incidência maior da tuberculose endurativa de Bazin no sexo feminino, e o lúpus vulgar em uma proporção bem menor (2:1).

## ▪ Etiopatogenia

A TbC pode ser causada pelos *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* ou *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) – bacilo de *M. bovis* vivo atenuado utilizado na imunização. O *M. tuberculosis* é um bacilo delgado, não móvel, aeróbio, filamentoso, não esporulante. Apresenta em sua constituição um envelope lipídico que confere resistência à degradação pós-fagocitose, sendo responsável também pela retenção de corantes básicos (carbolfucsina) após tratamento com ácido sulfúrico a 20% e álcool absoluto, ou ácido clorídrico a 3% em álcool e coloração pelo Ziehl-Neelsen – Bacilo Álcool-Acidorresistente (BAAR).

Ao ser inoculado em animal virgem, produz um cancro de inoculação, seguido de linfadenopatia

regional; contudo, a micobactéria na pele não leva necessariamente à doença clínica, ou seja, a infecção por *M. tuberculosis* não é sinônimo de tuberculose. A progressão ou não da doença, bem como a determinação das manifestações clinicopatológicas, vai depender de inúmeros fatores, dentre os quais a maneira de entrada na pele, a virulência da cepa, o número de germes inoculados, o estado imunitário com relação ao *Mycobacterium*, a via de inoculação e a região anatômica.

Quanto ao estado imunoalérgico, o paciente pode ser não imunizado, imunizado por BCG, imunizado por infecção/doença prévia ou imunodeprimido. No período de 2 e 10 semanas após a inoculação de qualquer origem, o indivíduo adquire uma hipersensibilidade celular específica (linfócitos T) revelada pelo teste intradérmico da tuberculina ou do PPD (*purified protein derivate of tuberculin*). Concomitantemente a essa hipersensibilidade, pode surgir certo grau de imunidade; embora, na maioria das vezes, possam ocorrer juntos, os 2 fenômenos (hipersensibilidade celular e imunidade) são independentes. Quando se trata da segunda inoculação, o aparecimento da lesão no ponto da inoculação ocorre em 48 h, e caracteriza-se por lesão tubronecrótica. O complexo primário tuberculoso cutâneo é raro; em condições normais, a regra é o complexo primário tuberculoso se fazer, por via respiratória, nos pulmões.

## ▪ Classificação

A tuberculose cutânea pode ser classificada como primária (caso o paciente nunca tenha tido contato anterior com o bacilo) ou secundária (em paciente previamente sensibilizado). A infecção pode ocorrer pela via exógena, isto é, a inoculação cutânea processa-se diretamente na pele (cancro tuberculoso, tuberculose verrucosa e, raramente, lúpus vulgar) ou por via endógena, cujo comprometimento cutâneo ocorre secundariamente por autoinoculação, por contiguidade ou pela via hematogênica a partir de um foco de tuberculose a distância (escrofuloderma, lúpus vulgar, tuberculose orificial, tuberculose miliar).

Conforme o estado de hipersensibilidade específica e, até certo ponto, o grau de imunidade do indivíduo, é possível limitar os processos patológicos cutâneos a 2 grandes grupos: as *tuberculosas* e as *tubercúlides*. Nem sempre é possível identificar com clareza as distinções entre tuberculose e tubercúlide (Quadros 40.10 a 40.12). As tubercúlides podem ser consideradas uma reação de hipersensibilidade ao *M. tuberculosis* secundária a um foco de tuberculose não necessariamente identificado. O PPD é, em geral, fortemente positivo e há resposta ao tratamento antituberculoso, apesar de a cultura e as colorações especiais serem negativas para micobactéria. Histopatologicamente, todas as tubercúlides exibem graus variáveis de processo granulomatoso e comprometimento vascular em diferentes níveis da pele (epiderme, derme e hipoderme). Os determinantes desta classificação são a demonstração da existência do bacilo, feita por meio da cultura, de técnicas de coloração e da PCR.



## Tuberculoses

### Fonte exógena

Cancro tuberculoso ou complexo primário tuberculoso

Tuberculose verrucosa

Lúpus vulgar (alguns casos)

### Fonte endógena

Escrofuloderma (tuberculose coliquativa)

Tuberculose orificial (ulcerosa)

Lúpus vulgar (maioria dos casos)

Tuberculose miliar

Tuberculose gomosa (abscesso tuberculoso metastático)

## Tuberculídes

Tuberculíde papulonecrótica (“facultativa”)

Eritema indurado de Bazin (“facultativa”)

*Lichen scrofulosorum*

Tuberculíde nodular

Tuberculíde flebítica nodular

## BCG e complicações relacionadas

### Quadro 40.11

### Manifestações clínicas de tuberculose.

	Via de inoculação	Epidemiologia	Localização	Clínica	Grau de imunidade	PPD
Complexo primário tuberculoso	Exógena	Crianças	Face, extremidades e genitália	Cancro de inoculação acompanhado de adenopatia regional, que pode fistulizar. Pode evoluir com cicatriz ou para a forma verrucosa	Sem imunidade	Positivo em 3 a 6 semanas
Tuberculose verrucosa	Exógena	Adultos, anatomistas e açougueiros	Mãos	Lesão indolente, inicialmente papulotuberosa com posterior vegetação que evolui com cicatrização central. Não há adenopatia	Imunocompetente	Forte reator
Escrofuloderma	Endógena	Tipo mais frequente no Brasil	Pescoço, região inguinocrural, epidídimo por contiguidade, levando à formação de bridas cicatriciais	Formação de gomas que fistulizam a partir do foco de TB adjacente	Imunidade moderada	Em geral +
Lúpus vulgar	Endógena ou exógena	Mais frequente na Escandinávia (vulgar)	Face	Pápula ou placas mal definidas, eritematoacastanhadas, de consistência gelatinosa, de bordas irregulares e bem delimitadas, superfície lisa ou levemente	Imunidade moderada	Forte reator

				descamativa. Cicatrizes atróficas são proeminentes, podendo surgir novas lesões sobre elas ou na periferia		
Tuberculose orificial	Endógena	Geralmente em imunodeprimidos	Regiões orificiais ou periorificiais	Úlcera rasa, irregular, muito dolorosa, associada à existência de edema perilesional	Imunodeprimido	– ou ++
Tuberculose cutânea miliar aguda	Endógena	Imunodeprimidos e crianças	Tronco e membros	Lesão exantemática, eritematopurpúrica, pequenas máculas, pápulas ou púrpura; algumas vezes vesiculares ou pustulosas	Imunodeprimido	–

**Quadro 40.12**

Tubercúlides.

	Via de inoculação	Epidemiologia	Localização	Clínica	Grau de imunidade	PPD
Tuberculíde papulonecrótica	Endógena	Crianças e adultos jovens	Face extensora de membros, dorso das mãos e dos pés	Pápulas necróticas simétricas, evoluindo em surtos com formação de cicatrizes deprimidas	Imunocompetente	+
Eritema indurado de Bazin	Endógena	Mulheres	Panturrilhas	Nódulos e placas eritematovioláceos, crônicos e recorrentes, ulcerados, simétricos e indolores	Imunocompetente	+++
<i>Lichen scrofulosorum</i>	Endógena	Criança	Tronco	Pápulas eritematoacastanhadas perifoliculares, agrupadas com crosta ou encimadas por pústula	Imunocompetente	+
Tuberculíde nodular	Endógena	Criança e em HIV+	Membros inferiores	Nódulos eritematovioláceos, não ulcerados	Imunocompetente ou imunodeprimido	+ ou –
Tuberculíde febril	Endógena	Evento raro	Membros inferiores	Nódulos subcutâneos ao longo de veias	Imunocompetente	+

Com os novos conhecimentos sobre o mecanismo fisiopatológico da doença e o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico, incluindo PCR, tornaram-se necessárias mudanças na classificação. Por exemplo, as tubercúlides podem ser encaradas como resultantes de hipersensibilidade a fragmentos antigênicos do bacilo (tubercúlides verdadeiras); no entanto, eventualmente, podem representar tuberculose propriamente dita. Poderiam ser consideradas tubercúlides “facultativas” aquelas em que o DNA da micobactéria é ocasionalmente encontrado pela PCR. É provável que, à medida que houver avanço tecnológico nas modalidades de

identificação do bacilo, muitos casos atualmente considerados tuberculoides sejam reclassificados como tuberculose.

## ■ Clínica

### ***Cancro tuberculoso ou complexo primário tuberculoso***

É raro, sendo mais frequente em crianças; em adolescentes, tem ocorrido relacionado com a prática de tatuagens e *piercings*. Caracteriza-se pelo aparecimento de úlcera indolor, rasa, de fundo granuloso, coberta por crosta espessa, com bordas subminadas eritematoazuladas no local da inoculação, 2 a 4 semanas após o contato primário, no indivíduo não previamente sensibilizado. Se acompanhado de adenopatia regional, é denominado complexo primário tuberculoso, representando o equivalente ao complexo primário pulmonar. A adenopatia poderá ou não fistulizar. As localizações mais usuais são: face, extremidades e genitália. Em cerca de 10% dos casos, é acompanhado de eritema nodoso. A regressão pode ser espontânea com formação de cicatrizes em 4 a 7 semanas ou há a possibilidade de desenvolvimento de lesão de lúpus vulgar ou de tuberculose verrucosa. O PPD se torna positivo em 3 a 6 semanas. O diagnóstico diferencial é feito com esporotricose, micobacteriose atípica, doença da arranhadura do gato, sífilis, escrofuloderma e leishmaniose. O diagnóstico pode ser realizado pela demonstração do BAAR na histopatologia e confirmado pelo crescimento em cultura.

### ***Tuberculose verrucosa***

Também denominada tubérculo dos anatomistas, ou verruga necrogênica, é indolente e caracterizada por lesão, inicialmente papulotuberosa, que vegeta com aspecto verrucoso e seco; há tendência à evolução centrífuga, de modo serpiginoso, com áreas de amolecimento e exsudação purulenta, progredindo com cicatrização central. Não há adenopatia. A lesão pode persistir por vários anos, e pode regredir espontaneamente sem tratamento, deixando cicatrizes atróficas. Sua localização mais frequente é nas mãos e decorre de inoculação exógena em paciente previamente sensibilizado. A contaminação ocorre por inoculação de bacilos oriundos de paciente com tuberculose pulmonar. Os meios em que isso ocorre variam: dentista manuseando paciente tuberculoso, açougueiros manipulando carnes contaminadas ou paciente que tenha contato direto com escarro contaminado. É um dos modos mais comuns de apresentação em países asiáticos. Pode ainda ocorrer por autoinoculação em doente com tuberculose ativa. Participa do grupamento PLECT (Capítulo 45, item *Esporotricose*), fazendo ainda diagnóstico diferencial com verruga vulgar, carcinoma verrucoso, ceratoacantoma centrífugo, bromoderma e iododerma, piodermite vegetante e líquen plano hipertrófico.

### ***Escrofuloderma ou tuberculose coliquativa***

É a forma mais frequente no Brasil. Caracteriza-se por abscessos frios que evoluem com fistulização, ulceração e aparecimento de bridas cicatriciais (goma). É sempre endógena; em

geral, é secundária a uma tuberculose ganglionar ou óssea (por contiguidade); no entanto, ocasionalmente, pode ser decorrente de disseminação hematogênica. Localizações frequentes são pescoço, região inguinocrural, epidídimo e, eventualmente, conjuntiva e boca (Figuras 40.20 e 40.21). Embora possa regredir espontaneamente, deixando cicatriz, geralmente persiste por anos. Faz diagnóstico diferencial com paracoccidioidomicose, sífilis terciária (goma), micetoma, esporotricose e hidradenite.



Figura 40.20 Escrofuloderma.



Figura 40.21 Escrofuloderma. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

## ***Tuberculose orificial ou ulcerosa***

É uma manifestação clínica rara, caracterizada pelo surgimento de lesão papulonodular eritematoamarelada que rapidamente evolui para formação de úlcera rasa, irregular, muito dolorosa, com fundo granuloso, ocorrência de pseudomembrana amarelada e friável, além de edema perilesional; eventualmente, as lesões são múltiplas (Figura 40.22). Acomete regiões orificiais ou periorificiais (boca, ânus, vulva e uretra), decorrente de autoinoculação em portadores de tuberculose grave da área correspondente (tratos gastrintestinal e urogenital e fossas nasais). Na boca, o local mais frequentemente acometido é a língua, seguido dos palatos mole e duro. Os pacientes geralmente apresentam algum grau de imunodepressão. Na histopatologia, numerosos bacilos costumam ser encontrados.



Figura 40.22 Tuberculose ulcerosa ou original – paciente HIV+ com tuberculose intestinal. (Cortesia da Dra. Marilza Ferreira da Silva.)

### ***Lúpus vulgar ou tuberculose luposa***

A designação vulgar se aplica aos países escandinavos, onde é frequente; dentre nós, é infrequente (não vulgar). É tipo de tuberculose cutânea frequente na Índia (39 a 43%) e em Hong-Kong (22%). Caracteriza-se por lesão tuberosa, em placa, que pode ulcerar, com evolução lenta e progressiva, localizada frequentemente na face, podendo invadir mucosas (Figuras 40.23 e 40.24). Pode apresentar apresentações distintas, classificadas como:

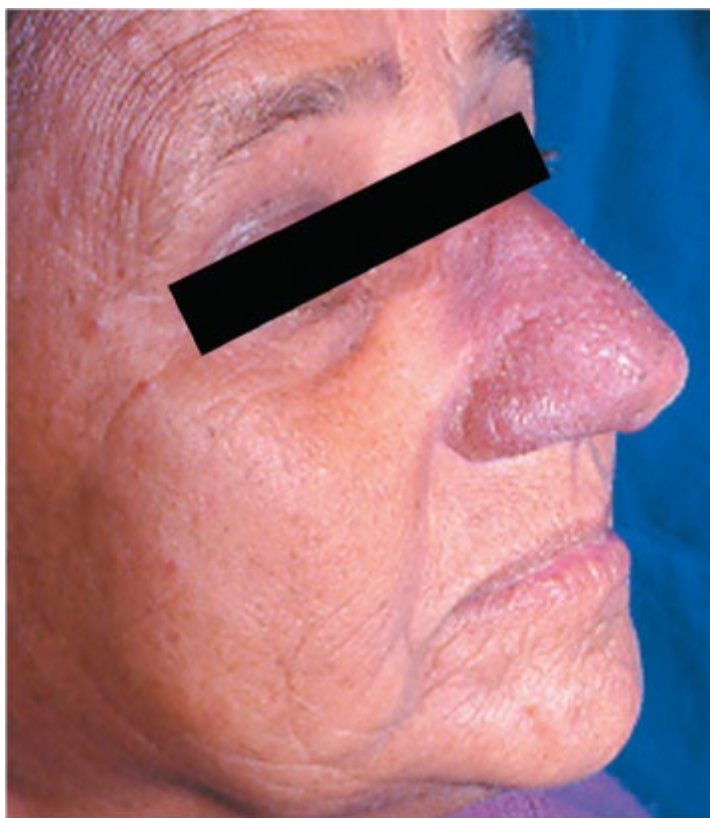


Figura 40.23 Lúpus vulgar. (Coleção Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação/UFRJ.)



Figura 40.24 Lúpus vulgar – lesão surgindo no local do BCG.

- planas: serpiginosa ou policíclica
- hipertróficas: ceratósica ou tumoral
- ulcerosas: necrose e ulceração da placa, com deformidades cicatriciais e mutilações
- vegetativa: necrose e ulceração sem cicatrização.

A infecção é endógena (secundária), linfo-hematogênica ou, por contiguidade, raramente exógena (primária). Em cerca de 40% dos casos, está associado à linfadenite e, em 10 a 30%, há foco

pulmonar, ósseo ou articular. Há tendência cicatricial que provoca sérias deformidades. O PPD é forte reator. À diascopia, observam-se os chamados “nódulos de geleia de maçã”. Faz diagnóstico diferencial com hanseníase, paracoccidiodomicose, leishmaniose, sífilis terciária, lúpus eritematoso, sarcoidose, linfoma e linfocitoma.

### ***Tuberculose cutânea miliar aguda***

Tipo grave de tuberculose, ocorrendo após processos anergizantes (sarampo, quimioterapia) ou em imunodeprimidos (AIDS com  $CD4 < 100$  células/mm<sup>3</sup>). Caracteriza-se por lesões numerosas, papulosas, tuberosas, simétricas, com tendência a ulceração, localizadas preferencialmente nos membros. A lesão pode curar deixando cicatrizes atróficas acrômicas. É decorrente de disseminação hematogênica, geralmente de foco pulmonar, na maioria dos casos levando ao óbito. Os bacilos são numerosos e, em geral, há anergia tuberculínica. Faz diagnóstico diferencial com foliculite, septicemia, meningococemia e endocardite bacteriana.

### ***Tuberculose gomosa ou abscesso tuberculoso metastático***

Ocorre devido à disseminação hematogênica de um foco primário em paciente imunocomprometido ou em crianças desnutridas. Caracteriza-se por abscesso único ou múltiplo, flutuante e não doloroso, mais comumente encontrado no tronco, extremidades e cabeça. Frequentemente fistuliza, tornando-se indistinguível do escrofuloderma.

## **▪ Tubercúlides**

### ***Tubercúlide papulonecrótica***

Com o advento da PCR, 50% dos casos de tubercúlide papulonecrótica apresentaram positividade para o DNA do *M. tuberculosis*, reclassificando-se como tuberculose. Caracteriza-se por lesões pequenas, tuberosas e necróticas, simétricas, evoluindo em surtos, com tendência à formação de pequenas cicatrizes deprimidas, localizadas preferencialmente nas faces extensoras dos membros, dorso das mãos e dos pés; localizações excepcionais incluem pênis e couro cabeludo (Figura 40.25). Acomete principalmente crianças e adultos jovens. Ocasionalmente, esse diagnóstico é retrospectivo, devido à localização, número e aspecto das cicatrizes em pacientes com história pregressa de tuberculose (Figura 40.26). A arterite de Takayasu pode estar relacionada.



Figura 40.25 Tuberculíde papulonecrótica com PPD forte reator.



Figura 40.26 Tuberculíde papulonecrótica – cicatrizes varioliformes em localização característica que possibilita um diagnóstico retrospectivo. (Cortesia da Dra. Daniella Spinato.)

### ***Tuberculíde liquenoide (lichen scrofulosorum)***

Caracteriza-se por pequenas pápulas eritematoacastanhadas, perifoliculares, em geral agrupadas e em disposição numular, assintomáticas, cobertas por discreta crosta ou encimadas por pústula, com localização preferencial no tronco; predomina em crianças com alto grau de imunidade, podendo existir foco de tuberculose ativa em gânglios ou ossos.

### ***Tuberculíde nodular***

Apresentação primeiramente descrita em crianças, caracterizada por nódulos



eritematovioláceos, não ulcerados nos membros inferiores. Já foi identificada em paciente com AIDS. O diagnóstico diferencial pode ser feito com eritema nodoso, picada de inseto ou foliculite.

### **Eritema endureado de Bazin (*erythema induratum de Bazin*)**

A reação de PCR é positiva para *M. tuberculosis* em 10 a 25% (tuberculose endureada de Bazin). Caracteriza-se por nódulos e placas eritematovioláceas, crônicos e recorrentes, simétricos e indolores, que acabam por ulcerar-se nas panturrilhas de mulheres, podendo vir associados a varizes, livedo e edema frio; outras localizações podem ocorrer (Figuras 40.27 e 40.28). O PPD é fortemente reator, mas raramente identifica-se foco de tuberculose ativa. Denomina-se vasculite nodular de Montgomery o quadro clínico idêntico, não associado à tuberculose (Figura 32.5).



Figura 40.27 Eritema endureado de Bazin.

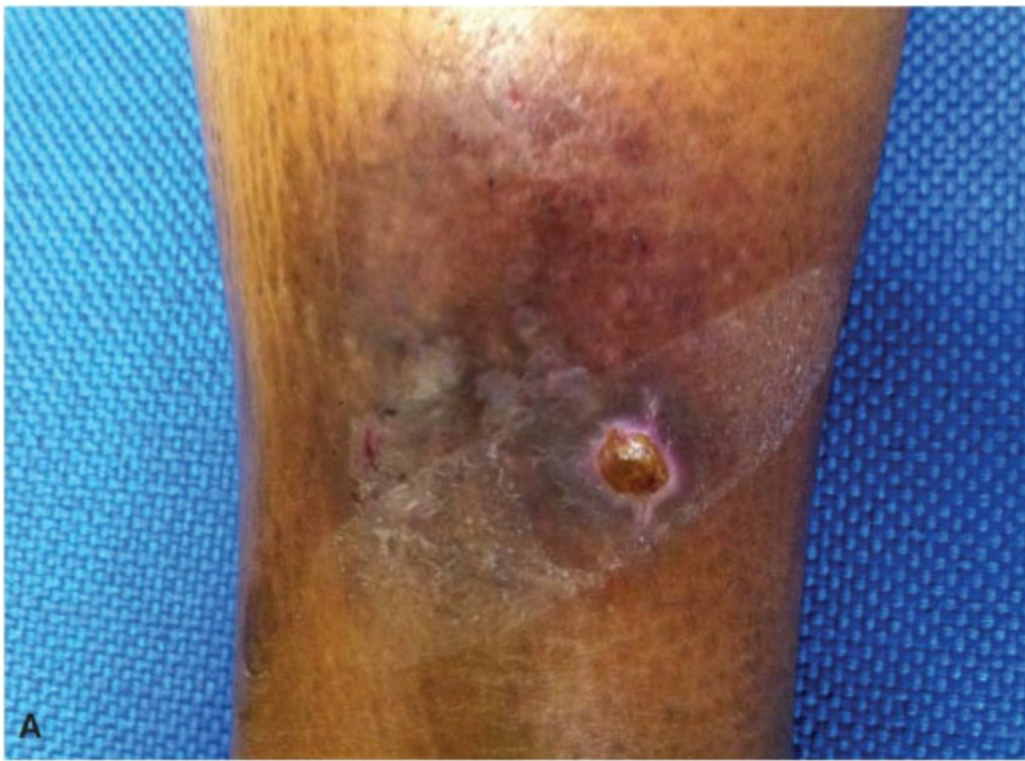


Figura 40.28 Eritema indurado de Bazin. A. Antes do tratamento. B. Evolução após 1 mês de tratamento. (Cortesia da Dra. Milena Afradique.)

### ***Tuberculíde flebítica nodular ou flebite nodular granulomatosa***

Caracteriza-se por nódulos subcutâneos dispostos ao longo de veias, localizados preferencialmente nas pernas. Não deve ser confundida com a flebite tuberculosa que ocorre em alguns casos de tuberculose miliar. O achado histopatológico fundamental é o tubérculo completo, isto é, área de necrose de caseificação com células gigantes tipo Langhans, em torno das quais há células epitelioides em número variável e, finalmente, o halo linfocitário periférico. Alguns

aspectos patológicos peculiares também podem ser observados em algumas manifestações clínicas, assim: (1) proliferação epidérmica, na tuberculose verrucosa; (2) ulceração, na tuberculose orificial e no escrofuloderma; (3) vasculite, dos vasos da derme, e intensa necrose, com ulceração posterior, com granulomas na epiderme e derme, na tuberculose papulonecrótica; (4) granulomas na junção dermo-hipodérmica, na tuberculose nodular; (5) vasculite de vasos médios e localização dos granulomas na hipoderme, no eritema indurado de Bazin; (6) os granulomas comprometem a parede dos vasos afetados, na tuberculose flebítica nodular.

## ■ BCG e complicações relacionadas

*Felipe Aguinaga*

O *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) é uma cepa atenuada de *M. bovis*, empregado na vacinação contra a tuberculose em todo o planeta, obedecendo a peculiaridades regionais. De eficácia relativa, protege por bloquear a disseminação hematogênica secundária da micobactéria, limitando a infecção primária ao nível subclínico, protegendo, sobretudo, dos tipos disseminado e meníngeo. Por ser imunestimulante, é usado em várias situações clínicas, inclusive no tratamento de câncer.

No local da injeção, após 2 a 6 semanas, surge pápula de crescimento lento que se torna purulenta e evolui para ulceração após 8 a 12 semanas, deixando cicatriz atrófica. Conversão tuberculínica surge após 6 semanas da vacinação.

Pacientes com imunodeficiência de etiologias variadas, inclusive com AIDS, podem evoluir para tuberculose progressiva e fatal e, por isso, não devem ser vacinados.

As complicações após a vacinação são muito raras, menos de 2 casos/milhão. São divididas em *inespecíficas* e *específicas* (Quadro 40.13).

### Quadro 40.13

#### Complicações após BCG.

##### Inespecíficas

Urticária, eritema multiforme ou nodoso, queiloide, milia ou cistos, reação eczematosa, granulomas, púrpura associada a artralgia, mialgia e dor abdominal, disfunção hepática e manifestações oculares

##### Específicas

Adenite regional: é a mais frequente das complicações e privilegia crianças de menor idade, podendo evoluir para escrofuloderma

Abscesso subcutâneo: ocorre quando o material é injetado na hipoderme e então surge grande ulceração

Fenômeno de Koch: ocorre úlcera e necrose, frequentemente acompanhadas de linfadenopatia regional dias após a vacinação. Ocorre em pacientes previamente sensibilizados à tuberculina

Lúpus vulgar: pode surgir próximo ou no local da vacinação, meses ou até 3 anos após a vacinação

*Lichen scrofulosorum* e tuberculose papulonecrótica também já foram observados

## ■ Diagnóstico

É feito pela pesquisa do *M. tuberculosis* (exame direto, cultura e inoculação), o que nem sempre

apresenta êxito. O meio de cultura tradicional é o de Löwenstein e leva em torno de 7 semanas para crescer; enquanto no sistema Bactec® leva 2 a 6 dias. A histopatologia é importante e a prova terapêutica, muitas vezes, ajuda no diagnóstico. A PCR é recurso eficiente, embora pouco disponível; é uma técnica rápida e extremamente sensível que possibilita a identificação do DNA do complexo *M. tuberculosis*, mesmo com quantidades mínimas do agente. O PPD tem certo valor. No entanto, como antígenos presentes no PPD também são encontrados em outras micobactérias, inclusive no BCG, a prova tuberculínica tem pouca especificidade em indivíduos previamente vacinados com BCG. Além disso, a sensibilidade do teste no diagnóstico da infecção latente encontra-se reduzida em pacientes imunossuprimidos.

Um novo método de diagnóstico vem sendo introduzido e está relacionado com a liberação de interferon-gama por linfócitos T, conhecida como IGRA (do inglês *T-cell interferon- $\gamma$  release assays*). Coleta-se uma amostra sanguínea do paciente, e, em caso de infecção latente ou doença ativa, o teste detecta a liberação *ex vivo* de interferon- $\gamma$  produzido pelos linfócitos sensibilizados, específicos contra *M. tuberculosis*, em resposta à exposição a determinados antígenos do bacilo. Atualmente, são 3 os IGRA disponíveis: Tb-spot, Quantiferon-TB Gold e Quantiferon-TB Gold *in-tube*.

Os antígenos usados nos IGRA não são encontrados na maioria das micobactérias ambientais nem no BCG. Logo, a resposta dos linfócitos não é influenciada pela exposição prévia à vacina com BCG, e é um marcador mais específico de infecção por TB que o PPD.

Se ficar de fato comprovada a especificidade dos IGRA em pacientes em uso de imunossupressores, estes testes se tornarão especialmente úteis no rastreamento de infecção latente nos pacientes candidatos à terapia com imunobiológicos (anti-TNF). No entanto, são necessários mais estudos para validar esta indicação.

## ■ Tratamento

O tratamento da tuberculose recomendado pelo Ministério da Saúde foi alterado em 2009. Esta mudança justifica-se, dentre outras razões, pelo aumento da resistência à isoniazida (de 4,4 para 6,0%) e a resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (de 1,1 para 1,4%). Ao esquema anterior, foi adicionado o etambutol, e as doses da isoniazida e da pirazinamida foram reduzidas. A escolha do etambutol para compor o novo esquema ocorreu por sua ampla e longa utilização na maioria dos países afetados pela tuberculose, demonstrando elevada eficácia e segurança. O novo esquema é constituído de comprimidos com rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg; e etambutol 275 mg, combinadas em doses fixas diárias (de acordo com o peso). Esta combinação (RHZE) deve ser mantida por 2 meses. A fase de manutenção, que deve durar 4 meses, continuará a ser composta por 2 fármacos, rifampicina 300 mg e isoniazida 200 mg (RH), combinados em doses fixas diárias (de acordo com o peso).

Para os casos novos em crianças com menos de 10 anos de idade, continua preconizado o

tratamento anterior, com 3 fármacos (RHZ): rifampicina (10 mg/kg), isoniazida (10 mg/kg) e pirazinamida (35 mg/kg) nos primeiros 2 meses; e 2 fármacos (RH) nos 4 meses seguintes (para mais detalhes, consulte o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do Ministério da Saúde – 2011).

Nos casos mais benignos (tuberculose papulonecrótica, eritema indurado de Bazin, tuberculose verrucosa), esse esquema poderá ser reduzido em tempo e em número de fármacos. Nesses casos, pode haver necessidade de dessensibilização.

Nos casos em que há complicação da vacinação por BCG indistinguível do escrofuloderma (linfadenopatia regional com fistulização), deve-se fazer isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) até a resolução do quadro (mais ou menos 45 dias), podendo-se realizar punção dos abscessos frios ou linfonodos infartados e flutuantes, mas nunca a incisão deles.

## ■ Quimioprofilaxia

É dita quimioprofilaxia primária quando o objetivo é evitar a infecção pelo bacilo de Koch (BK), ou seja, em indivíduos PPD não reatores. Chamamos de quimioprofilaxia secundária quando o objetivo é evitar o adoecimento por tuberculose em indivíduos já infectados, com PPD reator (Quadro 40.11). A quimioprofilaxia consiste na utilização de isoniazida na dose de 10 mg/kg/dia (até 400 mg/dia), por um período de 6 meses. O esquema alternativo é o de rifampicina com pirazinamida por 2 meses (Quadro 40.14).

### Quadro 40.14

Indicações de quimioprofilaxia para tuberculose.\*

#### Primária

Recém-nascidos de mães bacilíferas ou comunicantes de bacilíferos

Iniciar a isoniazida, mantendo-a até 3<sup>+</sup> mês. Neste momento, faz-se um PPD da criança. Se o PPD for reator, a isoniazida é administrada por mais 3 meses. Se o PPD for não reator, interrompe-se a isoniazida e faz-se a primeira dose da vacina BCG

#### Secundária

Crianças ou adolescentes menores de 15 anos, comunicantes de bacilíferos, PPD reatores fortes, não vacinados pelo BCG

HIV-positivo

- PPD > 5 mm ou história de PPD reator
- Comunicantes domiciliares ou institucionais de bacilíferos
- Portadores de lesões radiológicas cicatriciais
- PPD não reatores, com contagem CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>

Outros pacientes suscetíveis

- Uso de altas doses de corticoide/imunossupressores, terapia biológica, alcoólatras, diabéticos, renais crônicos, portadores de sarcoidose, silicose ou neoplasias
- PPD > 10 mm

\*Antes de indicá-la, devemos solicitar radiografia e/ou exame de escarro para afastar a suspeita de tuberculose ativa (que, neste caso, deve ser tratada com RIPE).

*Observação:* o PPD a ser empregado na investigação da tuberculose deve ser o de 2U. No entanto, o PPD utilizado nos testes de avaliação de imunidade é de 5U.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

São casos de evolução, em geral, lenta e de gravidade variável, dependendo da manifestação clínica. O prognóstico é ruim nas tuberculoses orifical e na miliar disseminada; nas demais apresentações, costuma ser bom.

## ▶ **Micobacterioses não tuberculosas**

*Robertha C. Nakamura, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

### ▪ **Conceito**

As micobacterioses não tuberculosas (MNT), inicialmente denominadas micobactérias atípicas, englobam atualmente mais de 140 espécies.

As MNT podem ser identificadas com base em testes fenotípicos (tempo de crescimento, produção ou não de pigmentos, provas bioquímicas, crescimento ou não na existência de inibidores químicos) e testes moleculares (PRA, PCR e sondas genéticas).

### ▪ **Classificação**

Foram classificadas por Runyon (1954), em função da velocidade de crescimento e da produção ou não de pigmentos na exposição à luz ou no escuro em 4 diferentes grupos (Quadro 40.15).

**Quadro 40.15**

Classificação das micobactérias não tuberculosas de acordo com a produção de pigmento e o tempo de crescimento (Runyon).

Grupos	Pigmentação	Tempo de crescimento
I	Fotocromógenas	Lento (3 a 5 semanas)
II	Escotocromógenas	Lento (3 a 5 semanas)
III	Acromógenas	Lento (3 a 5 semanas)
IV	Produtoras ou não de pigmentos	Rápido (3 a 5 dias)

▶ **Grupo I.** Fotocromogênico, isto é, as culturas em meio Löwenstein-Jensen produzem um pigmento amarelo em 24 h, quando expostas à luz. O crescimento deste grupo de micobactérias é lento e inclui as seguintes espécies: *M. marinum*, *M. kansasii* e *M. simiae*.

▶ **Grupo II.** Escotocromogênico, com produção de pigmento amarelo-alaranjado até mesmo no escuro; seu crescimento é lento e em temperatura ambiente. Este grupo inclui: *M. szulgai*, *M. scrofulaceum* e *M. gordonae*.

▶ **Grupo III.** Não cromogênicos, isto é, não produzem pigmento qualquer que seja a circunstância; crescimento lento à temperatura ambiente: complexo *M. ulcerans*, *M. avium-intracellulare*, *M. haemophilum*, e *M. malmoense*.

▶ **Grupo IV.** Grupo de crescimento rápido. Sua maior característica é a formação de colônias em cultura, em temperatura ambiente, em 3 a 5 dias, em vez das 2 a 3 semanas requeridas pelas outras

bactérias. Os mais importantes patógenos são: *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*.

As micobacterioses não tuberculosas mais comuns em pacientes imunocompetentes são causadas pelo *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. fortuitum* e *M. chelonae/abscessus*. Nos pacientes imunodeprimidos, inclusive nos casos de AIDS, o *M. avium-intracellulare* é o mais comum. O diagnóstico, na maioria das vezes, é feito por meio da associação parcial dos seguintes componentes: história clínica, histopatologia, método de Ziehl-Neelsen ou outra coloração para BAAR, isolamento do organismo por cultura e PCR (reação em cadeia da polimerase). Novos casos foram descritos a partir da introdução das substâncias imunobiológicas no tratamento da artrite reumatoide, doença de Crohn e psoríase.

## ▪ Grupo I

### ***Mycobacterium marinum***

#### **Conceito**

O *Mycobacterium marinum*, inicialmente denominado *M. balnei* (relativo a balneário), é o agente etiológico da micobacteriose granulomatosa da piscina ou granuloma do tanque de peixes. Foi isolado em 1926 em um peixe de água salgada e, em 1951, foi encontrado em lesões granulomatosas da pele de paciente que frequentava piscina.

#### **Epidemiologia**

O *habitat* natural do *M. marinum* é a água, especialmente a uma temperatura aquecida e em piscinas naturais de regiões quentes. Casos foram descritos em frequentadores de piscinas e contágio após lesão com peixes contaminados em aquários caseiros, assim como pode ocorrer em pescadores e profissionais que manipulam peixes (foi registrada em aproximadamente 40 famílias e 151 espécies de peixes em todo mundo, tanto em água doce como marinha). É tradicionalmente descrita na Suécia e em outros países europeus. Essa micobactéria tem sido encontrada também em piscinas naturais formadas no Mar Morto e nos oceanos dos EUA.

#### **Etiopatogenia e histopatologia**

A inoculação ocorre no local de traumatismo e o período de incubação varia de 1 semana a 2 meses; no entanto, geralmente ocorre em 2 a 3 semanas.

As características histológicas podem demonstrar um infiltrado inflamatório agudo ou crônico na derme, que evolui com formação de granuloma; Células de Langhans nem sempre estão presentes. O bacilo é intracelular e pode ser encontrado no citoplasma de macrófagos. Necrose fibrinoide pode ser vista, e não necrose de caseificação. A cultura pode ser obtida em 70% dos casos. Crianças infectadas desenvolvem certo grau de positividade à tuberculina.

#### **Clínica**

A lesão inicial é solitária, podendo aparecer como pápula, pústula ou nódulo que pode adquirir a forma de úlcera crostosa ou abscesso supurado, ou ainda permanecer verrucosa.

Ocasionalmente, as lesões são múltiplas ou disseminadas, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Ocorrem mais comumente em cotovelos, joelhos e pés de nadadores e nas mãos de profissionais que manipulam peixes, como os pescadores e os criadores de peixes.

Existe uma apresentação esporotricóide com um ou mais nódulos ao longo da linha de drenagem linfática. O comprometimento de gânglios linfáticos regionais ocorre, embora não seja a regra. Tende à resolução espontânea em meses a anos.

## Diagnóstico

É realizado por meio de história, quadro clínico e cultura. A análise do microrganismo por imunodifusão demonstra características de uma bactéria de crescimento lento, se a cultura estiver entre 30 e 33°C, com formação de pigmento amarelo quando exposta à luz solar. O uso de antígenos específicos tem pouco valor diagnóstico.

## Tratamento

Não há um consenso absoluto quanto ao tratamento, pois as lesões podem resolver-se espontaneamente. Sugere-se pela literatura a terapia antibiótica com 3 classes desses medicamentos: a tetraciclina é a substância de escolha, especialmente a minociclina, na dose de 200 mg/dia durante 1 a 2 meses. Claritromicina e sulfametoxazol-trimetoprima têm sido utilizadas com sucesso em alguns casos. Já foi descrita resolução com o uso da rifampicina, em geral com o uso concomitante de etambutol; no entanto, muitos casos não respondem bem a esse tratamento. Medidas gerais – como clorificar a água e utilizar luvas – diminuem a incidência da doença. A terapia cirúrgica pode ser considerada.

## *Mycobacterium kansasii*

### Conceito e epidemiologia

É prevalente em zonas temperadas, como EUA, norte da França e Bélgica, e endêmica no Japão. Adquirida do meio ambiente, tem sido encontrada em água contaminada e em animais domésticos. O mecanismo de entrada é o trauma ou punctura. É associada à doença pulmonar, sendo raras as manifestações cutâneas. Tende a acometer indivíduos de meia-idade, homens, que vivem em centros urbanos. Tem predileção por pacientes imunocomprometidos, geralmente por transplante renal, AIDS e doença de Hodgkin. A infecção é histopatologicamente indistinguível da tuberculose cutânea.

### Clínica

O órgão mais comumente afetado é o pulmão, em geral em pacientes portadores de outras condições pulmonares, como enfisema e silicose. Pode haver infecção cutânea periorifical, devido ao fato de o microrganismo estar presente no exsudato nasofaríngeo. A lesão progride lentamente ou pode haver regressão espontânea.

Na pele, a apresentação clínica mais frequente é a esporotricóide; o tecido subcutâneo e as estruturas profundas podem ser afetados; pode apresentar-se ainda de maneira verrucosa ou



nodular. Úlceras necróticas ou formas papulonecroticas podem ser observadas. Lesões disseminadas acometem indivíduos imunossuprimidos. Esses pacientes desenvolvem celulite e abscessos.

## Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico é feito apenas pela cultura, que é de crescimento lento. No diagnóstico diferencial, há que se considerar esporotricose, tuberculose e outras doenças granulomatosas.

## Tratamento

É descrita como eficaz a terapêutica antituberculosa combinada, particularmente estreptomicina, rifampicina e etambutol. Minociclina tem sido usada. A opção pela excisão cirúrgica de lesões localizadas e linfadenites cervicais deve ser avaliada.

## ▪ Grupo II

### *Mycobacterium szulgai*

Descrito em 1972, trata-se de uma rara micobacteriose isolada em pacientes com infecção pulmonar; responsável por celulite difusa, nódulos e osteomielite. A terapia esteroide sistêmica é um fator de risco para o desenvolvimento de lesões cutâneas em 2/3 dos pacientes. Isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina têm sido empregados com boa resposta no tratamento da infecção.

### *Mycobacterium scrofulaceum*

Está presente no solo. É importante, pois desencadeia adenite cervical em crianças, especialmente submandibular e submaxilar. A doença geralmente é unilateral e apresenta pouca sintomatologia sistêmica, podendo regredir espontaneamente. Ocasionalmente, causa infecção pulmonar ou abscessos na pele. O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica dos linfonodos infectados. Para manifestações mais disseminadas da doença, a terapêutica a ser seguida é semelhante àquela empregada nos casos de *M. avium*.

## ▪ Grupo III

### *Mycobacterium ulcerans*

#### Conceito

O *M. ulcerans* é o agente etiológico da micobacteriose ulcerada, também denominada úlcera de Buruli (localidade de Uganda), onde sua prevalência é alta. É um saprófita do meio ambiente e afeta indivíduos com maior contato com ambientes aquáticos como rios e lagos. A infecção em humanos tem sido relatada em várias partes do mundo.

#### Epidemiologia

Ocorre em climas tropicais quentes, em países como Austrália, Uganda, Nigéria, Costa do Marfim, Benin, Zaire, Gabão, Gana, Camarões, Malásia, Sumatra, Nova Guiné, México e América

do Sul (Guiana Francesa, Suriname, Peru). No Brasil, o primeiro caso foi descrito em 2007. Acomete mais frequentemente crianças e adultos jovens de ambos os sexos. A infecção subclínica é comum, podendo ser demonstrada pela reação positiva ao teste da pele à burulina. Não há evidências da associação da úlcera de Buruli à infecção pelo vírus HIV, embora formas disseminadas tenham sido descritas em pacientes imunocomprometidos pelo HIV.

Foram observados casos entre famílias, podendo refletir exposição a uma fonte comum de infecção ou suscetibilidade genética comum para infecção.

### **Etiopatogenia**

O *M. ulcerans* foi identificado em várias espécies de áreas endêmicas para úlcera de Buruli, incluindo insetos aquáticos, moluscos e peixes (micobactéria ambiental). O organismo é inoculado na pele por meio de pequenos traumatismos por folhagens ou em banhos em águas contaminadas. Geralmente, ocorre nas superfícies extensoras das extremidades. O *M. ulcerans* produz uma toxina que é responsável por necrose extensa e ulceração.

### **Clínica**

A lesão inicia-se de maneira solitária após um período de incubação latente, variando entre 2 e 3 meses. Apresenta-se como um nódulo subcutâneo pequeno, pouco doloroso, firme e móvel, localizado preferencialmente nas extremidades. Subsequentemente, há ulceração necrótica que se estende rápida e irregularmente; o tamanho é variável, podendo, em geral, alcançar grandes proporções (Figura 40.29). O fundo da úlcera pode ter uma descarga mucoide e aprofundar-se, afetando a hipoderme e até mesmo o periósteo. O curso é variável, mas em geral prolongado, com cura em 6 a 9 meses ou mais. A fibrose e a calcificação que acompanham a cura podem levar a contraturas e a graves deformidades. Nas áreas endêmicas, existe um tipo não ulcerado descrito como celulite-símile.



Figura 40.29 Micobacteriose atípica por *M. ulcerans*.

### **Histopatologia**

É observada necrose aguda na derme e tecido subcutâneo. Paniculite mista (septal e lobular) pode estar presente e há possibilidade de haver calcificação focal. Vasculite leucocitoclástica é vista acometendo pequenos e médios vasos. Após alguns meses, o quadro é acompanhado de uma reação linfocítica ou granulomatosa. Numerosos bacilos são encontrados no início do processo, ficando reduzido em número à medida que a lesão cicatriza. A micobactéria pode ser encontrada no exsudato e na úlcera. O teste da burulina obtido por meio de culturas fragmentadas ultrassonicamente é positivo com o progredir da doença.

### **Diagnóstico**

Nas áreas endêmicas, frequentemente é feito pela clínica, isto é, aspecto e cronicidade das lesões, ausência de febre ou adenopatias em pacientes jovens. O diagnóstico laboratorial é feito pelo exame direto (grande quantidade de bastonetes álcool-acidorresistentes pequenos e finos) e cultura, em que apresenta crescimento à temperatura de 24 a 31°C (sensibilidade decresce com o tempo da doença). A PCR, quando possível, é um método sensível (aproximadamente 98%). O diagnóstico diferencial é realizado com tuberculose, processos granulomatosos diversos, paniculites, vasculite nodular e celulite, dependendo da fase em que está.

### **Tratamento**

A OMS recomenda o tratamento com rifampicina e um aminoglicosídeo (estreptomicina, amicacina), associada ao desbridamento cirúrgico com excisão do tecido necrótico. Em alguns casos, é necessário o enxerto da pele. Contudo, recidiva ou limitações funcionais após cicatrização ocorrem em mais da metade dos pacientes após tratamento cirúrgico, por isso a importância da fisioterapia como terapia coadjuvante.

## ***Mycobacterium avium-intracellulare***

### **Conceito e epidemiologia**

Infecções disseminadas pelo complexo *M. avium* eram raras antes da AIDS. A doença causada pelo complexo *M. avium-intracellulare* (MAC) representa 95% das micobacterioses não tuberculosas nos pacientes com AIDS e ocorre em 30 a 50% de todos os pacientes em estágio de imunodepressão avançado (Figura 40.30).



**Figura 40.30** Micobacteriose pelo complexo avium-intracellulare em paciente HIV+; recidiva após abandono de tratamento.

O marcador clínico de maior importância é a contagem de linfócitos CD4+. A rigor, a doença ocorre apenas em pacientes com número de CD4+ menor que 100 células/mm<sup>3</sup>. O risco é diretamente proporcional à redução de células.

As espécies do complexo *M. avium-intracellulare* (*M. avium* e *M. intracellulare*) são encontradas no meio ambiente e podem ser transmitidas pelo ar, aos pulmões, ou por meio da água e de comida, sem necessariamente haver transmissão inter-humana. A diferenciação entre elas é difícil, podendo ser feita por soroaglutinação.

### **Clínica**

A infecção pulmonar crônica é o principal tipo de apresentação da doença. O envolvimento da

pele não é comum e pode ocorrer após inoculação traumática. A apresentação cutânea mais frequente é a disseminada. Outras apresentações são úlceras, múltiplas e purulentas, nódulos ulcerados, abscessos, paniculite, foliculite ou pápulas.

Os sintomas gerais dos indivíduos com infecção disseminada incluem sudorese noturna, perda de peso, dor abdominal e pirexia. Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e anemia são frequentes, e a fosfatase alcalina sérica está frequentemente elevada.

## Diagnóstico

O diagnóstico é feito por biopsia da pele ou do fígado, cultura do sangue (hemocultura) ou da medula óssea. A histopatologia é semelhante à da hanseníase virchowiana.

## Tratamento

O tratamento pode ser feito com tetraciclina ou minociclina ou com esquemas com estreptomicina, rifampicina e isoniazida. Alguns autores referem respostas a macrolídeos, particularmente a claritromicina; nas lesões disseminadas, recomenda-se dose de 1,5 a 2,0 mg/dia. Azitromicina pode ser efetiva. Quando o tratamento é efetivo, a resposta é observada em 4 a 6 semanas.

## *Mycobacterium haemophilum*

Ocorre mais comumente em imunossuprimidos, foi reconhecido em 1978, e causa múltiplos nódulos cutâneos dolorosos, de coloração violácea, podendo evoluir para abscessos e úlceras, geralmente localizados sobre as articulações das extremidades. Histologicamente, contém granulomas supurativos com bacilos e o grau de necrose é variável. O tratamento é difícil, podendo a doença persistir ou recidivar após o término do tratamento. A terapêutica mais eficaz consiste no uso combinado de claritromicina, rifabutina e ciprofloxacino. O ideal é o controle da imunossupressão.

Novas espécies de micobactérias têm sido identificadas. A maioria delas é potencialmente patogênica ao homem, especialmente em imunodeprimidos. Assim, o reconhecimento das manifestações cutâneas das infecções por estes agentes é cada vez maior. Cabem ao dermatologista a suspeita clínica e a condução desta pesquisa, indicando ao patologista e ao laboratório sua hipótese diagnóstica.

## ▪ Grupo IV

## *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium abscessus*

O *M. fortuitum* é uma micobactéria de crescimento rápido, com potencial patogênico muito baixo, encontrada no meio ambiente, em particular no solo e na água, mas de importância crescente, sendo com frequência adquirida em hospitais. Acomete tanto pacientes imunocompetentes como imunodeprimidos. Muitas vezes, surge oportunisticamente como

complicação pós-cirúrgica, inclusive pós-implantes de próteses, após traumatismo penetrante e é relatada também após injeções intramusculares, assim como com acupuntura.

Poucos dias após a infecção, surgem as primeiras manifestações inflamatórias cutâneas e, depois de poucas semanas, aparecem nódulos subcutâneos indolores, flutuação e, eventualmente, úlcera supurada. Há 2 padrões clinicoevolutivos: em imunocompetentes, uma lesão traumática é seguida pelo desenvolvimento e formação de abscessos localizados; no indivíduo imunocomprometido, não há histórico de trauma e o paciente apresenta múltiplas lesões nodulares subcutâneas. As manifestações cutâneas podem ser o único sinal da doença.

O *M. chelonae* é encontrado no meio ambiente, tem sido frequentemente relacionado com uso concomitante de corticosteroides, e também após injeções de silicone, mesoterapia e outras inoculações não assépticas. Nódulos eritematosos subcutâneos são as manifestações mais comuns, sendo mais frequentes nas partes distais dos membros, podendo apresentar um perfil esporotricóide. Celulite localizada, abscessos subcutâneos (abscessos frios) e osteomielite também são vistos.

O *M. abscessus* foi identificado como entidade separada do *M. chelonae* em 1992. É causa de doença pulmonar crônica, infecção nosocomial em pacientes em hemodiálise ou imunossuprimidos e após cirurgia cardíaca. Nos casos pós-cirúrgicos e pós-infecção, as lesões permanecem localizadas. Em pacientes que fazem hemodiálise ou pacientes imunodeprimidos, a infecção é disseminada com abscessos cutâneos ou subcutâneos.

Recentemente, no Brasil (Pará/2004, Rio de Janeiro/2006), foram descritos surtos, sendo identificados o *M. fortuitum* e *M. abscessus* nos casos ocorridos pós artroscopia, videolaparoscopia e lipoaspiração. Em geral, as lesões estavam localizadas próximo ao portal cirúrgico ou se manifestavam por secreção serosa na deiscência ou cicatriz cirúrgica. A evolução era crônica com formação de abscessos de crescimento lento até 1 ano do procedimento.

O diagnóstico é feito pela cultura de material biopsiado e do pus aspirado. A histopatologia é usada como diagnóstico auxiliar, podendo demonstrar inflamação aguda, que progride para um granuloma pouco definido, ocasionalmente com focos de necrose.

O *M. fortuitum* é mais responsivo ao tratamento que o grupo *M. chelonae/abscessus*. Amicacina, ciprofloxacino, sulfonamidas, cefoxitina ou imipeném podem ser úteis. O tratamento das apresentações localizadas de *M. chelonae/abscessus* pode ser feito com claritromicina. Já nos casos disseminados, o uso de tobramicina mais imipeném por 4 a 6 semanas, em combinação com claritromicina, apresenta maior eficácia. No surto recente do Rio de Janeiro, a orientação da SVS/MS foi o uso de regimes poliquimioterápicos com 6 meses de duração, utilizando-se claritromicina, etambutol e terizidona ou amicacina. Em alguns casos, a duração do tratamento pode chegar a 2 anos. Desbridamento cirúrgico pode ser empregado como terapia coadjuvante.

# Bibliografia

## Hanseníase

- Aguado SG, Malik A, Tougne C, Lambert PH, Engers HD. Simplification and standardization of serodiagnostic tests for leprosy based on phenolicglycolipid-I (PGL-I) antigen. *Lepr Rev.* 1986 Dec;57 Suppl 2:83-93.
- Andrade VL, Moreira AT, Avelleira JCR *et al.* Prevalence of HIV in leprosy patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Leprol.* 1997;10(3):159-63.
- Azulay RD. Doença autoagressiva hansênica. *An Bras Dermatol* 1981 Jul-Set;56(3):159-64.
- Azulay RD. Primary visceral virchowian hanseniasis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987 Sep;55(3):450-3.
- Azulay RD. Vacinação anti-hansênica. *An Bras Dermatol* 2002;77(supl. 4):489-94.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. *Guia de Controle da Hanseníase.* 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- Bührer-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC *et al.* Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol.* 2003 May;41(5):1991-5.
- Cunha MG, Virmond M, Schettini A *et al.* Ofloxacin multicentre trial in MB leprosy. *Lepr Rev.* 2012 Sep;83(3):261-8.
- Faber WR, Jensema AJ, Goldschmidt WF. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab. *N Engl J Med.* 2006 Aug 17;355(7):739.
- Fleury RN. Patologia e manifestações viscerais. In: Opromolla DVA (ed). *Noções de Hansenologia.* Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato;2000.
- Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG *et al.* Activity of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988 Jun;56(2):259-64.
- Grosset JH. Newer drugs in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001 Jun;69(2 Suppl):S14-8.
- Hastings RC, Opromolla DVA. *Leprosy.* 2 ed. New Orleans: Churchill Living-Stone, 1994.
- Ji BH. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev.* 2001 Mar;72(1):3-7.
- Ji BH, Perani EG, Petinom C *et al.* Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Feb;40(2):393-9.
- Leiker D. The mononucleosis syndrome in leprosy patient treated with sulfones. *Int J Lepr.* 1956 Oct-Dec;24(4, Part 1):402-5.
- Machado PR, David Y *et al.* Leprosy and HIV infection in Bahia, Brazil. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998 Jun;66(2):227-9.
- Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampin-containing combined regimens. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992 Dec;60(4):525-35.
- Matsuoka M Budiawan T, Aye KS *et al.* The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev.* 2007 Dec;78(4):343-52.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). *Um guia para eliminar a hanseníase como problema de saúde pública.*

(WHO/LEP/95.1.) Geneva: World Health Organization;1995.

Pettit J. Sulphone resistance in leprosy. *Lancet*. 1964 Sep 26;2(7361):673-4.

Rabello FE. A clinical epidemiological classification of the forms of leprosy. *Int J Lepr* 1937;5:343-56.

Rambukkana A *et al*. Role of  $\alpha$ -dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science*. 1998 Dec 11;282(5396):2076-9.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity – a five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73.

Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):e19-22.

Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into footpads of mice. *J Exp Med*. 1960 Sep 1;112(3):445-54.

Shepard CC, Chang YT. Effect of several anti-leprosy drugs on multiplication of human leprosy bacilli in footpads of mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962 Mar;109:636-8.

WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. 1982. *WHO Tech Rep Ser*, No. 675. World Health Organization.

## Sulfona

Andrade ZMV, França ER, Teixeira MAG, Santos IB. Síndrome sulfônica: relato de caso. *An Bras Dermatol* 1999 Jan-Fev;74(1):59-61.

Matsuoka M, Budiawan T, Aye KS *et al*. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev*. 2007 Dec;78(4):343-52.

Rocha ALC, Santos MAL, Veiga PRG, Pereira Jr. AC. Sulfona. *An Bras Dermatol* 1989 Jul-Ago;64(4):235-8.

Santos ME, Leta GC, Oliveira MLW *et al*. Dapsone hypersensitivity syndrome: not so rare to be minimized in endemic countries. *Hansen Int* 2003;28(1):79-84.

## Tuberculose cutânea

Barbagallo J, Tager P, Ingleton R *et al*. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):319-28.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Centers for Disease Control. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with AIDS. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Apr 26;34(16):227-8.

Fine Pem. The BCG story: lesions from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis*. 1989 Mar-Apr;11 Suppl 2:S353-9.

Hernandez C, Cetnet A, Joran E *et al*. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Sep;59(3):363-80.

Jordaan HF, Schneider JW, Abdulla EAK. Nodular tuberculid: a report of four patients. *Pediatr Dermatol*. 2000 May-Jun;17(3):183-8.

Lai-Cheong JE *et al*. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jul;32(4):461-6. [Epub 2007 Mar 21.]



- Lalvani A, Millington K. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008 Dec;8(2):147-52.
- Nascimento LV, Azulay RD, Neves RG, Rabello FE. Tuberculose cutânea indurativa de Bazin. *An Bras Dermatol*. 1983 Jul-Ago;58(4):147-52.
- Neff TA. Bronchoscopy and Bactec for the diagnosis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jun;133(6):962.
- Niemeyer-Corbellini JP Spinatto D, Boechat N *et al*. Papulonecrotic tuberculid on the scalp. *Int J Dermatol*. 2008 Oct;47(10):1028-32.

## Micobacterioses não tuberculosas

- Odom RB, James WD, Berger TG (eds.). *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*. 9<sup>+</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. pp. 426-9.
- Ang P, Rattana-Apiromj N, Goh CL. Retrospective study of *Mycobacterium marinum* skin infections. *Int J Dermatol*. 2000 May;39(5):343-7.
- Boleira M, Lupi O, Lehman L, Asiedu KB, Kiszewski AE. Úlcera de Buruli. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):281-301.
- Buchard GD, Bierther M. Buruli ulcer: clinicopathological study of 23 patients in Lambarene, Gabon. *Trop Med Parasitol*. 1986 Mar;37(1):1-8.
- Butt AA. Cervical adenitis due to *Mycobacterium fortuitum* in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci*. 1998 Jan;315(1):50-5.
- Chaves A, Torrelo A, Mediero IG *et al*. Primary cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in a child. *Pediatr Dermatol*. 2001 Mar-Apr;18(2):131-4.
- Coitinho C, Brandes E, Pardinás M, Rivas C. Disseminated mycobacterial infections in patients with HIV/AIDS. Evaluation of blood cultures. *Rev Argent Microbiol*. 2005 Oct-Dec;37(4):196-8.
- Collins CH, Grange JM, Noble WS *et al*. *Mycobacterium marinum* infections in man. *J Hyg (Lond)*. 1985 Apr;94(2):135-49.
- Collins CH, Grange JM, Noble WS *et al*. *Mycobacterium marinum* infections in man. *J Hyg (Lond)*. 1985 Apr;94(2):135-49.
- dos Santos VM, Noronha FL, Vicentina EC, Lima CC. *Mycobacterium ulcerans* infection in Brazil. *Med J Aust*. 2007 Jul 2;187(1):63-4.
- Ena P, Sechi LA, Saccabusi S, Molicotti P *et al*. Rapid identification of cutaneous infections by nontubercular mycobacteria by polymerase chain reaction- restriction analysis length polymorphism of the hsp65 gene. *Int J Dermatol*. 2001 Aug;40(8):495-9.
- Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J *et al*. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Aug;49(8):3182-6.
- Fitzgerald DA *et al*. Cutaneous infection with *Mycobacterium abscessus*. *Br J Dermatol*. 1995 May;132(5):800-4.
- Grange JM, Yates MD, Collins CH. Subdivision of *Mycobacterium tuberculosis* for epidemiological purposes: a seven year study of the 'classical' and 'Asian' types of human tuberculosis bacillus in South-East England. *J Hyg (Lond)*. 1985 Feb;94(1):9-21.
- Kullavanijaya P, Rattana-Apiromyaki N, Sukonthapirom-Napattalung P, Sirimachand S, Duangdeeden I.

Disseminated *Mycobacterium chelonae* cutaneous infection: recalcitrant to combined antibiotic therapy. *J Dermatol*. 2003 Jun;30(6):485-91.

Levesque BG, Sandborn WJ. *Mycobacterium marinum* infection in the setting of antitumor necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1443-4.

Lin C, Xue C, Ting Z, Bei-Chuan D, Jian-Zhong Z. Identification of *Mycobacterium marinum* 65 kD heat shock protein gene by polymerase chain reaction restriction analysis from lesions of swimming pool granuloma. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Jan 5;119(1):43-8.

Norden A, Linell FA. A new type of pathogenic mycobacterium. *Nature*. 1951 Nov 10;168(4280):826.

Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E. Treatment of *Mycobacterium marinum* cutaneous infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Dec;8(17):2965-78.

Razavi B, Cleveland MG. Cutaneous infection due to *Mycobacterium kansasii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Nov;38(3):173-5.

Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, Ellerbrock. Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* Complex. *Am J Epidemiol*. 2006 Jul 1;164(1):32-40.

Rook/Wilkinson/Ebling. *Textbook of Dermatology*. 6 ed. vol. 2, 1998, pp. 1181-2.

Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am*. 1959 Jan;43(1):273-90.

Salvana EM, Cooper GS, Salata RA. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect*. 2007 Dec;55(6):484-7.

Van der Werf TS, van der Graaf WTA, Tappero JW, Asiedu K. *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*. 1999 Sep 18;354(9183):1013-8.

# Treponematoses

*Mônica Manela-Azulay e David R. Azulay*

Três espécies do gênero *Treponema* produzem três diferentes padrões clinicopatológicos no homem: a sífilis, produzida pelo *Treponema pallidum*, que compromete tegumento e órgãos internos; a *bouba*, produzida pelo *Treponema pertenue*, cuja invasão se restringe ao tegumento, às articulações e aos ossos; a *pinta*, produzida pelo *Treponema carateum*, restrito às alterações cutâneas. Outro aspecto interessante é que, além do contágio direto, comum às três doenças, a sífilis é a única capaz de ser transmitida por via transplacentária.

Essas três espécies são indistinguíveis entre si dos pontos de vista bacteriológico e imunológico; a única diferenciação ocorre no padrão clinicopatológico resultante da infecção. É provável que as três provenham de uma única espécie de *Treponema*, que, em função do tempo e das condições ecológicas e culturais de cada população afetada, sofreu transformações e alcançou a forma atual.

## ► Sífilis

### ■ Conceito

Também conhecida como *lues*, é doença infectocontagiosa causada pelo *Treponema pallidum*, cuja transmissão se faz, na maioria das vezes, pelo contato sexual. Trata-se de doença sistêmica desde o seu início e, caso não tratada, pode evoluir cronicamente com períodos de atividade e de latência, seguindo com grande precisão determinada cronologia. Pode acometer praticamente todos os órgãos.

### ■ Epidemiologia

Doença pandêmica que ocorre com mais frequência nas cidades, independentemente da raça ou do sexo, e é mais comum entre os jovens. A partir de 1960, sua incidência aumentou consideravelmente devido a mudanças do comportamento humano condicionadas por vários fatores, como liberdade sexual, decorrente, em parte, do uso dos contraceptivos, intensidade do turismo e homossexualidade. Importante ainda, do ponto de vista epidemiológico, é a frequência cada vez maior de formas latentes ou de curso clínico modificado em virtude do abuso de antibióticos em doses insuficientes. No Brasil são diagnosticados cerca de 980.000 casos/ano, número que aumentou de modo nítido nos últimos anos.

Com o advento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), formas clínicas atípicas, com evolução grave e mais aguda (como a sífilis maligna precoce), têm sido observadas. Ao lado destas, há relatos de sífilis secundária clássica em alguns pacientes com testes sorológicos para sífilis (inespecíficos e específicos) persistentemente negativos, enquanto, em outros indivíduos, as titulações mantêm-se elevadas, apesar de tratamento adequado. No entanto, a grande maioria apresenta manifestações clínicas e padrão sorológico condizente com o estágio da doença, assim como resposta terapêutica esperada.

Pacientes com outras DST podem apresentar sífilis associada, como, por exemplo, cancro mole (12 a 15%), donovanose (45%), gonorreia (1 a 4%) e condiloma acuminado (5%). Daí a importância, em nível individual e como medida de saúde pública, de solicitar sorologia para sífilis em todo paciente com qualquer DST.

No Brasil, estima-se que ocorra em 1,6% das gestações. Aspecto importante é que, em indivíduos voluntários, a infecção só se desenvolve em cerca de 10 a 30% dos expostos a um único intercuro sexual.

Notificação compulsória é exigida na sífilis congênita, na gestação e, recentemente, na adquirida (início do Capítulo 43).

## ■ Etiopatogenia

O *T. pallidum* subespécie *pallidum* é um germe não cultivável, porém inoculável em alguns animais de laboratório (coelhos e macacos). Sua morfologia é espiralar (8 a 20 espiras), medindo cerca de 6 a 15 µm de comprimento; é composto por filamentos que induzem movimentos de rotação e flexão e divide-se transversalmente a cada 30 h. O *T. pallidum* apresenta pequena capacidade de produzir sua própria energia ou seus nutrientes, sendo, portanto, “parasita obrigatório” do homem para suprir essas deficiências; é patógeno exclusivo do ser humano. A doença é transmissível somente durante a fase recente.

O contágio se dá quase sempre no ato sexual (coito e beijo); raras vezes pode ser “inocente” (p. ex., dedo de dentista), por transfusão de sangue ou indireto (uso de utensílios). A transmissão vertical é responsável pela sífilis congênita e revela acompanhamento pré-natal falho.

Em geral, o germe penetra na mucosa ou semimucosa da área genital; coloniza *in loco* e,

concomitantemente, invade, desde as primeiras horas, as vias linfáticas e/ou sanguíneas; é, pois, infecção sistêmica desde as primeiras horas. Depois de um período de incubação médio de 21 dias, aparece a primeira lesão (cancro com repercussão ganglionar de vizinhança local): é a *sífilis primária* (S1); 2 a 3 meses após, surgem lesões generalizadas (sifilides): *sífilis secundária* (S2). Nos primeiros anos de doença, pode haver silêncio clínico ou podem surgir lesões pouco numerosas, ainda infectantes: *sífilis recente recidivante* (SRR). Do segundo ano em diante, podem surgir lesões circunscritas e não infectantes: *sífilis terciária* (S3).

A infecção sífilítica é subclassificada em dois períodos: *sífilis recente* (SR), com lesões infectantes, não destrutivas e involução espontânea, compreendendo S1, S2 e SRR e, portanto, indo até o primeiro ou segundo ano de infecção; e *sífilis tardia* (ST), com poucas lesões, não contagiosas, porém destrutivas, correspondendo a S3. Essas diferenças clinicopatológicas evolutivas decorrem do processo imunológico – imunidade celular e humoral (Figura 41.1).

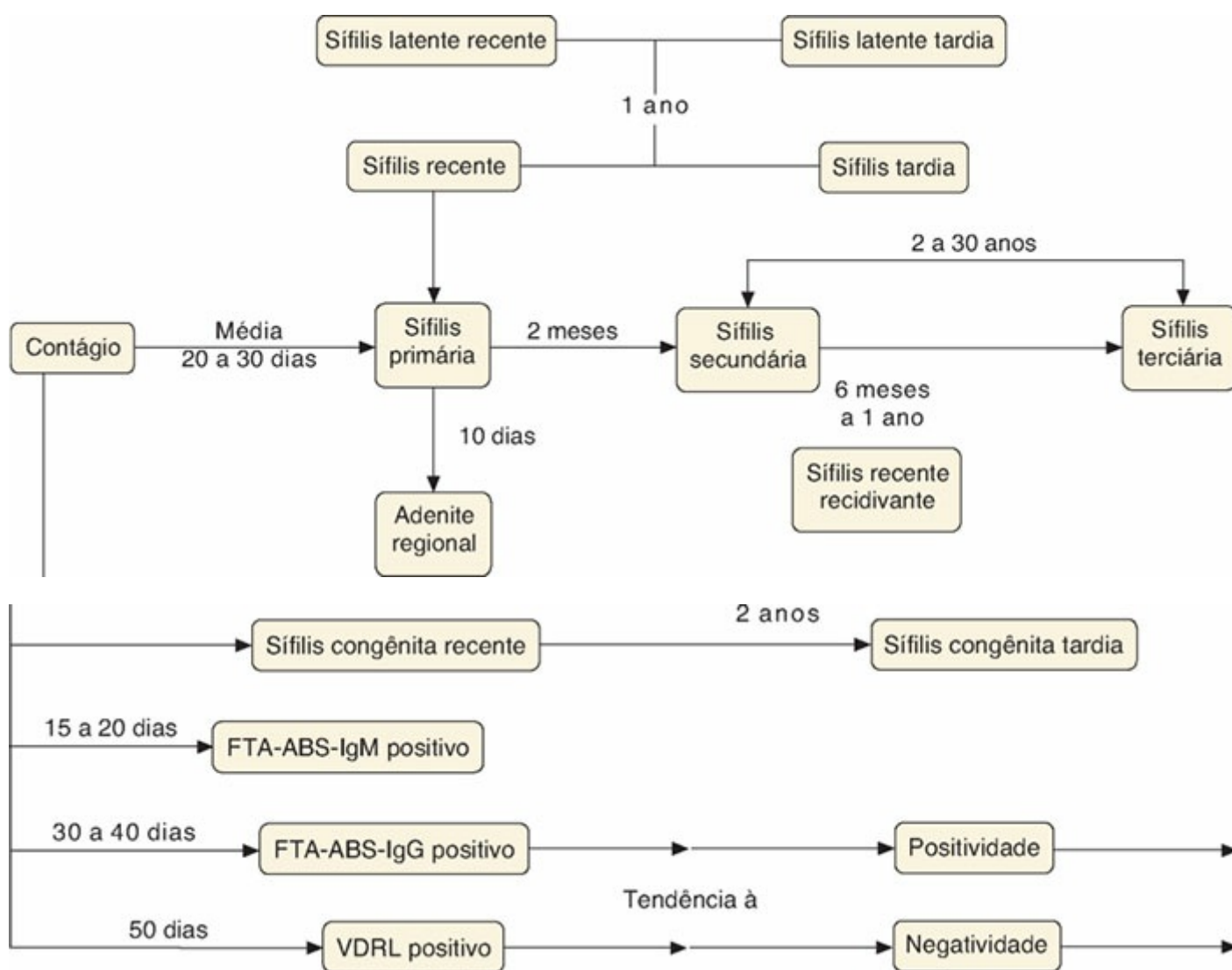


Figura 41.1 Evolução clinicossorológica da sífilis.

No curso da infecção, aumenta a hipersensibilidade celular, responsável pela imunidade, que pode ser total, com cura espontânea em cerca de 60% dos casos, ou parcial, com circunscrição das lesões a determinados setores. Essa imunidade já está presente a partir da terceira semana da

infecção, visto que a inoculação do *T. pallidum* nessa fase não produz cancro, e sim lesão papulosa tipo S2. Se a inoculação se der no período tardio, talvez nada ocorra ou, nos casos de inoculação maciça, haja formação de goma.

O mecanismo humoral não está relacionado com a imunidade, porém se apresenta a partir da primeira semana após a instalação do cancro, persistindo praticamente por toda a vida. O cancro é uma vasculite com infiltração de linfócitos e plasmócitos; lembra, em parte, o fenômeno de Arthus.

As lesões de S2 sugerem patologia de imunocomplexos (artrite, iridociclite, nefrite, erupção cutânea) e caracterizam-se por infiltrado linfoplasmocitário perivascular (em manguito) e proliferação endotelial que nem sempre se manifestam. Com o desenvolvimento dessas lesões, pode ser observada tendência à formação de estrutura tuberculoide, indicação de hipersensibilidade celular.

Nas lesões tardias, a principal característica é o granuloma tuberculoide, com vasculite e necrose (hipersensibilidade celular exagerada) e numerosos plasmócitos, exceção às lesões reativas do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular.

## ■ Cronologia e clínica

O conhecimento da história natural da sífilis facilita muito o diagnóstico correto, os exames laboratoriais a serem solicitados, o tratamento a ser instituído e o acompanhamento posterior, os quais variam de acordo com o estágio da doença.

**Clínica.** A sífilis adquirida é subclassificada em dois períodos:

- *sífilis recente*: apresenta menos de 1 ano de duração, abrangendo sífilis primária e secundária
- *sífilis tardia*: apresenta mais de 1 ano de duração, abrangendo sífilis terciária.

Entre essas fases podem ocorrer períodos de silêncio clínico, apenas com reações sorológicas positivas, formas essas chamadas *sífilis latente*. Dependendo do tempo de evolução, serão subclassificadas como *sífilis latente recente* (menos de 1 ano) ou *tardia* (mais de 1 ano). Como, na prática, é difícil a determinação desses limites, é mais prudente considerar a sífilis latente como própria do estágio tardio e tratá-la como tal.

## **Sífilis primária**

Caracteriza-se pelo surgimento do cancro duro (*protossifiloma*), 9 a 90 dias após o contágio (21 dias, em média), e de micropoliadenopatia regional. O cancro duro é, em geral, indolor, único, eroso ou exulcerado, com base e bordas infiltradas em rampa, fundo limpo, avermelhado, com discreta serosidade. Na mulher, ocorre com mais frequência no colo uterino (comumente passa despercebido) e na vulva (pequenos e grandes lábios); no homem, no sulco balanoprepucial e na glândula. Localizações extragenitais também são observadas e dependem do local de inoculação do agente: lábios, ânus, dedo, língua, amígdalas etc. A lesão é altamente contagiosa. Involui de

maneira espontânea entre 1 e 6 semanas (Figuras 41.2 a 41.5).



Figura 41.2 Cancro duro.



Figura 41.3 Cancro duro associado a gonorreia.



Figura 41.4 Cancro duro extragenital.





Em relação ao cancro duro, alguns aspectos devem ser ressaltados:

- sífilis decapitada: é a sífilis que, na sua evolução, não apresenta cancro, podendo ocorrer em infecções transfusionais ou em pacientes que, na fase de contaminação, faziam uso de antibióticos capazes de mascarar o aparecimento de lesão, porém em doses insuficientes para erradicar a infecção; também pode ocorrer mediante reinfecção em pacientes com imunidade parcial contra o treponema
- cancro misto ou cancro de Rollet: associação do cancro sífilítico ao cancro mole. Inicialmente, assume características de cancro mole, evoluindo em cerca de 2 semanas para o cancro duro (Capítulo 43, item *Cancro mole*)
- cancro *redux*: lesão gomosa que reaparece no lugar do antigo cancro; *pseudocancro redux* corresponderia a goma solitária no pênis. Portanto, são lesões próprias do terciarismo.

O cancro involui espontaneamente em cerca de 1 a 2 meses, não deixando cicatriz. Permanecerá apenas em 15% dos pacientes quando do início do secundarismo; já em indivíduos infectados pelo HIV, esse percentual sobe para 45%.

A adenopatia sempre presente nessa fase é regional, frequentemente inguinal, devido à localização genital habitual do cancro. É indolor, múltipla, aflegmática e, em geral, bilateral. Surge, geralmente, 10 dias após o cancro; é a sua “sombra”.

## **Sífilis secundária**

Caracteristicamente, surge, em média, 2 meses após o cancro, como erupção cutânea generalizada, simétrica, com aspecto variável, de acordo com certa cronologia. Assim, a princípio, as lesões são maculosas (*roséolas sífilíticas*). Após semanas, aparecem as sífilides papulosas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e, raramente, pustulosas (Figuras 41.6 e 41.7). A descamação periférica em algumas lesões é chamada *colarete de Bielt* (Figura 41.8). O acometimento da região palmoplantar é de grande valor diagnóstico, embora não patognomônico (Figuras 41.9 a 41.11). Máculas, pápulas e pústulas podem ser concomitantes. Lesões em corimbo são eventualmente vistas (lesão maior circundada por lesões satélites; lembra a explosão). A ausência de prurido é característica frequente e importante no diagnóstico diferencial, embora, ocasionalmente, alguns pacientes relatem esse sintoma.



Figura 41.6 Sífilis secundária: lesões eritematoinfiltradas.



Figura 41.7 Sífilis secundária – lesões eritematoinfiltradas. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 41.8 Sífilis secundária: atenção para as inúmeras lesões com colarete descamativo periférico (colarete de Biérré). (Cortesia do Dr. Felipe Aguinaga.)



Figura 41.9 Sifílido palmar.



Figura 41.10 Sifílido palmar. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 41.11 Sifílido palmoplantar.

As lesões na mucosa oral são denominadas *placas mucosas*; são múltiplas, erosivas, assintomáticas, medem cerca de 1 cm, são arredondadas ou ovais (Figura 41.12). Na mucosa oral pode apresentar-se outro tipo de lesão, como a língua despapilada, conhecida como *sinal de Cornill*. Nas zonas de atrito (sulco interglúteo, região inguinofemoral), bem como ao redor do ânus e da vulva, ocorrem as *sifíides papuloerosivas* ou, menos frequentemente, tuberoerosivas, mais conhecidas como *condiloma plano* (Figuras 41.13 e 41.14). Seu caráter vegetante deve-se às condições de umidade e fricção próprias dessas áreas. São as lesões mais contagiosas dessa fase.



Figura 41.12 Sífilis secundária: placas mucosas.



Figura 41.13 Condiloma plano.



Figura 41.14 Condiloma plano. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

Nos indivíduos da raça negra, as lesões podem apresentar configuração anular e circinada muito peculiar: são as *siflides elegantes*, mais comuns ao redor dos orifícios naturais (boca, ânus; Figuras 41.15 e 41.16).



Figura 41.15 Sífilide elegante (típica dos melanodérmicos).



Figura 41.16 Sífilide elegante em maior aumento.

O *colar de Vênus* é representado por lesões hipocrômicas em torno do pescoço. Sua ocorrência é excepcional, surgindo tardiamente no secundarismo, com maior incidência no sexo feminino. Tem evolução prolongada e, mesmo após tratamento, podem persistir máculas hipocrômicas



limitadas por pele hiperpigmentada.

Os fâneros podem estar acometidos: alopecia, madarose, paroníquia e anoníquia. A alopecia do couro cabeludo surge sobretudo nas regiões temporoparietal e occipital. Áreas de formatos irregulares e com cabelos de comprimentos variados conferem aspecto de clareiras na floresta, daí a denominação de *alopecia em clareira* (Figura 41.17). A alopecia, entretanto, pode ser difusa, por vezes a única manifestação da doença. É temporária e reversível após o controle da infecção. Além do couro cabeludo, os supercílios (causa de madarose), os cílios, o bigode e a barba são eventualmente atingidos (Figura 41.18). Manifestações gerais incluem micropoliadenopatia generalizada, mialgias, artralgias, cefaleia, meningite, febre, emagrecimento, astenia, além de iridociclite, hepatite, esplenomegalia, gastrite e periostite.



Figura 41.17 Alopecia em clareira.



Figura 41.18 Alopecia em clareira associada à madarose.

Após poucos meses haverá regressão espontânea das lesões quando, então, a doença entrará em latência.

### ***Sífilis maligna precoce***

Caracteriza-se pelo surgimento de papulopústulas e lesões ulceradas, recobertas por crostas hemorrágicas ou melicéricas; o aspecto rupioide é típico e evidencia-se por várias camadas de crostas espessas, semelhantes à concha de uma ostra, recobrindo as ulcerações. Em geral, são dolorosas, disseminadas e acompanhadas de profunda sensação de mal-estar, inapetência, mialgia e febre irregular (Figuras 41.19 a 41.21).



Figura 41.19 Sífilis maligna precoce – face.



Figura 41.20 Sífilis maligna precoce: aspecto ostráceo em algumas lesões.



Figura 41.21 Sífilis maligna precoce – ombro.

A face e o couro cabeludo são as regiões mais acometidas. É uma forma evolutiva grave da doença, caracterizada pelo surgimento de lesões ulceradas e profundas, desde o início do período secundário, que não se curam espontaneamente. O envolvimento mucoso ocorre com frequência.

As lesões respondem à penicilina tão bem como qualquer outra manifestação do secundarismo. Recentemente, com o advento da epidemia de HIV/AIDS, tem-se descrito um aumento desses casos, como formas atípicas da doença. Além disso, em alguns desses pacientes, tem sido

observado secundarismo acompanhado de testes sorológicos exageradamente elevados (estimulação policlonal de linfócitos B) ou persistentemente negativos, decorrentes da falência imunológica, ou por efeito prozona (ver item *Reações não treponêmicas*, adiante). Nesses casos, é obrigatório o exame em campo escuro de material obtido de lesões ou a impregnação pela prata do material obtido por biopsia. É indispensável a punção liquórica, sobretudo em pacientes HIV-positivos.

A sífilis maligna precoce em pacientes que iniciaram há pouco tempo a terapia antirretroviral pode ser considerada manifestação da síndrome de reconstituição imunológica.

### **Sífilis recente recidivante**

Caracteriza-se por lesões papulosas, pouco numerosas, com tendência à circinação e à circunscrição, ocorrendo depois do secundarismo e antes do terciarismo.

### **Sífilis tardia**

A história natural da sífilis, segundo trabalhos realizados na era pré-antibiótica, mostra que, quando não tratada, 37% dos pacientes evoluem, em um prazo variável de 2 a 30 anos, para sífilis terciária; em outros termos, cerca de 60% evoluem para cura espontânea. Dos que desenvolvem sífilis terciária, 16% apresentam lesões tegumentares, 10% cardiovasculares, 6% neurosífilis e 10% morrem. Estas são as conclusões do clássico trabalho iniciado por Boeck e concluído por Gjestland em Oslo (1891-1958), corroborado pela infame experimentação realizada em Tuskegee (Alabama) em negros, já em plena era antibiótica (1932-1964).

### **Manifestações tegumentares**

São em geral únicas ou pouco numerosas, assimétricas, regionais, localizadas e destrutivas, deixando cicatrizes atróficas e não retráteis. Tais lesões não são contagiosas, não envolvem espontaneamente, mas apresentam ótima resposta ao tratamento específico. São as gomas, as lesões tubercircinadas e, excepcionalmente, os nódulos justarticulares (*nodosidade justarticular de Jeanselme*).

Eritema persistente, localizado, reticulado (livedo reticular) ou não, pode ser, raramente, a única manifestação clínica da doença nesta fase.

As lesões tubercircinadas são constituídas por tubérculos e nódulos, por vezes ulcerados com arranjo arciforme ou reniforme, de crescimento lento centrífugo e com cicatrização central. Têm coloração vermelho-amarronzada e podem ser muito descamativas. O tamanho pode variar de alguns milímetros a muitos centímetros (Figuras 41.22 e 41.23).



Figura 41.22 Lesões tuberocircinadas, sífilis terciária.



Figura 41.23 Sífilis terciária. (Cortesia do Dr. Vitor Azulay.)

As gomas podem originar-se primariamente não só no tegumento, mas também em ossos, músculos, septo ventricular, fígado, estômago etc. Pode ocorrer perfuração de palato e destruição do maciço central da face. Todavia, a mucosa mais atingida é a da língua, onde a lesão se localiza na porção central (Figuras 41.24 e 41.25).



Figura 41.24 Sífilis tardia: goma.



Figura 41.25 Goma de palato.

Os nódulos justarticulares ocorrem também em outras doenças. Os cotovelos são a localização preferencial, e os nódulos são indolores, móveis e de consistência amolecida. As principais

complicações são listadas a seguir.

## **Complicações cardiovasculares**

O acometimento cardiovascular ocorre em, aproximadamente, 10% dos pacientes não tratados. Manifestações clínicas ocorrem 10 a 40 anos após a infecção. Destas, a mais frequente é a aortite sífilítica, incidindo em 70 a 80% dos pacientes com sífilis cardiovascular, geralmente assintomática. Outras complicações cardiovasculares incluem aneurisma de aorta ascendente, estenose do óstio coronário e insuficiência aórtica. Calcificação linear na aorta ascendente, dilatação aórtica e som de tambor ao fechamento de válvula aórtica são indicativos de aortite sífilítica.

## **Neurossífilis**

O *T. pallidum* geralmente invade o SNC dentro de 3 a 18 meses após a inoculação, em 15 a 40% dos pacientes, e, dos pacientes com sífilis primária não tratada, 7% apresentam sintomatologia. Pacientes HIV-positivos desenvolvem mais frequente e precocemente a neurossífilis. Esta pode ser classificada em assintomática e sintomática (formas meningítica, cerebrovascular e parenquimatosa). Habitualmente ocorre superposição dessas formas.

A forma assintomática é a mais comum, caracterizada por alterações liquóricas com ausência de manifestações clínicas. Os pacientes em que ela incide apresentam risco de evoluir para formas sintomáticas em 10 anos, e o risco aumenta com o passar do tempo; ocorrerá em 20% dos casos.

A *meningite sífilítica* geralmente aparece nos 2 anos iniciais após a infecção primária. Seus sintomas mais comuns são cefaleia, rigidez de nuca, náuseas, vômitos e paralisia de nervos cranianos. O liquor é sempre anormal. O quadro pode ser brando e desaparecer espontaneamente em alguns dias.

A *sífilis cerebrovascular* ou *meningovascular* ocorre, em média, 6 a 7 anos após a infecção inicial. Seu quadro clínico mais frequente assemelha-se ao de acidente vascular encefálico (AVE) da artéria cerebral média, levando a hemiparesia ou hemiplegia ou a outros sinais focais. Os pacientes têm, em média, de 30 a 50 anos, e cerca de metade apresenta pródromos, como tontura, cefaleia, insônia, perda de memória e alterações de humor por semanas ou meses antes do infarto cerebral. O liquor está quase sempre alterado. Pode ocorrer sífilis meningovascular medular, ocasionando meningomielite e mielite aguda transversa.

A neurossífilis parenquimatosa é representada pela paralisia geral progressiva, pela *tabes dorsalis* e pela atrofia óptica.

A paralisia geral progressiva inicia-se 15 a 20 anos após a infecção inicial. O início é insidioso, com alterações de memória, do senso crítico e de conduta, além de irritabilidade e falta de interesse em relação à aparência pessoal. Com a evolução, os estados físico e mental pioram, caracterizando-se por demência, disartria, tremores, convulsões, alterações da marcha e pupilas de Argyll-Robertson (pupilas pequenas, irregulares, desiguais, com reflexo de acomodação

preservado, mas sem reflexo fotomotor). O liquor é invariavelmente anormal. Sem tratamento, o paciente morre em 3 a 4 anos.

A *tabes dorsalis* manifesta-se 15 a 25 anos após a infecção inicial, em decorrência de lesões nas colunas e raízes posteriores da medula e dos gânglios da raiz dorsal. Seus principais sintomas são dores lancinantes nos membros inferiores, ataxia, incontinência urinária, parestesias etc. Seus sinais mais frequentes são anormalidades pupilares (inclusive pupilas de Argyll-Robertson), ausência de reflexos aquileu e patelar, alterações sensoriais, atrofia óptica, paralisia ocular e articulações de Charcot. O liquor é normal em 5 a 10% dos pacientes.

A atrofia óptica, que geralmente afeta um dos olhos, pode acarretar amaurose bilateral, se não tratada a tempo.

## **Sífilis congênita**

Ver adiante.

### **▪ Diagnóstico**

Pode ser feito pelos métodos apresentados a seguir.

## **Pesquisa direta do *T. pallidum***

Indicada apenas quando há cancro e lesões mucocutâneas do secundarismo e na sífilis congênita recente. O *T. pallidum* não é cultivável; o coelho é suscetível e utilizado como fonte para os testes treponêmicos.

### **Microscopia em campo escuro**

O local deve ser limpo com soro fisiológico e, depois de seco, escarificado. A serosidade que surge deve ser imediatamente disposta em uma lâmina e coberta por lamínula. O examinador deve usar luvas. Evidenciam-se treponemas vivos. Nas lesões da mucosa oral e da genitália, a interpretação cuidadosa por laboratorista experiente é essencial, devido à presença de treponemas saprófitas. A sensibilidade varia de 74 a 86%, podendo a especificidade alcançar 97%, dependendo da experiência do avaliador.

### **Impregnação pela prata ou pelo método da tinta da China**

Em material fixado com intuito de evidenciar treponemas no material biopsiado. Todos os métodos de coloração são inferiores ao campo escuro.

### **Imunofluorescência direta**

Colhe-se o fragmento de pele de lesão suspeita e coloca-se o anticorpo marcado sobre o material em que se deseja revelar o antígeno específico (*T. pallidum*). O exame é altamente específico e com sensibilidade superior a 90%; praticamente elimina a possibilidade de erros de interpretação com treponemas saprófitas (Figura 7.11).

O diagnóstico diferencial morfológico com outras espiroquetas geralmente não apresenta



dificuldades, quando visto por laboratorista experiente. Entretanto, o *T. dentium*, saprófita da mucosa oral, devido à forma e ao movimento semelhantes aos do *T. pallidum*, pode ser de difícil diferenciação morfológica. Além destes, treponemas saprófitas da área genital podem, por vezes, ser confundidos com o agente etiológico da sífilis.

### Reação em cadeia pela polimerase

É pouco empregada na prática, mas pode ser aplicada sobretudo nas lesões da sífilis primária, da congênita e da neurosífilis com alta sensibilidade e especificidade.

## Sorologia

As reações sorológicas podem ser *não treponêmicas* (lipídicas) e *treponêmicas*. É, de longe, o exame mais empregado no diagnóstico da sífilis.

### Reações não treponêmicas

As *reações lipídicas*, também denominadas *imunolipiderreações*, podem ser: de macro ou microfloculação (VDRL, RPR, reagina sérica não aquecida etc.) ou de fixação de complemento (Wassermann etc., em desuso). O antígeno empregado é uma associação de cardiolipina, colesterol e lecitina. Na prática, as mais utilizadas são VDRL (*veneral disease research laboratory*) e RPR (*rapid plasma reagin*), em que a floculação é mais bem visualizada graças ao carvão adicionado ao antígeno. Este exame dispensa microscópio, por isso pode ser realizado no próprio local de atendimento, em 60 min.

A imunolipidorreação pode ser positiva em pacientes sem sífilis. Os autores de língua francesa chamam as reações desse tipo de reações inespecíficas, e os de língua anglo-saxônica, de reações biológicas falso-positivas. Podem ser divididas em *transitórias* e *persistentes*. As *reações transitórias* se negativam dentro de 6 meses, como as que podem ser encontradas na malária, na gravidez, na mononucleose infecciosa, nas viroses, após vacinação antivariólica, toxicomania, pneumonia viral, tuberculose, endocardite e outras. As reações persistentes permanecem positivas além de 6 meses, como as que podem ser encontradas na hanseníase virchowiana (35%) e em doenças autoimunes (lúpus, entre outras).

As imunolipiderreações devem ser tituladas. Os títulos em geral são altos (acima de 1/16) nas treponematoses, podendo ser superiores a 1/512. Além disso, são o melhor meio de controle da terapêutica, embora a quantificação da RPR não seja comparável à do VDRL. Em termos de saúde pública, são considerados positivos para sífilis quando  $\geq 1/8$ .

**Efeito prozona.** Em soros com altos títulos devido ao excesso de anticorpos, pode não ocorrer floculação nas diluições iniciais, produzindo resultado aparentemente negativo. Para evitar esse fenômeno, é importante realizar sempre a diluição do soro.

### Reações treponêmicas

São mais específicas (praticamente 100%) do que as reações lipídicas; de modo geral, também

são mais sensíveis, mas a sensibilidade varia com o tipo de reação e com a fase da doença. Compreendem o teste de imobilização do treponema (TPI), o teste de Reiter, o teste de hemaglutinação do *T. pallidum* (TPHA), o FTA-ABS e o FTA-ABS-IgM. Destes, o mais utilizado é o FTA-ABS (ABS = absorção de anticorpos treponêmicos com cepas de treponema de Nichols antes de ser aplicado o antissoro anti-*T. pallidum* marcado com fluoresceína).

São reações com alta sensibilidade e especificidade, com exceção dos casos de falso-positividade (outras treponematoses, borreliose, doenças autoimunes etc.). Tornam-se precocemente positivas e tendem a permanecer assim por tempo indefinido, mesmo após a cura; portanto, em indivíduos com VDRL negativo e FTA-ABS positivo, a história patológica progressiva deve ser cuidadosamente investigada, já que esses resultados podem retratar apenas infecção passada, já resolvida.

O FTA-ABS-IgM denota infecção recente e é utilizado no diagnóstico de sífilis congênita recente, pois anticorpos IgM indicam síntese de imunoglobulina por parte da criança, e não aquisição passiva de anticorpos maternos. FTA-ABS-IgM e FTA-ABS-IgG, embora possam ser úteis no diagnóstico sorológico precoce, pois se tornam positivos em torno da segunda à terceira e da quarta à quinta semana de infecção, respectivamente, não servem como controle de cura. O FTA-ABS-IgM negativa-se espontaneamente, haja ou não cura, enquanto o FTA-ABS-IgG permanece positivo mesmo após a cura, na maioria dos casos.

Recentemente foi demonstrado que em muitos pacientes com sífilis primária tratada precocemente o FTA-ABS nunca se torna positivo ou negativa-se em 2 a 3 anos. O TPMHA é um teste de micro-hemaglutinação que vem substituindo o FTA-ABS-IgG por ser mais barato e fácil de realizar.

Os testes rápidos treponêmicos são superiores ao RPR, de grande importância no auxílio do diagnóstico devido à leitura imediata, e foram desenvolvidos a partir dos testes de aglutinação; o teste imunocromatográfico é o mais eficaz por possibilitar a detecção visual e qualitativa de anticorpos (IgG, IgM e IgA) contra antígeno recombinado de 47 kDa do *T. pallidum* em sangue total, soro e plasma humano. O sangue pode ser coletado com uma picada no quirodático, facilitando o exame. A leitura do teste é feita após 5 a 20 min da sua realização.

O teste EIA (*enzymatic immunoassay*, imunoensaio enzimático treponêmico) nos EUA vem se tornando mais popular como exame para rastreamento e poderá substituir os testes não treponêmicos para este fim. É mais específico que o RPR e mais sensível que o FTA-ABS para infecções passadas. *Western blot* é outro teste igualmente sensível e específico, porém ainda sem aplicação rotineira.

É importante destacar a correlação entre os estágios da sífilis e a sensibilidade das reações. Na fase primária, a reação mais sensível, isto é, mais precoce, é o FTA-ABS seguido das imunolipidorreações; estas só se positivam a partir da primeira semana após o aparecimento do cancro. Na fase secundária, todas as reações apresentam sensibilidade próxima a 100%. Na sífilis

tardia, a sensibilidade das imunolipidorreações cai para 70%, enquanto as treponêmicas tendem a persistir indefinidamente. O FTA-ABS-IgM é a mais precoce de todas as reações e, além disso, demonstra processo em atividade. É útil, também, para o diagnóstico da sífilis congênita. A Figura 41.1 contribui para melhor compreensão.

## **Exame do liquor**

O *exame do liquor* está indicado: quando há aumento de 4× nos títulos de VDRL, quando títulos inicialmente altos (> 1:32) não diminuem 4× (2 diluições) dentro de 12 a 24 meses da terapia (especialmente em pacientes HIV-positivos), com sinais ou sintomas de evolução da sífilis e na sífilis tardia sintomática.

Atualmente, há, por parte de alguns autores, o questionamento quanto à validade e ao benefício da punção lombar nos pacientes imunocompetentes assintomáticos com sífilis de mais de 1 ano de duração, apenas com o intuito de detectar possível neurosífilis (NS) assintomática. Isso porque, na verdade, os riscos e as complicações de uma punção lombar sobrepõem-se aos seus benefícios, e porque o exame de liquor pode apresentar resultados falso-negativos em muitos pacientes com NS.

Além desses dados, embora se demonstre que a penicilina benzatina (PB) não atinge níveis mensuráveis no liquor, estudos utilizando doses baixas de PB resultaram em aproximadamente 90% de cura nos casos de NS assintomática. Isso sugere que o mecanismo de cura da neurosífilis com PB não está relacionado apenas com os níveis liquóricos do antibiótico. Portanto, as indicações de punção lombar devem ser avaliadas com senso crítico.

Na análise do liquor, deve-se proceder a:

- contagem celular:
  - 5 a 9 linfócitos/mL: suspeito
  - 10 ou mais linfócitos/mL: anormal
- dosagem de proteínas superior a 40 mL%: anormal
- títulos elevados de IgM e IgG
- reações sorológicas: os testes sorológicos não treponêmicos, como o VDRL, apresentam-se positivos em 22 a 61% dos pacientes com NS. A especificidade do FTA-ABS é controversa, já que sua positividade no liquor pode representar apenas anticorpos residuais decorrentes do trauma do próprio procedimento. Portanto, em pacientes com suspeita clínica de neurosífilis, com VDRL negativo e FTA-ABS positivo, a conclusão de atividade da doença deve ser feita pelo achado de aumento de células e de proteínas
- PCR: método bastante sensível e específico que certamente ajuda na identificação do treponema. O problema é como separar esse achado do sangue advindo da própria punção na neurosífilis.

## **Exame histopatológico**

Esse exame não é empregado rotineiramente para diagnóstico. No entanto, como seus achados

são bastante sugestivos, muitas vezes o patologista suspeita do diagnóstico de sífilis, havendo necessidade de confirmação por exames sorológicos, além da técnica específica para identificação do treponema quando da sífilis recente. Fundamentalmente, na maioria das vezes, observam-se proliferação de células endoteliais e/ou infiltrado linfoplasmocitário perivascular em manguito na S2. Na sífilis tardia, além das alterações vasculares, encontra-se infiltrado granulomatoso, constituído de linfócitos, plasmócitos, células epitelioides gigantes, com ou sem necrose central. Na sífilis maligna precoce, além dos achados característicos ocorre endoarterite obliterante.

## **Exame radiológico**

Nos casos suspeitos de sífilis congênita, a radiografia dos ossos longos pode oferecer auxílio diagnóstico. As alterações mais características são osteocondrite, periostite e osteomielite. Em alguns casos podem ser as únicas alterações no recém-nascido.

## **■ Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial contempla os seguintes aspectos:

- cancro duro: cancro mole, herpes simples, donovanose, linfogranuloma inguinal, escabiose, ulcerações traumáticas, carcinoma espinocelular do pênis ou da vulva, hemorroidas e síndrome de Behçet
- roséola sífilítica: erupções medicamentosas, viroses exantemáticas, pitiríase rósea de Gibert e urticária
- sífilides papulosas: psoríase, hanseníase e acne
- condiloma plano: condiloma acuminado e nevo verrucoso quando de localização genital
- goma: micoses profundas, tuberculose cutânea, leishmaniose
- na mucosa oral e nos lábios: leucoplasia pilosa, candidíase, citomegalovirose e ectopia de glândulas sebáceas.

## **■ Tratamento**

Penicilina é o fármaco de escolha para todas as formas de sífilis, especialmente quando há evidência de invasão do SNC. Nesse caso, não existem estudos controlados mostrando eficácia de outras medicações. Até o momento, resistência do *T. pallidum* à penicilina não foi relatada. A baixa concentração de 0,03 UI/mL, mantida por 7 a 10 dias, é mais do que suficiente para cura da infecção, visto que dose 10 vezes menor é capaz de matar cerca de 50% dos treponemas em 16 h. Diversos esquemas de tratamento são preconizados; apenas os mais utilizados serão descritos.

## **Sífilis recente**

Engloba a sífilis primária, secundária ou latente recente:

- penicilina G benzatina, 2.400.000 UI dose única IM (primária), ou 2.400.000 UI de 7/7 dias IM,

durante 2 semanas (dose total 4.800.000 UI – secundária ou latente recente)

- penicilina G procaína, 600.000 UI IM/dia, durante 10 dias.

Ambos os tratamentos são curativos, porém o primeiro é mais amplamente utilizado pela facilidade de administração.

Outros antibióticos alternativos para o caso de alergia à penicilina:

- tetraciclina, 500 mg VO de 6/6 h, durante 15 dias
- eritromicina, 500 mg VO de 6/6 h, durante 15 dias
- doxiciclina, 100 mg VO de 12/12 h, durante 15 dias.

Não existem dados que confirmem a eficácia do tratamento com doxiciclina, tetraciclina ou eritromicina. Além disso, terapêutica oral, requerendo quatro tomadas diárias, torna difícil a aderência ao tratamento. O paciente deverá ser conscientizado da importância e da obediência ao esquema prescrito. A azitromicina mostrou-se ineficaz com dose única de 2 g em número elevado de casos.

## **Sífilis tardia**

Engloba as sífilis terciária, latente, tardia, cardiovascular e tegumentar, com exceção da neurosífilis.

Embora não existam estudos que estabeleçam o melhor esquema terapêutico, é recomendado nessa fase penicilina benzatina, 2.400.000 UI IM a cada 7 dias, durante 3 semanas (dose total 7.200.000 UI).

Antibióticos alternativos para o caso de alergia à penicilina:

- tetraciclina, 500 mg VO de 6/6 h, durante 30 dias
- eritromicina, 500 mg VO de 6/6 h, durante 30 dias
- doxiciclina, 100 mg VO de 12/12 h, durante 30 dias.

## **Neurosífilis**

O tratamento deve ser feito com:

- penicilina G cristalina, 18 a 24 milhões UI IV/dia (3 a 4 milhões UI 4/4 h), durante 10 a 14 dias
- penicilina G procaína, 2,4 milhões UI IM/dia, mais probenecida, 500 mg VO 4 vezes/dia, durante 14 dias.

Ambas as opções devem ser seguidas de penicilina G benzatina, 2.400.000 UI IM semanalmente, durante 3 semanas consecutivas.

Embora não existam dados clínicos definitivos sobre terapêuticas alternativas (casos de alergia à penicilina) para neurosífilis, ceftriaxona, 1 a 2 g/dia, durante 14 dias, parece a mais eficaz. Não deve ser usada em pacientes com história de anafilaxia; nesses casos, deve-se proceder à dessensibilização. É necessário exame semestral do liquor até a normalização.

## **Gestantes**

As pacientes não alérgicas à penicilina deverão receber o mesmo tratamento anteriormente citado, de acordo com o estágio da doença. Não há alternativa terapêutica eficaz para grávidas alérgicas à penicilina. Nesses casos, deve-se proceder à dessensibilização. Na impossibilidade desta, o antibiótico empregado será a eritromicina (esterato ou etilsuccinato), já que o estolato está associado à icterícia colestática em gestantes; as tetraciclinas são contraindicadas na gravidez. Pacientes tratadas durante a segunda metade da gravidez estarão sob risco de trabalho de parto prematuro e/ou sofrimento fetal, se o tratamento desencadear a reação de Jarisch-Herxheimer (Capítulo 80, item *Penicilinas*, subitem *Dessensibilização*). Natimorto é uma complicação rara.

## **Associação a HIV**

Na maioria das vezes, a evolução da sífilis nos pacientes com HIV é igual à dos demais pacientes, porém observam-se com elevada frequência: mais de um protossífiloma, persistência maior do cancro no secundarismo (Figura 41.26) e maior número de pacientes com neurosífilis de instalação muito mais rápida. O programa de DST/AIDS do Ministério da Saúde e o do CDC preconizam que os pacientes soropositivos devem ser tratados com os mesmos esquemas e dosagens dos soronegativos. A punção liquórica é recomendável, mas não obrigatória. No caso de neurosífilis, o tratamento é igual ao dos pacientes não infectados pelo HIV. Pacientes alérgicos devem ser dessensibilizados. Em indivíduos soropositivos, falhas terapêuticas são mais frequentes, por isso devem ser monitorados com mais regularidade. É necessário realizar o controle clínico e sorológico mensalmente nos primeiros 6 meses (ver item *Sífilis maligna precoce*, anteriormente, e Capítulo 80, item *Penicilinas*, subitem *Dessensibilização*).



Figura 41.26 A. Cancro duro associado a secundarismo em paciente com AIDS. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.) B. Sífilis secundária (erupção eritematopapulosa).

## ***Sífilis congênita***

Ver adiante.

## ▪ **Complicações do tratamento**

### **Reação de Jarisch-Herxheimer**

Ocorre essencialmente na fase secundária e caracteriza-se por cefaleia, febre, calafrios, artralgias e mialgias; exacerbação das lesões pode ocorrer cerca de 4 a 12 h após o início do tratamento com penicilina. Tal reação deve-se à liberação súbita e maciça de antígenos treponêmicos. O paciente deverá ser advertido previamente para tal possibilidade, uma vez que poderá abandonar o tratamento pensando tratar-se de reação medicamentosa. Essa reação deve ser tratada com analgésicos e repouso. Ela desaparece em 24 h. Pode ser evitada com a administração prévia de 20 mg de prednisona oral, tetraciclina ou eritromicina, 1 g/dia, durante 2 a 3 dias antes do início da terapia.

### **Reação de Hoigne**

Caracteriza-se por taquicardia, elevação da pressão arterial, distúrbios audiovisuais, sintomas psicóticos agudos e, eventualmente, convulsão; dura cerca de 30 min. Ocorre com o uso de penicilina procaína em aproximadamente 1:1.000 casos tratados. Acredita-se que seja por injeção intravascular em pequena quantidade.

### **Reação paradoxal**

Provocada pela liquefação das gomas, após o início do tratamento, levando ao agravamento do quadro clínico, cujas manifestações estarão relacionadas com a estrutura acometida.

Quanto às *reações alérgicas*, os quatro mecanismos clássicos da classificação de Gell e Coombs podem ocorrer. Choque anafilático é raro e, eventualmente, fatal.

## ▪ **Acompanhamento**

### **Cura e atividade sexual**

A cura bacteriológica processa-se antes da cura clínica. Apenas 24 h após a administração de penicilina, o paciente poderia ser liberado para reiniciar suas atividades sexuais; deve-se, porém, esperar mais 1 dia como margem de segurança. Nos pacientes tratados com tetraciclina ou eritromicina, são necessários 5 dias para que deixem de ser transmissores.

### **Controle de cura**

Deve-se solicitar aos 3, 6, 9 e 12 meses. No segundo ano, a cada 6 meses. Os títulos comumente sobem no início do tratamento, sendo, pois, incorreto solicitar sorologia para controle logo após seu término. Por vezes, títulos baixos (1:2 e 1:4) podem persistir vários meses e, até mesmo, indefinidamente. Não implicam novo tratamento e são denominados “cicatrices sorológicas”.

### **Retratamento**

Deverá ser considerado quando houver persistência ou recorrência de sinais clínicos, aumento



de 4 vezes ou mais nos títulos do VDRL ou quando não houver queda de 3 a 4 diluições do VDRL em relação à titulação inicial no prazo de 1 ano. Possibilidades de reinfecção ou falha terapêutica devem ser consideradas, bem como retratamento. Caso não seja possível estabelecer o diagnóstico de reinfecção ou falha terapêutica, impõe-se o exame de liquor.

## ■ Prevenção e controle

Os objetivos do controle da sífilis são a interrupção da cadeia de transmissão e a prevenção de novos casos. Evitar a transmissão da doença consiste em detectar e tratar de modo precoce e adequado o paciente e o parceiro, ou parceiros. Na detecção de casos, a introdução do teste rápido em parceiros de pacientes ou de gestantes poderá ser muito importante.

O tratamento apropriado é o emprego da penicilina como primeira escolha nas doses adequadas. Em situações especiais, como aumento localizado do número de casos, o tratamento profilático poderá ser uma opção. A prevenção de novos casos deverá ter como estratégia informar a população, especialmente os grupos mais vulneráveis (prostitutas, usuários de drogas ilícitas intravenosas etc.), sobre a doença e os meios para evitá-la. É importante o aconselhamento ao paciente procurando mostrar a necessidade da comunicação ao parceiro e o estímulo ao uso dos preservativos na relação sexual. A reciclagem constante e continuada das equipes de saúde integra esse conjunto de medidas para prevenção e controle da sífilis.

Por ter o *T. pallidum* poucos antígenos proteicos, lamentavelmente até agora não foi obtida vacina efetiva.

## ▶ Sífilis congênita

### ■ Conceito

Infecção transmitida da mãe para o feto, pela circulação transplacentária, que ocorre desde o início da gestação. O conceito de *sífilis perinatal* englobaria também a possibilidade de contágio durante o parto. A doença não é transmitida pelo aleitamento. A definição de caso para sífilis congênita está no Quadro 41.1.

#### Quadro 41.1

#### Definição de caso de sífilis congênita.

Caso confirmado: *T. pallidum* ou seu material genético constatado fisicamente em amostras de lesões, líquido amniótico, cordão umbilical ou tecidos oriundos da necropsia

Caso presuntivo: pelo menos um dos seguintes parâmetros está presente:

- RN ou criança cuja mãe infectada não tenha sido tratada ou tenha sido de maneira inadequada
- RN ou criança exibindo teste treponêmico positivo e algumas das seguintes alterações: evidência de sífilis congênita ao exame físico; alterações radiológicas; VDRL positivo no liquor; elevado conteúdo de proteínas ou leucocitose no liquor, na ausência de outras causas; IgM positiva para lues
- Natimorto sífilítico – morte fetal em gestação de mais de 20 semanas ou feto com peso superior a 500 g, nascido de mãe com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada

Fonte: Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília: MS/PN de DST/AIDS, 2005.

## ▪ Epidemiologia

Estima-se que atualmente no Brasil a incidência da doença na gestação seja de 1,6%. A ausência de tratamento da infecção materna recente implica contaminação do feto em 80 a 100% dos casos. Já a sífilis tardia materna não tratada pode acarretar infecção em cerca de 30% dos fetos.

A sífilis congênita, na gestante e adquirida, assim como a infecção pelo HIV na gestante e a AIDS/SIDA (doença), são de notificação compulsória no Brasil.

## ▪ Etiopatogenia

Antigamente, acreditava-se que só ocorreria a partir do 4<sup>+</sup> mês, quando a membrana de Langhans do córion, ao sofrer atrofia, tornava-se mais permeável ao treponema. Outra provável explicação para que a infecção seja mais danosa ao concepto é que, a partir desse momento, já começa a ocorrer resposta inflamatória.

As manifestações da doença estão relacionadas com o tempo de duração da infecção materna, se anterior ou durante a gravidez, e, por conseguinte, com o grau de imunidade adquirida, o número de treponemas infectantes e o momento em que se deu a transmissão da infecção. Se ocorrer em uma fase inicial da gestação, será grande a chance de abortamento; em uma fase tardia, poderão ocorrer, além de natimortos e prematuros, as manifestações clínicas da doença. Estas podem estar ausentes ao nascimento ou surgir dias, meses ou anos após.

## ▪ Clínica

A infecção transplacentária é mais grave do que a adquirida, pelo fato de ser maciça. É chamada *sífilis congênita recente* quando as manifestações clínicas surgem antes do segundo ano de vida; depois desse período denomina-se *sífilis congênita tardia*. Ocorre morte perinatal em 40% das crianças infectadas, em geral por insuficiência hepática, infecção ou hemorragia pulmonar.

### **Manifestações da sífilis congênita recente**

As manifestações da doença incluem rinite hemorrágica, erupção eritematopapulosa (Figura 41.27), placas mucosas, condiloma *latum* (plano), fissuras anais e periorais radiadas, bolhas palmoplantares (pênfigo sífilítico), microadenopatia, hepato e/ou esplenomegalia e osteocondrite (a dor impede o movimento; pseudoparalisia de Parrot). A coroidite e a irite são raras.



Figura 41.27 Sífilis congênita: lesões eritematopapulodescamativas.

### ***Manifestações da sífilis congênita tardia***

Algumas manifestações são: queratite intersticial, iridociclite, coroidorretinite, hidrartrose bilateral de Clutton (aumento do espaço articular sem alterações ósseas), gomas em várias localizações, tibia em sabre (Figura 41.28), neurolabirintite com surdez devido ao acometimento do nervo auditivo, neurosífilis (paralisia geral juvenil dos 6 aos 20 anos, atrofia do nervo óptico; *tabes dorsalis* é mais rara).



Figura 41.28 Tibia em sabre.

# Estigmas

*Dentes de Hutchinson* (incisivos menores, cônicos e com entalhe semilunar; Figura 41.29), que podem estar associados a queratite e surdez, constituindo a *triáde de Hutchinson*. Molar moriforme, nódulos de Parrot no crânio, nariz em sela, fronte olímpica, fundo de olho “sal e pimenta” são outros estigmas. O  *sinal de Higoumenakis* é caracterizado por alargamento irregular da articulação esternoclavicular e é decorrente de periostite prévia.



Figura 41.29 Dentes de Hutchinson.

## ■ Diagnóstico

O diagnóstico da sífilis congênita depende da combinação dos critérios clínico, sorológico, radiográfico e da microscopia direta. Radiografias de ossos longos são importantes, principalmente porque há casos de recém-nascidos infectados assintomáticos cuja única alteração é o achado radiográfico, o que ocorre em 4 a 20% dos casos.

Na sífilis congênita é feito pelo achado do treponema em algumas lesões (placas mucosas, lesões bolhosas, condiloma) ou pela sorologia. Convém chamar a atenção para o diagnóstico sorológico na ausência de lesões. Os anticorpos maternos podem passar ao feto sem infecção, e, nesse caso, é necessário realizar sorologia quantitativa periódica (negativação dentro de meses após o nascimento – eliminação dos anticorpos) ou FTA-ABS-IgM, visto que a molécula de IgM não ultrapassa a barreira placentária, sendo, portanto, diagnóstica, quando positiva, de infecção fetal (Figura 41.30).

## ■ Tratamento

O tratamento deve ser instituído no caso em que a mãe tenha sido tratada de modo inadequado ou com eritromicina. Antes, porém, é necessário realizar o exame do liquor. Eritromicina ou tetraciclina não são terapias recomendadas para sífilis congênita recente.

O tratamento da sífilis congênita conforme recomendações do Ministério da Saúde é apresentado na Figura 41.30 e no Quadro 41.2.

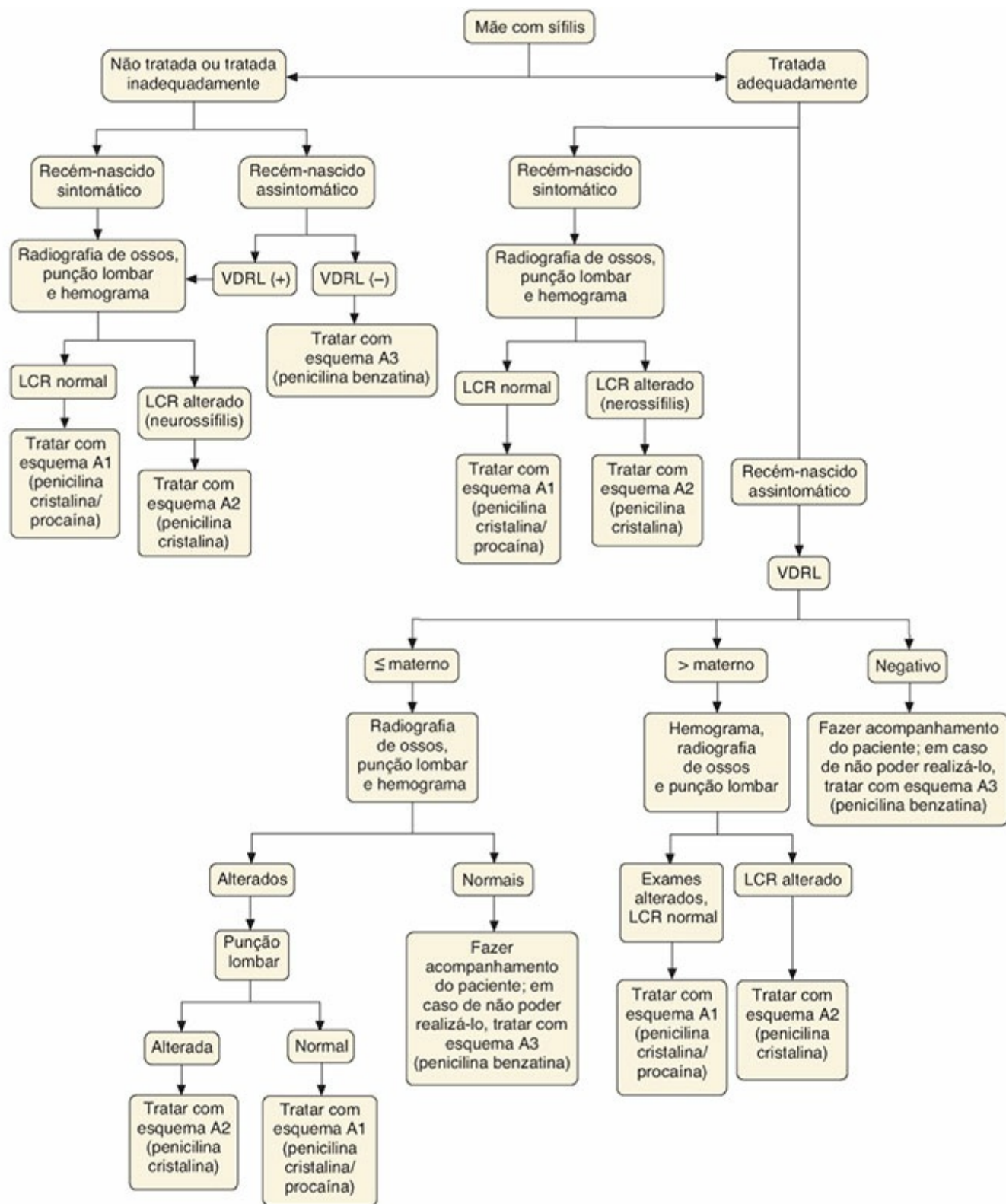


Figura 41.30 Algoritmo para diagnóstico e tratamento da sífilis congênita. Fonte: Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília: MS/PN de DST/AIDS, 2005.

#### Quadro 41.2

#### Esquema de tratamento da sífilis congênita.

##### Período neonatal

A – Nos RN de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente do resultado do VDRL do RN, realizar: radiografia de ossos longos, punção lombar (na impossibilidade de realizar esse exame, tratar o caso como neurosífilis) e outros exames, quando clinicamente indicados. E tratar de acordo com os seguintes critérios:

A1 – Se houver alterações clínicas e/ou sorológicas e/ou radiológicas, o tratamento deverá ser com penicilina cristalina 50.000 UI/kg/dose IV, 2 vezes/dia, se tiver menos de 1 semana de vida, e 3 vezes/dia, se tiver mais de 1 semana de vida, durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/kg, IM, durante 10 dias

A2 – Se houver alteração líquórica, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina, 50.000 UI/kg/dose IV, 2 vezes/dia, se tiver menos de 1 semana de vida, e 3 vezes/dia, se tiver mais de 1 semana de vida, durante 14 dias

A3 – Se não houver alterações clínicas, radiológicas e/ou líquóricas, e a sorologia do RN for negativa, deverá ser adotado tratamento com penicilina G benzatina, IM, na dose única de 50.000 UI/kg. O acompanhamento é obrigatório; sendo este impossível, o RN deverá ser tratado com o esquema A1

B – Nos RN de mães adequadamente tratadas: realizar VDRL em amostra de sangue periférico do RN; se for reagente com titulação maior que a materna e na presença de alterações clínicas, realizar radiografias de ossos longos e análise do LCR. E ainda:

B1 – Se houver alterações radiológicas, sem alterações líquóricas, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina, 50.000 UI/kg/dose, 2 a 3 vezes/dia dependendo da idade, durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/kg, IM, durante 10 dias (esquema A1)

B2 – Se houver alteração líquórica, o tratamento deverá ser com o esquema A2

C – Nos RN de mães adequadamente tratadas: realizar o VDRL em amostra de sangue periférico do recém-nascido:

C1 – Se for assintomático e o VDRL não for reagente, proceder apenas ao seguimento clinicolaboratorial. Na impossibilidade de garantir o seguimento, deve-se proceder ao tratamento com penicilina G benzatina, IM, na dose única de 50.000 UI/kg

C2 – Se for assintomático e tiver o VDRL reagente, com título igual ou menor que o materno, acompanhar clinicamente. Na impossibilidade do seguimento clínico, investigar e tratar como A1 (sem alterações no LCR) ou A2 (com alterações no LCR)

Fonte: Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília: MS/PN de DST/AIDS, 2005.

## ■ Profilaxia

A profilaxia da sífilis congênita é feita mediante a solicitação do VDRL, com eventual tratamento das gestantes infectadas durante as consultas do pré-natal.

## ▶ Sífilis endêmica

Conhecida com o nome *bejel*, ocorre em certos países de baixo nível sanitário e é causada pela subespécie *epidemicum* do *Treponema pallidum*. É variante epidemiológica da sífilis, caracterizada pelos seguintes aspectos:

- acomete populações de baixo nível socioeconômico e sanitário
- contamina de modo direto e não sexual (contato com a pele ou mucosa, inclusive a saliva)
- incide mais em crianças
- apresenta congenitalidade rara, visto que a gestante, tendo adquirido a sífilis em criança, já se encontra no período tardio
- causa lesões cutaneomucosas semelhantes às da sífilis
- acomete frequentemente os ossos
- revela-se raramente por manifestações cardiovasculares e neurológicas.

O tratamento consiste em penicilina benzatina na dose de 1.200.000 UI, IM.

## ▶ Framboesia, bouba ou pian

## ▪ Conceito

Treponematose causada pelo *T. pallidum* subespécie *pertenue*, não venérea, infectocontagiosa, que produz lesões apenas cutâneas e osteoarticulares, sem invasão dos órgãos internos.

## ▪ Epidemiologia

Doença endêmica, exclusiva de certos países da zona intertropical, com umidade e temperatura elevadas e condições socioeconômico-sanitárias baixas. Na década de 1950, estimava-se em 50 a 150 milhões o total de pacientes com bouba em todo o mundo. É mais comum no jovem do sexo masculino. As campanhas da OMS, nas décadas de 1950 e 1960, com a terapêutica pela penicilina, possibilitaram erradicar a doença na maioria das áreas endêmicas. Porém, a persistência da pobreza e a ausência de medidas de supervisão e controle adequadas resultaram na reemergência da bouba em muitos países tropicais.

Em 1987, por meio de pesquisa realizada na República Central Africana, verificou-se que 15% dos pigmeus (crianças) examinados apresentavam sorologia positiva e clínica compatível com bouba. Novo foco de bouba foi observado no Equador, em 1988; outro na Nigéria, em 1994; na Indonésia ainda existem focos de bouba. Atualmente, estima-se que 100 milhões de crianças estejam em áreas sob risco de contaminação.

## ▪ Etiologia

O *T. pertenue* tem as mesmas características do *T. pallidum* e também não é cultivável; penetra em áreas expostas (contágio inter-humano) e erodidas da pele, pelo contato direto ou, mais raramente, pela mosca *Hippelates*. A lesão de inoculação (bouba-mãe) surge após período de incubação de 20 a 40 dias, ou mesmo mais; pode persistir vários meses e envolver com cicatriz.

Depois de 2 a 4 meses (com ou sem lesão de inoculação), surgem lesões de disseminação, porém de morfologia idêntica, apenas menores (são as “framboesias-filhas”), e lesões de redisseminação hematogênica, as framboesides. Após 3 ou 4 anos, a infecção permanece em latência ou aparecem lesões tardias, que tendem a ser circunscritas e destrutivas. As alterações histopatológicas são semelhantes às da sífilis, porém sem vasculite. Na infecção boubática, não há a nitidez dos três períodos da sífilis; a sequência é mais linear.

## ▪ Clínica

O “framboesoma-mãe” é uma lesão papulosa que se torna vegetante e ulcerada, recoberta por crosta, medindo vários centímetros de diâmetro, situada em áreas expostas (Figura 41.31). Os “framboesomas-filhos” (lesões habitadas) têm a mesma morfologia, porém são menores. As “framboesides” (lesões desabitadas), lesões de redisseminação hematogênica, têm morfologia diferente (roseólicas, pitiriásicas, psoriasiformes e liquenoides; Figura 41.32). São comuns lesões

circundando os orifícios naturais.



Figura 41.31 Buba – lesão inicial. Paciente observado por J. Maleville e A. Basset.





Nessa fase recente, há, em geral, microadenopatia discreta, febre e dores osteoarticulares leves. Lesões palmoplantares (cravo boubático) são frequentes. Excepcionalmente, as mucosas podem estar comprometidas. Depois de alguns anos, surgem lesões que poderíamos chamar tardias, como: gomas localizadas apenas na pele, ceratoderma palmoplantar, gangosa (rinofaringite mutilante), osteopatias crônicas e deformantes (“tíbia em sabre”) e artrites anquilosantes com tendinite, gundu (exostoses paranasais) e nodosidades justarticulares de Jeanselme.

## ▪ Diagnóstico

A pesquisa direta do *T. pertenue* no framboesoma inicial e nos framboesomas de disseminação tem valor diagnóstico, bem como as sorologias lipídica e treponêmica.

## ▪ Evolução e prognóstico

Acredita-se que a doença possa sofrer involução espontânea e curar-se sem tratamento. Há casos, contudo, que provocam deformidades restritivas da capacidade produtiva do homem.

## ▪ Tratamento

Uma única aplicação de 2.400.000 U de penicilina benzatina é o tratamento de escolha. A eritromicina e as tetraciclina são indicadas nos casos de hipersensibilidade penicilínica, nas mesmas doses usadas para sífilis. O controle sorológico não tem o mesmo valor que o da sífilis, em virtude da ausência de lesões viscerais.

## ▶ Pinta, purupuru, caraté ou mal del pinto

*Sinésio Talhari, Carolina C. Talhari, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ▪ Conceito

Doença infectocontagiosa, não venérea, de evolução crônica, benigna quanto à vida e de difícil regressão espontânea. Produz, exclusivamente, lesões cutâneas. O agente etiológico é o *Treponema carateum*. Até o momento é indistinguível dos agentes da boubas e da sífilis.

## ▪ Epidemiologia

Essa treponematose existiu em caráter endêmico na maior parte das Américas Central e do Sul. No Brasil, era observada, principalmente, no estado do Amazonas, sendo grande o número de casos nas regiões do alto Solimões, rios Negro, Juruá, Purus e alguns de seus afluentes. Com o tratamento em larga escala, a doença está restrita a regiões isoladas do México, da Venezuela, da Colômbia, do Peru, da Bolívia e do Brasil.

Nenhum novo caso de pinta proveniente do México ou da Colômbia foi relatado à OMS desde

1979. No Brasil, não havia relato da doença até 1975, quando 285 novos casos de pinta foram diagnosticados entre os índios Ticunas, Canamaris, Baniwas e Paumaris. Atualmente, a doença parece confinada a áreas muito isoladas do estado do Amazonas. Ainda não se pode falar em erradicação, pois os doentes podem apresentar pinta subclínica durante muitos anos, permanecendo contagiosos.

A transmissão faz-se, principalmente, por meio do contato físico entre pessoas doentes e sadias. Picadas de insetos e traumatismos provocam soluções de continuidade na pele, o que facilita o contágio.

## ▪ Clínica

A pinta é classificada em duas fases: *recente* e *tardia*. A fase recente divide-se em período inicial e período de disseminação cutânea. O período inicial surge 7 a 20 dias após a inoculação; caracteriza-se por lesões eritematopapuloescamosas, formando, com o tempo, placas, únicas ou múltiplas, mais frequentemente encontradas nos braços, pernas, face e tronco (Figura 41.33). O período de disseminação cutânea ocorre entre 6 meses e 2 anos após a lesão inicial, surgindo manchas hipocrômicas, eritematosas ou eritemato-hipocrômicas, com descamação de grau variável; essas lesões podem aumentar de tamanho e coalescer, formando manchas maiores, salpicadas por ilhotas de pele normal (Figura 41.34). As lesões descritas são denominadas píntides e, muitas vezes, coexistem com as lesões do período inicial.



Figura 41.33 Pinta: fase recente – lesão inicial.



Figura 41.34 Pinta: fase recente – período de disseminação cutânea.

A fase tardia, também chamada terciária (2 a 5 anos após as lesões iniciais), é caracterizada por manchas acrômicas, predominantemente em áreas de proeminências ósseas do dorso da mão, punhos, tornozelos, face anterior da tíbia, dorso e bordas plantares. Manchas hipocrômicas também podem ser encontradas, apresentando, em sua superfície, lesões atróficas, acrômicas, puntiformes e numerosas lesões hiperacrômicas, lenticulares com aspecto reticulado, principalmente nas nádegas. Nas áreas expostas, tais como face e pavilhões auriculares, podem ser encontradas manchas hipocrômicas e ceratósicas. Nas regiões palmoplantares podem ocorrer ceratodermia e hiperpigmentação (Figura 41.35). Todas as lesões citadas, de ambas as fases, podem ocorrer no mesmo paciente, gerando quadros extremamente polimorfos.



Figura 41.35 Pinta: fase tardia com ceratose plantar. Região plantar: ceratose e hiperpigmentação.

## ▪ Diagnóstico

O *T. carateum* pode ser encontrado na linfa das lesões cutâneas da fase recente e, em menor quantidade, nas lesões da fase terciária mediante pesquisa de treponema em campo escuro. As reações sorológicas com antígenos não treponêmicos não específicas (Kahn, VDRL, RPR) e as treponêmicas específicas (TPI, FTA-ABS) são positivas.

O agente etiológico da pinta é, morfológica e antigenicamente, indistinguível do *T. pallidum*. Na verdade, mesmo com todo o desenvolvimento científico das últimas décadas, ainda não se conseguiu encontrar diferenças entre os subtipos de treponema por meio das técnicas de hibridização (*Southern blot* ou *Western blot*).

No exame anatomopatológico, é evidenciada reação inflamatória linfo-histiocitoplasmocitária na derme, sem comprometimento vascular. Mediante a coloração pela prata (Warthin-Starry), é possível evidenciar o treponema, na epiderme, em todas as fases da pinta. O *T. carateum* não é cultivado *in vitro*; foi empreendida a transmissão para chimpanzés e *anima nobili*.

## ▪ Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial da fase recente, devem ser considerados psoríase, pitiríase versicolor, eritema *discromicum perstans*, dermatofitose, eczemátide, hanseníase indeterminada, tuberculide, boubá e sífilis. Na fase tardia, são consideradas todas as doenças mencionadas na fase recente e, principalmente, o vitiligo.

## ▪ Tratamento

São empregadas doses totais de 2.400.000 UI de penicilina G benzatina para adultos e a metade

para crianças. As lesões hipocrômicas desaparecem em alguns dias e, posteriormente, as hiperpigmentadas e acrômicas recentes. As lesões acrômicas tardias, em geral, não respondem ao tratamento. A profilaxia pode ser feita com penicilina G benzatina nos comunicantes.

## ► Bibliografia

### Sífilis | Sífilis congênita | Sífilis endêmica

- Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 2006 Mar-Apr;81(2):111-26.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes de controle da sífilis congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Guia de vigilância epidemiológica. 7 ed. 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment guidelines. MMWR, 2010 Dec;59:RR-12.
- Costa MC, Bornhausen-Demarch E, Azulay DR, Périssé AR, Dias MFRG, Nery JAC. Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades. *An Bras Dermatol*. 2010 Nov-Dez;85(6):767-85.
- Lerne C *et al*. Development of sexually transmitted diseases. Treatment guidelines, 1993. 10<sup>+</sup> Meeting of the International Society for STD. Helsinque, 1993.
- Manela-Azulay, Azulay DR. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Shechter M, Marangoni. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- Norris SJ, Weinstock GM. Biology of *Treponema pallidum*: correlation of functional activities with genome sequence data. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2001 Jan;3(1):37-62.
- Penna GO, Domingues CMAS, Siqueira Jr JB *et al*. Doenças dermatológicas de notificação compulsória. *An Bras Dermatol*. 2011Set-Oct;86(5): 1007-10.

### Framboesia, boubá ou pian

- Kerdel-Vegas F, Yaws. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). *Rook's Textbook of Dermatology*. 7<sup>+</sup> ed. Massachusetts: Blackwell, 2004.
- Talhari S, Talhari C. Endemic Treponematoses. In: Tyring SK, Lupi O, Hengge UR. *Tropical Dermatology*. Philadelphia: Elsevier, 2006.

### Pinta, purupuru, caraté ou mal del pinto

- Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ. The endemic treponematoses. *Microbes Infect*. 2002 Jan;4(1):83-94.
- Koff AB, Rosen T. Nonvenereal treponematoses: yaws, endemic syphilis, and pinta. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Oct;29(4):519-35.
- Talhari S. Pinta: aspectos clínicos, laboratoriais e situação epidemiológica no estado do Amazonas (Brasil). São Paulo. Brasil: Escola Paulista de Medicina, 1988. Tese de Doutorado.
- Talhari S, Guimarães JA, Barros MLB *et al*. Aspectos clínicos e laboratoriais da Pinta. *An Bras Dermatol*. 1979;54(3):215-37.

## Doenças Virais de Interesse Dermatológico

*Antonio Carlos Martins Guedes, João Carlos R. Avelleira, Omar Lupi, Leonardo Spagnol Abraham, Luna Azulay-Abulafia e David R. Azulay*

### ▶ Aspectos gerais da infecção viral

*Omar Lupi, Leonardo Spagnol Abraham e David R. Azulay*

Os vírus são organismos intracelulares obrigatórios e caracterizam-se por apresentarem um só tipo de ácido nucleico (DNA ou RNA), ao contrário de todos os outros organismos, que apresentam ambos. A partícula infectante, *vírion*, é constituída pelo ácido nucleico envolto em uma cápsula proteica – o *capsídio* –, que, por sua vez, é constituída por subunidades chamadas *capsômeros*. O conjunto de ácido nucleico e 1 capsídio tem o nome de *nucleocapsídio*; este, dependendo do vírus, pode ser ou não envolvido por um *envelope lipoproteico*. Apresentam tamanho entre 10 e 300 nm. São resistentes aos antibióticos, porém inibidos pelo interferon (IFN); é crescente o número de antivirais eficazes.

Por serem estruturas relativamente simples, dependem inteiramente do metabolismo celular para sua multiplicação. Em termos gerais, pode-se dizer que, no processo de biossíntese dos vírus DNA (ou DNA-vírus), a duplicação do DNA ocorre no núcleo e a síntese dos elementos proteicos é feita no citoplasma da célula parasitada, enquanto nos vírus RNA (ou RNA-vírus) a síntese de todos os componentes virais se dá diretamente no citoplasma. Os DNA-vírus caracterizam-se por apresentar um genoma mais estável e pouco sujeito ao surgimento de mutações, fato que favorece a síntese de anticorpos específicos por parte do hospedeiro e, também, a síntese de vacinas. São, por outro lado, dotados de capacidade de citólise controlada, o que possibilita o surgimento de infecção quiescente, como no caso de muitos herpes-vírus. Sua localização nuclear favorece, no

caso de alguns DNA-vírus como o papilomavírus humano (HPV), o surgimento de cepas oncogênicas por interferirem na expressão de proto-oncogenes (*ras* e *myc*) e também por impedirem a ação de antioncogenes celulares (proteína p53). Os RNA-vírus, por sua vez, são dotados de uma taxa de mutação espontânea bem mais elevada, o que dificulta a síntese de vacinas e, mesmo, a resposta imune por parte do hospedeiro. Mutações extensas do genoma viral podem levar à eclosão de cepas extremamente agressivas. Os retrovírus (HIV, HTLV) representam RNA-vírus com características peculiares, por apresentarem uma etapa de seu ciclo infectivo em que existe a síntese de DNA viral pela transcriptase reversa. Assim sendo, apresentam muitas características mistas de ambos os tipos de vírus, com elevada taxa de mutação, alto risco de oncogenicidade e de infecção quiescente. Representam, portanto, um grande desafio terapêutico para o futuro.

Os vírus são divididos em dois grandes grupos: DNA e RNA, cujas características e subdivisões estão relacionadas no Quadro 42.1. Os vírus que mais interessam ao dermatologista são os do grupo DNA.

## ▪ Patogenia

Enquanto as bactérias agem fundamentalmente por intermédio de toxinas, os vírus agem de maneira direta, alterando o metabolismo das células parasitadas; estas, para se tornarem infectadas, necessitam apresentar em sua superfície receptores específicos para determinados vírus. O exemplo mais conhecido dessa especificidade se dá com o HIV, que apresenta glicoproteína de superfície (gp 120) com grande afinidade pelo receptor CD4 de linfócitos T auxiliares e macrófagos; no entanto, esse fato se repete com todas as infecções virais. O herpes-vírus simples (HSV), por exemplo, apresenta glicoproteínas de superfície (gB, gC, gD) com grande afinidade pelas moléculas de heparan sulfato presentes em neurônios e queratinócitos, fato determinante na patogenia da infecção herpética.

As infecções virais podem ser de três tipos: *citolítica*, *infecção permanente* e *infecção integrada*. No tipo citolítico, o vírus penetra na célula, replica-se e provoca a morte celular precoce, por vários mecanismos, com liberação do vírus no fluido extracelular (p. ex., herpes, varíola). Na infecção permanente, o vírus quase não altera o metabolismo e a multiplicação da célula, podendo ser lento ou rápido o seu processo de replicação; é eliminado por meio de brotamento de superfície da própria célula, e assim penetra em outra célula (p. ex., verruga). Na infecção integrada, o vírus, ou parte dele, se integra ao DNA celular, mudando as características da célula infectada ou mesmo induzindo a transformação neoplásica (p. ex., infecção pelo vírus Epstein-Barr – EBV).

As infecções virais podem ser localizadas (verrugas, moluscos), generalizadas (rubéola) ou inaparentes (herpes simples). Os vírus produzem, no núcleo e/ou no citoplasma das células infectadas, os chamados corpúsculos de inclusão, que, muitas vezes, são de grande valor

diagnóstico. Estes corpúsculos são resultado direto da forma peculiar de proliferação das partículas virais, a chamada replicação viral, o processo no qual o vírus induz a formação da “fábrica viral” citoplasmática que utiliza a maquinaria celular em seu benefício.

Os mecanismos de defesa podem ser por imunidade não específica e por imunidade específica (celular e humoral). Dentre os mecanismos não específicos, destaca-se o interferon, proteína produzida e liberada pelas células infectadas e macrófagos. Não é antiviral direto, mas, quando captado por célula não infectada, impede a reduplicação viral. O interferon não é vírus-específico, tem ação contra qualquer vírus, porém é, em grande parte, espécie-específico, isto é, o interferon do coelho não serve para o homem. Tem sido usado em terapêutica com resultado razoável. A imunidade específica mediada por células leva à destruição das células infectadas ou à elaboração de produtos celulares específicos que previnem a eliminação dos vírus. A imunidade humoral é exercida por meio das IgG, IgM e IgA.

## ■ **Viroses de maior interesse dermatológico (DNA-vírus)**

Os vírus que mais interessam aos dermatologistas são os DNA, e, dentre eles, destacam-se apenas três famílias:

- Papilomaviridae: tem dimensão de 40 a 55 nm e produz verrugas e papilomas
- Herpesviridae: tem dimensão de 180 a 250 nm e produz herpes simples, varicela-zóster, citomegalovírus (CMV) e sarcoma de Kaposi, mononucleose, entre outros
- Poxviridae: tem a maior dimensão, com, em média, 300 nm; além de causar varíola, alastrim, vaccínia, nódulo dos ordenhadores e Orf, causa ainda o molusco contagioso, que constitui a virose desse grupo que mais interessa ao dermatologista.

## ▶ **Infecção pelo papilomavírus humano**

*Antonio Carlos Martins Guedes*

### ■ **Conceito**

As verrugas são proliferações epidérmicas benignas conhecidas desde a Antiguidade. Na Grécia e na Roma antiga, já se sabia que as verrugas anogenitais eram transmitidas sexualmente. No final do século 19, as verrugas foram reconhecidas como infecção e, em 1907, Ciuffo demonstrou a sua transmissão por meio de filtrado estéril e livre de células proveniente de lesão clínica. Em 1949, Strauss *et al.* isolaram partículas cristalinas vírus-símile em papilomas cutâneos. Recentemente, esses vírus adquiriram importância pela associação com certos tipos de câncer, sendo o do colo uterino o exemplo mais dramático.

### ■ **Epidemiologia**

A prevalência das verrugas na população geral é desconhecida, estimando-se uma incidência de 10% para crianças e adultos jovens. O pico de incidência ocorre entre 12 e 16 anos de idade,



sendo 70% verrugas vulgares, 24% plantares e 3,5% planas, e assiste-se, atualmente, a uma incidência ascendente das lesões genitais. Há alta incidência de infecção por papilomavírus (HPV) em pessoas com depressão da imunidade celular. Dos transplantados renais, cerca de 75% apresentam verrugas 5 anos após o transplante e, em função do uso de imunossupressores, são de difícil tratamento (Figura 42.1).

**Quadro 42.1**

Vírus de maior interesse dermatológico.

Ácido nucleico	Grupamento	Morfologia	Tamanho (nm)	Dermatovirose
Cadeia dupla	Papovírus	–	40 a 55	Verrugas e condiloma acuminado
DNA	Herpes-vírus	–	180 a 250	Herpes simples e varicela-zóster
	Poxvírus	–	250 a 300	Molusco contagioso Nódulo dos ordenhadores ORF Varíola, alastrim, vaccínia
Cadeia única	Paramixovírus	–	80 a 300	Sarampo
RNA	Togavírus	–	50 a 60	Rubéola (gênero <i>Rubivirus</i> )
	Picornavírus	–	18 a 30	Doença mão-pé-boca (vírus Coxsackie A 16, 5 e 10) Doença exantemática de Boston (vírus ECHO 16)
	Arbovírus ( <i>arthropod-borne viruses</i> )	Esférico	20 a 60	Herpangina (vírus Coxsackie A e B) Togaviridae (gênero <i>Alphavirus</i> ) Flaviviridae (dengue e febre amarela) Bunyaviridae



Figura 42.1 Verruga vulgar no dorso do pé associada a onicomicose em paciente transplantado renal.

## ▪ Etiopatogenia

Os HPV são DNA-vírus de dupla fita que fazem parte da família Papovaviridae. Essa família contém dois gêneros de vírus: os papilomavírus e os poliomavírus. Os vírus da família Papovaviridae têm como propriedades comuns: genoma constituído de DNA dupla fita superenovelada, circular e de replicação autônoma, encapsulado em capsídio icosaédrico; multiplicam-se no núcleo das células hospedeiras e infectam mamíferos e aves. As diferenças entre papilomavírus e poliomavírus são: o DNA dos papilomavírus tem em torno de 8.000 pares de bases, enquanto o dos poliomavírus tem 5.000, sendo o diâmetro dos capsídios de 55 e 44 nm, respectivamente; a informação gênica nos primeiros está contida em uma das fitas de DNA, enquanto nos segundos, está separada entre as duas fitas; o alvo de infecção dos papilomavírus é o epitélio de superfície, e o dos poliomavírus são órgãos internos; nos humanos, os papilomas provocam verrugas de pele ou mucosas e tumores benignos ou malignos por alguns tipos, enquanto os poliomas levam à desmielinização de fibras nervosas (leucoencefalopatia multifocal progressiva – Capítulo 64, item *Síndrome da imunodeficiência adquirida*).

Os HPV infectam muitas espécies animais, induzindo variadas lesões proliferativas pela infecção de epitélios estratificados, nos quais se replicam apenas nas camadas suprabasais, indicando uma dependência da diferenciação celular. O epiteliotropismo viral parece ser controlado apenas por genes do próprio vírus.

Os HPV apresentam a mesma organização gênica constituída de duas áreas principais, a codificante e a não codificante. A região codificante é constituída por 10 segmentos de leitura (*open reading frames* – ORF), dos quais oito localizam-se na região precoce (E de *early*) e dois, na região tardia (L de *late*). As regiões E (45% do genoma) e L (40% do genoma) indicam, respectivamente, a responsabilidade gênica na replicação/transformação e na produção de proteínas estruturais do vírion. Entre os ORF E e L, localiza-se a região não codificante (15% do genoma) denominada *upstream regulatory region* (URR), constituída pelos genes reguladores. A transcrição ocorre apenas em uma fita, e, na infecção produtiva, todo o genoma é transcrito. Na ausência de multiplicação ocorre apenas transcrição da região precoce. A replicação requer a atividade do gene E1, e o número de cópias depende do gene E7. Na ausência da função de E1, como ocorre em células malignas, o DNA do vírus não pode se replicar de maneira autônoma, e a persistência nas células depende da sua integração ao DNA celular. Por essa razão, os vírions, facilmente identificados nas lesões ativas, raramente são identificados nas lesões malignas, em que o DNA viral integra-se ao genoma celular.

Os HPV constituem um grupo heterogêneo de vírus que se agrupam de acordo com critérios clínicos, patológicos ou moleculares. Existem, até o momento, mais de uma centena de vírus, discriminados de acordo com o grau de homologia do DNA. Os diferentes tipos, identificados numericamente, apresentam menos de 50% de homologia. Os que compartilham mais de 50% de homologia e distinguem-se no padrão de endonuclease de restrição são diferenciados

alfabeticamente, caracterizando os subtipos. Deve-se ter em mente que 50% de hibridização implicam, aproximadamente, 90% de identidade na sequência de DNA.

As verrugas apresentam morfologia variada dependente da localização. No entanto, estudos recentes mostram, por meio de técnicas de hibridização do DNA e clivagem por enzimas bacterianas (endonucleases restritivas), que existem diferentes subgrupos de HPV, o que explicaria, em parte, as diferenças morfoevolutivas que eles apresentam. No momento, já foram descritos mais de 100 tipos de HPV. A classificação do Quadro 42.2 não é absoluta nem definitiva.

<b>Quadro 42.2</b>		
Tipos de papilomavírus humano e associação a lesões clínicas.		
	<b>Detecção frequente</b>	<b>Detecção menos frequente</b>
<b>Lesões cutâneas</b>		
Verrugas vulgar, palmar, plantar, mirmécia e mosaico	1, 2, 27, 57	4, 29, 41, 60, 63, 65
Verruga plana	3, 10	28, 29
Verruga do açougueiro	7	1, 2, 3, 4, 10, 28
Carcinoma espinocelular digital e doença de Bowen	16	26, 31, 33, 34, 35, 51, 52, 56, 73
Epidermodisplasia verruciforme	3, 5, 8	9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, 50 etc.
Epidermodisplasia verruciforme/carcinoma espinocelular	5, 8	14, 17, 20, 47
<b>Lesões mucosas</b>		
Condiloma acuminado	6, 11	40, 42-44, 54, 61, 70, 72, 81
Neoplasias intraepiteliais de alto risco (máculas acetoacéticas cervicais, papulose bowenoide, eritroplasia de Queyrat)	16	18, 26*, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53*, 56, 58, 59, 62, 66*, 68, 73, 82
Tumor de Buschke-Löwestein	6, 11	–
Papilomatose respiratória recorrente, papilomas conjuntivais	6, 11	–
Doença de Heck (hiperplasia epitelial focal)	13, 32	–

\*Provavelmente carcinogênico.

Adaptado de Kirnbauer R, Lenz P (2012).

A transmissão de HPV para uma pessoa não infectada ocorre pelo contato íntimo com alguém infectado ou por meio de queratinócitos descamados. Pequenas soluções de continuidade na pele são necessárias para a inoculação do HPV, explicando as verrugas em áreas de trauma e o fenômeno de Köebner. A autoinoculação é possível. Estudos experimentais demonstraram que o período de incubação varia de 1 a 6 meses para verruga vulgar e de 1 a 20 meses para verrugas genitais. Quanto mais antiga a lesão genital, menos contagiosa é.

## ■ Clínica

As lesões clínicas resultantes das infecções por HPV podem ser divididas em duas categorias: cutâneas e extracutâneas. As cutâneas incluem as verrugas comuns ou vulgares, filiformes, planas,

plantares (tipos mirmécia e mosaico), anogenitale papulose bowenoide. As lesões extracutâneas ocorrem nas membranas mucosas e incluem verruga vulgar oral, condiloma acuminado oral, hiperplasia epitelial focal, papilomatose oral florida, papiloma nasal, papiloma conjuntival, papilomatose laríngea e verrugas da cérvice.

## **Verruga vulgar**

São pápulas ceratósicas de superfície grosseira, isoladas ou agrupadas na superfície cutânea, medindo alguns milímetros de diâmetro, em número variável, situadas em qualquer região do corpo. Encontram-se, com maior frequência, no dorso das mãos, nos dedos e nos joelhos de crianças (Figuras 42.2 e 5.18). As verrugas periungueais (*verruca canthi*) podem envolver o hiponíquio e o leito ungueal, levando à distrofia local da lâmina ungueal, constituindo problema de difícil terapêutica; é o tipo mais frequente (Figura 42.3). Pode ocorrer fenômeno de Köebner nas áreas de trauma, o que é mais comum nas verrugas planas (Figura 42.4). As verrugas dos açougueiros, causadas pelo HPV-7, bem como pelos HPV tipos 1 e 4 das verrugas vulgares, são encontradas nas mãos e nos dedos de manipuladores de carne. Em alguns casos, a verruga pode estar sob um corno cutâneo ou apresentar-se como projeções filiformes delgadas e longas (verruga filiforme). As verrugas vulgares em regressão mostram-se dessecadas, e, histologicamente, os capilares na derme superior mostram-se trombosados sem participação do infiltrado inflamatório, caracterizando uma regressão com predomínio da imunidade humoral. Por defeito de imunidade, podem, ainda, apresentar disseminação (*verrucose* – Figura 42.5).



Figura 42.2 Verruga vulgar nos quirodáctilos com autoinoculação peribucal.



Figura 42.3 Verruga vulgar periungueal.



Figura 42.4 Fenômeno de Köebner – verrugas.



Figura 42.5 Verrucose.

### ***Verruga filiforme***

Trata-se de elementos filiformes muito ceratósicos, em geral isolados, pouco numerosos, com maior frequência na face de pessoas adultas. A verruga digitiforme é uma variedade da filiforme e constitui a reunião de várias lesões, dando o aspecto de dígitos.

### ***Verruga plantar***

São pápulas que, devido à sua localização, crescem de forma endofítica. Em geral, são assimétricas e pouco numerosas, medindo de alguns milímetros a alguns centímetros; são dolorosas e podem impedir a marcha normal. Mostram superfície ceratósica grosseira, com pontos negros correspondendo a capilares trombosados no topo das papilas e, por vezes, um anel periférico de espessamento da pele, sendo popularmente chamadas “olho de peixe”. Quando múltiplas e superficiais coalescem formando placas, constituindo a chamada verruga plantar tipo mosaico (Figura 42.6); lesões isoladas profundas e endofíticas são chamadas de verruga plantar tipo mirmécia. Sob pressão vertical, doem menos que os calos verdadeiros, sendo a pressão lateral mais dolorosa. Ver diferenças com *Calo*, no Capítulo 55.



Figura 42.6 Verruga plantar tipo mosaico (superficial).

## ***Verruga plana***

Constitui pápulas pouco salientes de superfície plana e lisa, com menos de 5 mm de diâmetro, muito numerosas, localizadas em geral na face e no dorso da mão de adolescentes (Figura 42.7). Apresentam cor clara a castanho-escuro e, muitas vezes, mostram-se em arranjo linear pelo fenômeno isomórfico. As verrugas planas em regressão mostram sinais clínicos de inflamação e tornam-se pruriginosas, eritematosas e edematosas. Ao involuírem, halos despigmentados podem surgir ao redor das lesões.



Figura 42.7 Verruga plana.

Nas demais lesões de verrugas planas, estas podem tornar-se inflamadas e involuir, indicando uma reação sistêmica. À análise histopatológica, há infiltrado linfocítico perivascular e, na papila dérmica, espongirose e exocitose de células mononucleadas e, por vezes, queratinócitos necróticos na epiderme suprajacente, sugerindo uma reação mediada por células.

## ***Verruga genital ou condiloma acuminado***

Infecção causada por um DNA-vírus, não cultivável, pertencente ao grupo papovavírus, também denominado HPV. Inúmeros tipos de HPV são descritos, os quais apresentam certa correlação clinicoevolutiva. O HPV-6 é o que mais se relaciona com as lesões genitais e, portanto, com a transmissão venérea, seguido pelo HPV-11. Está bem estabelecida a relação entre HPV e carcinoma epidermoide, sobretudo da cérvix uterina, em lesões de longa duração; as cepas HPV-16 e HPV-18 são as principais responsáveis.

São lesões vegetantes, úmidas, isoladas ou agrupadas, com aspecto de couve-flor (condiloma acuminado), pápulas sésseis, ceratósicas, verruga vulgar-símile e, às vezes, de proporções gigantescas; são popularmente conhecidas como “crista de galo” (Figuras 42.8 a 42.10 e 5.19). Localizam-se na área genital e perigenital, geralmente de pessoas adultas, com aspecto róseo. Pode haver acometimento da mucosa uretral, retal ou vaginal. As pápulas sésseis e ceratósicas são vistas na rafe peniana. As lesões hiperplásicas podem tornar-se exofíticas e maiores, enquanto as pápulas sésseis tendem a se manter pequenas. Durante a gravidez, o condiloma acuminado tende a aumentar de volume e pode obstruir o canal do parto, podendo até causar a morte por sepse ou hemorragia; por outro lado, as verrugas genitais podem regredir após o parto.



Figura 42.8 Condiloma acuminado – pênis.





Figura 42.9 Condiloma acuminado – ânus.



Figura 42.10 Condiloma acuminado – vulva. (Cortesia da Dra. Carolina Belo.)

O condiloma acuminado é a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente e

corresponde a mais de 10% dos casos. Na infância, sua presença pode ser um indício de abuso sexual. Nesta faixa etária o número de casos está aumentando, mas parece refletir um aumento nas mulheres adultas. Na faixa etária de até 4 anos a transmissão pode ser vertical, durante a passagem no canal do parto, ser uma infecção ascendente, ou mesmo por autoinoculação ou transmitida por seus cuidadores. Um estudo mostrou que em meninas com menos de 5 anos, a etiologia estava relacionada com o HPV-2 (cepa da verruga vulgar) em 41% dos casos e em mulheres adultas só em 3%. Quando houver apenas suspeita a abordagem deve ser cautelosa e, no caso de confirmação, o conselho tutelar deve ser acionado assim como a assistência social. O exame físico deve ser completo na busca de verrugas em outras regiões.

A aplicação de ácido acético (3 a 5%) nas mucosas vaginal e cervical e no pênis revela lesões inaparentes por ganharem coloração esbranquiçada. Esse teste tem sensibilidade inferior a 30% e em aproximadamente 25% o resultado pode ser falso-positivo (Capítulo 50, item *Condiloma de Buschke-Löwenstein*).

### **Papulose bowenoide**

Caracteriza-se por múltiplas pápulas ou placas verrucosas, hiperocrômicas ou eritematoacastanhadas, em média com 4 mm de diâmetro (Figura 42.11). Localização preferencial na genitália externa, como pênis, vulva, região perianal, períneo e, eventualmente, região inguinal de adultos jovens sexualmente ativos. A etiologia está relacionada com o HPV, sobretudo do tipo 16, e, menos frequentemente, 18, 31, 33 a 35, 39, 40, 51 a 59, 61 e 62. À patologia, observam-se alterações citológicas típicas da doença de Bowen, em arquitetura que lembra a do condiloma acuminado. Evolutivamente, as lesões podem involuir espontaneamente, persistir indefinidamente ou evoluir para doença de Bowen ou espinelioma. Prevenção é feita, assim como nas demais DST, com o uso de preservativo. Recorrências são frequentes.



Figura 42.11 Papulose bowenoide.

## ***Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)***

Papilomas verrucosos, na mucosa oral e na orofaringe, são também causados pelo HPV-13 e 32. Apresentam-se como pápulas múltiplas, pequenas e confluentes nas mucosas labial, bucal, gengival e lingual. A maioria das lesões tem a mesma cor da mucosa adjacente. Inicialmente foi descrita em índios americanos e, posteriormente, em outras raças.

## ***Epidermodisplasia verruciforme***

Clinicamente, a epidermodisplasia verruciforme (EV) lembra a verruga plana e, por vezes, a pitiríase versicolor, mas as lesões são em maior número, têm início na infância, nas 2<sup>+</sup> décadas de vida, e são de ocorrência familiar. Numerosos HPV podem causar a condição (tipos 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 48, 49, 50, 60 e 65). Pode apresentar-se como máculas hipocrômicas, hiperpigmentadas e eritematosas (Figuras 42.12, 42.13 e 5.46). Em geral, couro cabeludo, palmas, plantas e mucosas são poupados. As lesões tendem a ser persistentes, refratárias e disseminadas.



Figura 42.12 Epidermodisplasia verruciforme com lesões pitiríase versicolor-símiles.



Figura 42.13 Epidermodisplasia verruciforme com lesões pitiríase versicolor-símiles, acompanhadas de carcinomas basocelulares pigmentados na periferia de algumas das lesões de EV. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)

Acredita-se ser uma doença multifatorial em que o agente viral, em especial o HPV-5, soma-se à predisposição genética e imunológica e a fatores ambientais, como o sol, levando à expressão clínica da doença. Sobretudo nas lesões das áreas expostas, pode-se processar a transformação maligna, como o carcinoma *in situ*, quando causada pelo HPV-5, pois este apresenta elevado potencial oncogênico. Há consanguinidade dos pais em 10% dos pacientes com EV e, em 10% das famílias afetadas, mais de um irmão têm a doença, sugerindo um padrão autossômico recessivo de herança. A alteração do gene encontra-se no cromossomo 17q25. A maioria dos casos apresenta mutações inativadoras dos genes *EVER1/TCM6* e *EVER2/TCM8* que são relacionados com a deficiência primária constitutiva e as betapapilomaviroses e/ou com o comprometimento da imunidade inata.

De 30 a 60% dos pacientes desenvolvem alterações malignas, inicialmente nas áreas expostas, sendo responsável a radiação ultravioleta B (UVB). Os cânceres são múltiplos, como doença de Bowen, carcinoma espinocelular e, raramente, basocelular, e surgem a partir da 3<sup>a</sup> década da vida. Nos pacientes com a imunidade preservada, raramente ocorrem metástases, a menos que sejam tratados com irradiação, o que torna as lesões bem mais agressivas. Mais de 23 tipos de HPV podem ser encontrados na EV, e as lesões nunca curam espontaneamente. É fundamental o aconselhamento genético, bem como evitar excessiva exposição ao sol. Há relatos de resposta espetacular a ciclos intermitentes com baixas doses de isotretinoína, mas transitória.

Com a maior sobrevida de pacientes imunodeprimidos, em especial com AIDS, tem sido descrita uma forma da doença denominada *epidermodisplasia verruciforme adquirida* de comportamento similar à doença genética.

## ■ Histopatologia

Na patologia das verrugas vulgares, com algumas variações em função da forma clínica, figuram: hiperqueratose, paraceratose, acantose e papilomatose. Os cones epiteliais acantóticos tendem a apontar radialmente em direção ao centro da lesão. Células vacuoladas com núcleo pequeno, basofílico, circundado por halo claro e citoplasma pálido são observadas na parte superior do estrato espinhoso e granuloso (coilocitos); contêm pouco ou nenhum grânulo de ceratoialina. Colunas de paraceratose acima das elevações da papilomatose, células granulares com grânulos grosseiros de ceratoialina, encontram-se nos vales entre as elevações. As verrugas plantares tipo mirmécia diferem por apresentarem grandes inclusões eosinofílicas de ceratoialina no citoplasma dos queratinócitos. Os núcleos estão retidos no estrato córneo e se mostram como corpos redondos basofílicos circundados por halo claro. Nas verrugas planas, papilomatose e paraceratose estão ausentes. Podem ser encontradas hiperqueratose em *cesta de basquete* e acantose com presença de coilocitose no terço superior da epiderme (HPV-3) (Figura 42.14). Na EV (HPV-5), os queratinócitos mostram-se edemaciados com citoplasma azulado, que pode parecer espumoso, núcleo variando de pequeno e picnótico a grande, com cromatina marginal desde a porção superior da epiderme até a basal (Figura 42.15). Nas verrugas genitais é comum a hiperplasia pseudoepiteliomatosa e as células coilocitóticas estão nos vales entre as papilas, atingindo maior extensão da espinhosa.



Figura 42.14 Verruga plana com células coilocitóticas no terço superior da epiderme (HPV-3).

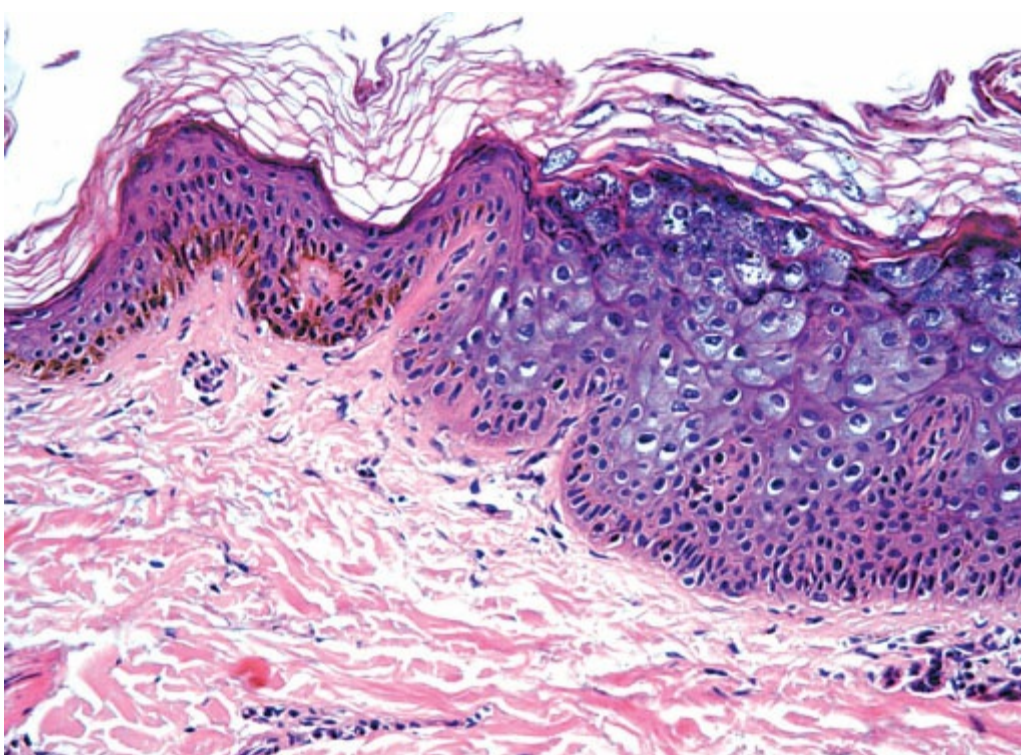


Figura 42.15 Epidermodisplasia verruciforme com células coilocitóticas em toda a extensão da epiderme (HPV-5).

## ▪ Tratamento

O melhor tratamento é uma escolha pessoal, pois não há um fármaco antiviral específico para os HPV. Existem diversas modalidades terapêuticas, em especial as que levam à destruição ou à remoção das lesões visíveis, ou à indução de citotoxicidade contra as células infectadas. Por se tratar de lesões benignas, o tratamento não deve deixar cicatrizes. Em revisão recente da literatura, mostrou-se que, dentre os tratamentos tópicos para verruga vulgar, os fármacos mais efetivos eram as fórmulas contendo ácido salicílico e alguma eficácia do dinitroclorobenzeno. Na avaliação dos tratamentos das verrugas genitais, alguns são mais ou menos satisfatórios, com índices de recorrência de 30 a 70% em 6 meses. Tanto a imunidade humoral como a celular estão envolvidas na reação aos HPV, e os vírus encontram-se protegidos das reações imunes no interior das células epiteliais; a infecção, por sua vez, não lisa a célula epitelial, tornando-se imperativo despertar essas reações. Assim, o tratamento deve fundamentar-se em provocar uma reação inflamatória local que induziria a uma resposta imune específica ao vírus por meio da produção de citocinas. O tratamento ideal seria via vacinas específicas, curativa e preventiva, para tratamento dos infectados e sadios, respectivamente.

## **Podofilina**

Trata-se de uma resina vegetal extremamente eficaz em lesões recentes e localizadas em mucosa ou semimucosa (condiloma), não tendo efeito sobre lesões da pele (verruga). Aplica-se na lesão, removendo-se 4 h após, com intervalo de, pelo menos, 5 dias entre cada aplicação. Mesmo após o desaparecimento das lesões, convém repetir a aplicação pelo menos mais uma vez. É empregada a 10 a 30% em solução. É contraindicada a aplicação em gestantes por possibilitar abortamento,

prematuridade e morte fetal. A substância quarcetin em sua constituição causa displasias celulares transitórias, evitando-se exame histológico após o tratamento prévio com podofilina, que poderia confundir o patologista com a possibilidade de interpretar as atipias presentes como transformação carcinomatosa. Apresenta, em solução a 30%, índice de clareamento de 60 a 70% em 4 a 6 meses.

## ***Podofilotoxina***

Em solução alcoólica ou creme a 0,5%, aplicada 2 vezes/dia durante 3 dias na semana, por até 4 semanas. Por ser menos irritante que a podofilina, pode ser utilizada pelo paciente em casa. Não contém quarcetin, motivo pelo qual não provoca alterações displásicas. Não está estabelecida sua segurança na gravidez. Apresenta índices de clareamento de 80%.

## ***Imiquimode***

Na apresentação em creme a 5%, pode ser aplicado 3 vezes/semana até o máximo de 16 semanas. É removido com água após 6 a 10 h. Nos estudos iniciais, mostrou-se índice de recorrência de 13%. Como efeitos colaterais, observam-se eritema, prurido e queimação, na maioria das vezes suportáveis. Não está estabelecida a sua segurança na gravidez. O seu preço é fator limitante de uso.

## ***Ácido tricloroacético***

Por ser extremamente cáustico, o ácido tricloroacético (TCA) deve ser empregado com muito cuidado, em concentrações que variam de 30 a 70%, a cada 5 a 7 dias. É empregado principalmente para verrugas do pênis. É aplicado diretamente nas lesões e está indicado nos casos não responsivos à podofilina. Não é contraindicado na gravidez. Nas lesões ceratóticas não responsivas à podofilina, pode-se aplicar TCA para então utilizá-la.

## ***Crioterapia com nitrogênio líquido***

É indicada para lesões genitais maiores, em especial nas lesões da uretra, vaginais e perineais, tanto em adultos como em crianças. Trata-se de um método eficaz que consiste na destruição das lesões por meio de congelamento. Mostra índice de clareamento de 50 a 80% e recorrência de 20 a 30% e, após 6 meses de seguimento, 70%.

## ***Laser de CO<sub>2</sub> ou ND:YAG***

É indicado nas lesões genitais similares à criocirurgia. É um procedimento seguro e anestesia local é suficiente. O risco de infecção das vias respiratórias superiores do cirurgião com DNA dos HPV não é alto e pode ser evitado por medidas apropriadas de proteção. O índice de clareamento é de 40%. As desvantagens são: resultado dependente da perícia do cirurgião, alto custo e necessidade de anestesia.

## ***Cirurgia***

Está indicada apenas nos casos de lesões gigantes não responsivas a terapêuticas prévias, ou quando houver suspeita de transformação maligna.

## **Eletricirurgia**

É um método alternativo eficaz, sendo necessária a anestesia prévia. A destruição das lesões se faz por meio do calor. O médico deve observar as medidas de biossegurança (óculos de proteção, máscara, luvas), dado o risco de contaminação durante o procedimento.

## **5-fluorouracila**

A 5-fluorouracila (5-FU) é composta de potente ação antitumoral, sendo um irritante tóxico. Nas verrugas genitais, tem sido usada como nova opção intralesional em gel de colágeno com epinefrina, prevenindo sua difusão nos tecidos e limitando sua toxicidade. Tem índice de eficácia comparado ao de outras modalidades.

## **Interferon ( $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ )**

Por administração sistêmica, mostra-se menos efetivo do que tratamentos de rotina; por via intralesional, como monoterapia, o índice de resposta é menor que 50%. O IFN- $\beta$  gel (0,15 MU), aplicado após criocirurgia ou laserterapia, previne recidivas em cerca de 50%.

## **Vacina**

Encontram-se já disponíveis duas vacinas indicadas para prevenção de infecção e, conseqüentemente, dos cânceres cervical, vulvar e anal. A primeira (Gardasil®, Merck & Co, Inc.) é uma vacina recombinante quadrivalente (HPV-6, 11 – cepas mais frequentes; 16 e 18 – cepas mais oncogênicas), para uso intramuscular em três doses (zero, dois e 6 meses), aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em junho de 2006. A indicação atual é para meninas a partir dos 9 anos e, nas demais, por ser a vacina profilática, preferencialmente antes do início da vida sexual. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estendeu o seu uso para mulheres até os 26 anos. Em janeiro de 2013, a Anvisa aprovou o uso profilático para evitar câncer da região anal, embora ainda não esteja disponível na rede pública. O seu uso para homens, no momento, não se justifica pelo custo-benefício. Os estudos têm mostrado que a vacina é bem tolerada, podendo haver manifestações locais e sistêmicas. Reações alérgicas como urticária, angioedema e erupções diversas são bastante raras. A segunda vacina (Cervarix®, GlaxoSmithKline) é bivalente (HPV-16 e 18) e foi aprovada pela Comunidade Europeia em setembro de 2007. Ambas as vacinas demonstram proteção em torno de 90% contra essas cepas.

Como medida cautelar, não se recomenda no presente momento a administração de vacinas em mulheres interessadas em engravidar ou, muito menos, em grávidas, pois ainda não está adequadamente estabelecido o potencial teratogênico dessas vacinas.

## **▪ Evolução e prognóstico**

As verrugas podem involuir espontaneamente dentro de meses ou persistir por anos. A involução



decorre de mecanismo imunitário. As verrugas vulgares em crianças mostram regressão espontânea em dois terços dos casos em um período de 2 anos.

Está bem estabelecido o potencial oncogênico dos HPV nos pacientes predispostos genética e imunologicamente com a associação necessária de um cofator, que pode ser ambiental, como o sol. Há associação do polimorfismo do gene p53 no códon 72 com alguns cânceres humanos, incluindo tumores de pele, pulmão e anogenitais. O nucleotídeo G (guanina) na posição 347 resulta na presença do aminoácido arginina (CGC) e C (citosina) no aminoácido prolina (CCC) no códon 72 da proteína p53; o alelo arginina é um fator genético de risco para carcinogênese, especialmente nos cânceres anogenitais.

## ► **Herpes-vírus humanos**

### ■ **Conceito**

A família Herpesviridae encontra-se largamente disseminada na natureza, afetando diversos organismos eucarióticos. Mais de 100 diferentes representantes já foram identificados, oito dos quais em seres humanos (herpes-vírus humanos – HHV). Os componentes dessa família apresentam algumas características peculiares:

- padrão arquitetural similar, com estrutura helicoidal de DNA, envolvida por capsídeo icosaédrico e circundada por uma substância amorfa (tegumento) e por uma membrana lipídica mais externa (envelope), onde se expressam integralmente as glicoproteínas de superfície responsáveis pela sua imunogenicidade e importantes na síntese das vacinas anti-herpéticas
- a replicação do DNA viral (genoma viral) e do capsídeo ocorre dentro do núcleo da célula infectada. A própria membrana celular, estruturalmente modificada, participa da formação do envelope viral
- os herpes-vírus produzem um grande número de enzimas capazes de agir no metabolismo dos ácidos nucleicos e no processamento proteico celular (timidina cinase, DNA polimerase, helicase, ribonucleotídeo redutase)
- os herpes-vírus são capazes de permanecer em latência no hospedeiro natural por longos períodos de tempo e em diferentes células e tecidos. Apresentam a capacidade de reativação periódica, causando doença clínica ou subclínica, sempre acompanhada da destruição irreversível da célula hospedeira infectada.

### **Subfamílias dos herpes-vírus humanos**

O Grupo de Estudos sobre Herpes-vírus do Comitê Internacional de Taxonomia Viral (GHV/CITV) classifica os herpes-vírus em três subfamílias: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae e Gammaherpesvirinae (Quadro 42.3). Os critérios utilizados nessa divisão relacionam-se com o comportamento biológico variável dos vírus componentes da família.

Família	Subfamília	Espécie do herpes-vírus	Principais doenças e quadros clínicos relacionados
Herpesviridae	Alphaherpesvirinae (citolíticos)	Herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) (HHV-1)	Herpes não genital <sup>+</sup>
		Herpes-vírus simples tipo 2 (HSV-2) (HHV-2)	Herpes genital <sup>+</sup>
		Vírus varicela-zóster (VZV) (HHV-3)	Herpes-zóster, varicela
	Gammaherpesvirinae (oncogênico)	Vírus Epstein-Barr (EBV) (HHV-4)	Mononucleose infecciosa, leucoplasia pilosa oral, linfoma de Burkitt, síndrome de Gianotti-Crosti
	Betaherpesvirinae (citomegálicos)	Citomegalovírus (CMV) (HHV-5)	Síndrome TORCH, eritropoese extramedular em recém-nascidos, exantema maculopapular ou morbiliforme
		Herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6)	Exantema súbito ( <i>roseola infantum</i> )
Herpes-vírus humano tipo 7 (HHV-7)		Ainda não associado a doença clínica; sugere-se participação no exantema súbito e na pitíriase rósea	
Gammaherpesvirinae (oncogênico)	Herpes-vírus humano tipo 8 (HHV-8)	Sarcoma de Kaposi	

HHV = *human herpesvirus*; HSV = herpes-vírus simples; síndrome TORCH = toxoplasmose, outros, rubéola, citomegalovírus, herpes-vírus. <sup>+</sup>Predominantemente, porém não é raro observarmos HSV-1 em lesões genitais e HSV-2 em áreas não genitais.

▶ **Alphaherpesvirinae.** Os membros dessa subfamília acometem um espectro de hospedeiros muito amplo, apresentando ciclo reprodutivo curto, crescimento rápido em cultura de células e extenso efeito citopático. Causam efeito lítico. Apresentam a capacidade de estabelecer infecção latente primária em gânglios sensitivos. Contêm os gêneros *Simplexvirus* e *Varicellovirus*.

▶ **Betaherpesvirinae.** Afetam alguns poucos hospedeiros. Apresentam um ciclo reprodutivo longo e replicação lenta em meios de cultura, produzindo, com frequência, citomegalia. Estabelecem latência em glândulas secretórias, tecidos linforreticular e renal. Englobam os gêneros *Cytomegalovirus* e *Roseolovirus*.

▶ **Gammaherpesvirinae.** Apresentam tropismo pela linhagem linfocitária (linfócitos T e B) e por células epiteliais, sendo oncogênicos. Contêm os gêneros *Lymphocryptovirus* e *Rhadinovirus*.

## ▪ Etiopatogenia

Até o momento, oito diferentes herpes-vírus foram isolados no homem, e a análise da sequência dos nucleotídeos do genoma viral revela diversos genes homólogos, bem como diferenças substanciais.

São três os Alphaherpesvirinae capazes de infectar o homem: o HSV do tipo 1 (HSV-1) e do tipo 2 (HSV-2), além do vírus varicela-zóster (VZV). Apresentam diferenças genotípicas bem definidas, apesar de serem arquiteturalmente semelhantes. Produzem uma priminfecção aguda, seguida da latência viral nos gânglios sensoriais paravertebrais, com episódios de recidiva de

características variadas.

Os Betaherpesvirinae encontrados no homem também são três: o CMV e os recém-descritos HHV-6 e HHV-7. O CMV apresenta acometimento clínico multissistêmico, com latência em glândulas secretórias e tecido linfoide. O HHV-6 tem tropismo pelos linfócitos B, causando o exantema súbito em lactentes, além de distúrbios linfoproliferativos em pacientes imunocomprometidos. O HHV-7 também acomete o tecido linfoide, com tropismo pela população de linfócitos T CD4.

O EBV e o recém-descrito HHV-8 são os representantes da subfamília Gammaherpesvirinae. O EBV ocasiona a mononucleose infecciosa, estando também associado à gênese da leucoplasia pilosa oral e a alguns casos de doença de Gianotti-Crosti. Relaciona-se com uma variada extensão de neoplasias de origem linfoide, como o linfoma de Burkitt e neoplasias em imunocomprometidos. O HHV-8 encontra-se relacionado com sarcoma de Kaposi endêmico, epidêmico, iatrogênico e com os casos da forma clássica, bem como com linfomas efusivos viscerais e doença de Castleman.

## ■ Clínica

### *Herpes simplex*

Caracteriza-se clinicamente pela formação de vesículas túrgidas e brilhantes, dispostas, em geral, em grupo de 5 a 10 lesões que lembram cacho de uva, em torno de orifícios (boca, vulva, ânus) ou, menos frequentemente, em qualquer outra parte do corpo; pode estar acompanhado de manifestações prodrômicas, como sensação de parestesia local, seguida de discreto eritema; podem ainda ocorrer, com menos frequência, sensações parestésicas ao longo do trajeto dos nervos proximais. As vesículas involuem espontaneamente em cerca de 5 dias, e a cura total do processo ocorre em torno de 2 semanas (Figuras 42.16 e 42.17).



Figura 42.16 Priminfecção herpética.



Figura 42.17 Gengivoestomatite herpética.

O termo *herpes*, de origem grega e que significa “rastejar”, é derivado desta disseminação seguindo o trajeto nervoso com o surgimento posterior de lesões cutâneas; até hoje o estudo dos répteis tem o nome de herpetologia.

Há dois tipos de HSV, 1 e 2, que diferem entre si pela antigenicidade em uma das glicoproteínas de superfície (gC). Classicamente, chamamos cada um, respectivamente, de herpes não genital e herpes genital, mas a terminologia mais apropriada deveria ser herpes extragenital e herpes perigenital. Em termos gerais, tal terminologia tem algum valor; no entanto, não é rara a inversão do local do acometimento com o achado do HSV-1 na área genital e do HSV-2 em área não genital. É interessante o fato de que, quando o HSV provoca doença em área diversa do seu local primário de infecção, isto é, HSV-1 infectando a área perigenital e HSV-2 infectando lesões extragenitais, raramente é tão recorrente.

HSV-2 é o agente etiológico de 80 a 90% dos casos de herpes genital e de 10 a 20% dos casos de herpes labial. Com o HSV-1, ocorre justamente o contrário. Após o primeiro ano, recorrências de localização genital são observadas em 50% dos pacientes em que a priminfecção foi por HSV-1 e em 80% dos casos em que o agente foi HSV-2. Um estudo sugeriu que, embora 15% das infecções primárias genitais em mulheres sejam causadas por HSV-1, 98% das recorrências são por HSV-2. Assim, a incidência da doença recorrente depende, em parte, do tipo de vírus infectante.

A inoculação do vírus, em sua grande maioria (90% dos casos), leva à infecção inaparente, apenas detectada pela presença de anticorpos; quando a doença se torna recorrente, os anticorpos, em uma fase inicial, continuam a subir para, em uma fase tardia, não guardarem maior relação com a atividade da doença. O período de incubação é, em média, de 4 a 5 dias. A priminfecção pode ocorrer sem sintomatologia geral ou com febre e prostração; sobretudo as lesões de inoculação são acompanhadas de adenopatia regional; a *priminfecção herpética* pode manifestar-se com

quadros benignos diversos (gingivoestomatite, vulvovaginite [extremamente dolorosa], balanite, ceratoconjuntivite, panarício herpético, rinite, faringite, tonsilite e infecção do trato respiratório superior) ou quadros gerais graves (meningoencefalite, erupção variceliforme de Kaposi e herpes disseminado do recém-nascido ou do paciente imunodeprimido, herpes anorretal).

O *panarício herpético* é, em geral, causado pelo HSV-1 e pode ser por inoculação primária da pele ou disseminação de uma priminfecção oral, por isso é frequente em crianças que chupam os dedos, ou por manipulação de genitália infectada; é também frequentemente visto nos dedos de dentistas; pode ocorrer nos pododáctilos. Na maioria das vezes é confundido com panarício bacteriano. História de ser recorrente e dor desproporcional à inflamação podem ajudar na diferenciação. O panarício herpético crônico é indicativo de imunossupressão, que deve ser pesquisada com número ascendente de novos casos.

É característico que, em pacientes imunodeprimidos, ocorram ulcerações ou mesmo lesões ulcerovegetantes extensas persistentes, muitas vezes dolorosas. Outra apresentação menos frequente nesses pacientes é o aparecimento de lesões verrucosas (ver item *Infecção herpética no imunodeprimido*, adiante).

Após a priminfecção, pode surgir imunidade duradoura ou receptividade especial, que parece ser geneticamente determinada e afeta cerca de 10% da população; leva a infecções recorrentes (Figura 42.18), representando a forma clínica mais comum da doença (herpes recidivante). A frequência da recorrência é variável (semanas, meses ou anos); outros fatores, como exposição solar prolongada, febre, ansiedade, menstruação, trauma local etc., desencadeiam a recidiva herpética. A latência viral ocorre nos gânglios paravertebrais, principalmente nos sacrais (HSV-2) e trigeminais (HSV-1).



Figura 42.18 Herpes simples recorrente.

A infecção pelo HSV-2 é, geralmente, de transmissão sexual, com grande incremento no início da puberdade. Já o HSV-1 é adquirido desde a infância e acomete 50% das crianças na faixa etária de 12 anos. A história natural da infecção herpética processa-se da seguinte maneira:

- priminfecção sintomática (1 a 10%): fase crônica (toda a vida) sintomática (recorrências em surtos)
- priminfecção assintomática (90 a 99%): assintomática ou latente (portadores, 75 a 90% da população).

O HSV-2 tem localização preferencial na genitália e áreas circunvizinhas. A transmissão ocorre pelo ato sexual. Priminfecção ocorre, na maioria das vezes, após o início da vida sexual, embora também possa ser adquirida durante o parto, em recém-natos. Em ambos pode ocorrer autoinoculação. A infecção evolui com surtos recorrentes, cujos sinais e sintomas são bem menos intensos do que os da infecção primária. Os surtos apresentam uma periodicidade que varia de indivíduo para indivíduo e em um mesmo indivíduo ao longo do tempo. Enquanto alguns pacientes apresentam recidivas com periodicidade maior do que anual, outros chegam a apresentar infecções quase subentrantes. Pacientes imunodeprimidos podem apresentar lesões persistentes, formando verdadeiras ulcerações ou, mais raramente, lesões verrucosas. Os surtos tendem a ser mais espaçados com o passar dos anos. Estímulos como estresse, febre, trauma, luz solar, menstruação, infecções intercorrentes ou imunossupressão são fatores precipitantes das recorrências, que são, em geral, acompanhadas de discreta adenopatia. A radiação ultravioleta (RUV) tem bastante destaque na reativação do HSV. Doses suberitematosas de UVA reduzem a população cutânea de células de Langerhans e linfócitos T auxiliares, facilitando a reativação viral. Doses suberitematosas de UVB podem induzir lesão direta ao genoma viral e induzir uma “resposta viral do tipo SOS”, em que a virulência da cepa aumenta, visando infectar novas células ou hospedeiros poupados da lesão pelo UVB. Estudos recentes têm lançado luz nos processos genéticos envolvidos na reativação herpética e hoje o polimorfismo do gene MBL (*mannose binding lectin*), particularmente nos pacientes que carregam o polimorfismo MBL-2, tem sido intimamente relacionado com a recorrência do herpes e já pode ser identificado por testes genéticos específicos.

O eritema polimorfo é um padrão clínico de reação cutânea observado após a exposição a diversos fatores, e a infecção herpética ocupa lugar de destaque (Figura 42.19). O eritema polimorfo associado ao herpes simples caracteriza-se pelo quadro de distribuição acral e que poupa mucosas, sendo muito mais brando do que o induzido por medicamentos. O quadro pode seguir-se imediatamente à recorrência herpética labial ou genital, ou mesmo, em alguns casos, não guardar relação temporal direta com o quadro viral. A etiologia herpética para o eritema polimorfo parece ser mais comum nos EUA e na Europa do que no Brasil.



Figura 42.19 Herpes simples com eritema polimorfo.

O *herpes genital* era relativamente raro há 50 anos, tendo havido um grande aumento da incidência. Nos EUA, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) registraram, no ano de 1966, 2.900 casos; já no ano de 1982, 261.000 casos foram registrados. Com base em estudos sorológicos, estima-se que cerca de 30 milhões de americanos estejam infectados pelo HSV-2. As correlações epidemiológicas existentes entre soroprevalência de herpes e doença de Alzheimer parecem ser um efeito apenas casual; no entanto, pesquisas recentes sobre os depósitos amiloides cerebrais nessa última podem ter correlação com quadros neurológicos crônicos de natureza infecciosa.

Um aspecto muito importante, em termos epidemiológicos, é a possibilidade de transmissão do vírus na ausência de lesão clínica. Outro aspecto não menos importante é a existência de infecção subclínica. Isso explicaria o aparecimento da infecção em pessoas há muito convivendo com parceiro sexual único, sem herpes. A doença é mais prevalente durante os períodos de maior atividade sexual, sobretudo nos indivíduos que têm múltiplos parceiros. Acomete os dois sexos indistintamente.

A lesão característica do herpes, que facilita o seu diagnóstico, são vesículas agrupadas, por vezes em base eritematosa, que, após poucos dias, se tornam necrosadas, exulceradas e crostosas, quando então ocorre reparação tecidual. Ao involuir, a lesão não deixa cicatriz; por vezes, há hiperpigmentação ou hipopigmentação residual, sobretudo após a priminfecção. A localização da priminfecção depende principalmente do tipo de prática sexual, e pode ser na genitália, na orofaringe ou anorretal.

Ocorre nos pacientes nunca expostos anteriormente ao vírus e, portanto, não apresentam imunidade celular, o que possibilita clínica mais exuberante. Pode ser precedida por sensação de fisgada, parestesia ou ardor, que pode se intensificar, passando a ser dolorosa. As lesões são em

maior número e acompanhadas de grande edema. Na mulher, ocorre vulvovaginite importante, acompanhada de muita dor, podendo, inclusive, levar à paresia transitória da bexiga, o que requererá cateterismo de alívio. Cistite e uretrite também podem ocorrer. A cérvix está envolvida em 90% dos casos e, durante as recorrências, em apenas em 10%. No homem, o processo pode acometer praticamente todo o pênis, mas é menos doloroso.

Coito anal pode levar a proctite com tenesmo, dor e corrimento purulento. A infecção na orofaringe pode levar a ulcerações necrosantes na faringe posterior.

Autoinoculação ocorre em cerca de 15% dos casos durante a priminfecção, cuja duração média é de cerca de 3 a 4 semanas, ao passo que as recorrências duram de 10 a 14 dias.

O diagnóstico, em geral, é clínico; em caso de dúvida, recorre-se à citologia do conteúdo da vesícula (teste de Tzanck – Capítulo 8). Este método é o mais rápido e fácil de ser realizado, porém não identifica o vírus (HSV-1, 2 ou VZV). A cultura viral é mais sensível nas lesões recentes e primárias em relação às lesões recorrentes, que podem ser negativas em até 50% dos casos. A histopatologia revela vesícula intraepidérmica ou ulceração, necrose e balonização epidérmica (queratinócitos grandes e pálidos com marginação da cromatina, algumas vezes com inclusões intranucleares – inclusões tipo A de Cowdry, corpúsculos de Lipschutz), acantólise ou formação de queratinócitos multinucleados. O diagnóstico sorológico pode ser útil nos casos de priminfecção. Deve ser coletado o soro do paciente nos primeiros 3 a 4 dias e algumas semanas depois do início dos sintomas. A ausência de anticorpos HSV na infecção aguda e o aparecimento IgM HSV-específico e/ou o aumento de 4 vezes o título do anticorpo IgG na convalescença é diagnóstico para infecção pelo HSV.

Já o diagnóstico da recorrência pode ser observado pela presença de anti-HSV IgG durante os primeiros dias deste surto, com o aparecimento de IgM HSV-específico e o aumento de IgG anti-HSV durante a convalescença. Deve ser utilizada com cautela a sorologia na recorrência herpética, pois somente uma pequena parte dos pacientes aumenta seus títulos. O ELISA pode diferenciar o HSV-1 e o HSV-2 de forma rápida e barata, com base na diferença antigênica dos subtipos; as glicoproteínas G1 (gG1) e G2 (gG2) são capazes de induzir anticorpos IgG específicos.

O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção do antígeno DNA-HSV e o tipo do vírus nas lesões suspeitas é mais sensível e rápido que a cultura viral, porém mais caro e de difícil realização na prática clínica. O falso-positivo pode ocorrer pela contaminação a distância de lesões não herpéticas. PCR é o teste preferido para o diagnóstico de encefalite herpética. A tipagem dos vírus também pode ser feita pela imuno-histoquímica ou fluorescência direta de anticorpos.

O tratamento se faz apenas com a higiene das lesões com água e sabão e, se necessário, antissépticos nos surtos esporádicos. A acicloguanosina (aciclovir) é o medicamento de escolha no tratamento do herpes, e a sua eficácia é superior quando administrada por via venosa do que



por via oral ou aplicada topicamente (Capítulo 81).

Considerando-se que alguns pacientes, ao apresentarem recorrências, quer pela elevada frequência, quer pela própria estrutura psíquica, tornam-se bastante ansiosos, é importante o estabelecimento de boa relação médico-paciente, de modo que haja melhor compreensão da natureza da doença. Por outro lado, dentre as causas de recidiva, existem, seguramente, mecanismos psíquicos capazes de desencadeá-la. Psicoterapia está indicada nos casos em que o paciente, ainda que inconscientemente, utilize a infecção como forma de castração, de autoboicote ou para proteger-se do mundo (Capítulo 76).

A *medida terapêutica* fundamental é manter boa higiene das lesões, sobretudo as de localização genital, utilizando compressas com antissépticos ou sabonete. Nos casos de priminfecção genital no sexo feminino, quando excessivamente dolorosa, indica-se o uso tópico de xilocaína a 5%, várias vezes ao dia, ainda que favoreça maceração, infecção secundária e, mesmo, eczematização.

Em imunodeprimidos com infecção crônica (ulceração ou vegetação), a associação de imiquimode a 5% em creme pode restabelecer a eficácia do aciclovir; nos casos de lesões vegetantes, está indicado *shaving* das mesmas antes de se iniciar o tratamento, que certamente será mais rápido e efetivo. Cidofovir 1 a 2% é outra alternativa válida.

A *profilaxia de herpes simples* insere-se no contexto da profilaxia das DST. Os pacientes devem estar conscientes das formas de contágio da doença e, assim, se abster de relações sexuais durante os surtos.

É importante, na primeira consulta pré-natal, que as gestantes sejam inquiridas se são portadoras ou não de herpes. Caso a gestante tenha surtos recorrentes, deve-se discutir a indicação de cesariana, que reduz a possibilidade de infecção neonatal de 50 para 6%, segundo alguns estudos. Recém-natos expostos ao vírus devem ser isolados no berçário.

O uso de estimuladores de imunidade celular não apresentou resultados convincentes. Vacinas anti-herpéticas utilizando o vírus inativado não oferecem proteção adequada. Recentemente, por meio de técnicas de engenharia genética, está em fase de testes uma vacina contendo um *pool* das glicoproteínas B, C e D do envelope do HSV-2, cujos resultados iniciais mostram questionável eficácia em pacientes do sexo feminino.

## **Apresentações especiais**

**Meningoencefalite.** A priminfecção é frequentemente acompanhada de viremia, que se manifesta como estado gripal (cefaleia, mialgia, astenia, febrícula, anorexia etc.). Embora meningismo seja frequente, franca meningite ocorre apenas em 2% dos casos de infecção aguda pelo HSV-1, enquanto o quadro de encefalite pode acompanhar o HSV-2. O tropismo pelos neurônios apresentado pelo HSV e a neurovirulência produzida pela riqueza de receptores do tipo heparan sulfato nessas células fazem com que o sistema nervoso central (SNC) seja um órgão-alvo sempre importante para o vírus.

**Herpes simples congênito.** Até 1% das gestantes apresentarão, na cultura da vagina, HSV-2. A priminfecção aumenta a incidência de abortamento no início da gravidez. Infecção intrauterina precoce, secundária a viremia materna e passagem transplacentária, pode causar distúrbios na embriogênese, mas são raros. Herpes-vírus é uma das causas da *síndrome TORCH* (toxoplasmose, outros, rubéola, CMV e herpes). Esta se caracteriza por doença inaparente na mãe, intensidade bastante variável de manifestações clínicas em neonatos, como febre, neonato pequeno para a idade gestacional, erupção purpúrica, hepatoesplenomegalia, icterícia, problemas oculares, auditivos, retardo mental e de crescimento e até levar a óbito. O diagnóstico é firmado por características clínicas, sorologia, exame de urina e liquor, na busca do agente etiológico, que vai determinar o prognóstico.

Alguns autores empregam o acrônimo *TORCHES*, em que a letra S corresponde à infecção por sífilis. As outras etiologias ainda mais infrequentes causadoras da síndrome são: treponemas, vírus Coxsackie, *Listeria*, *Parvovirus* humano, *Chlamydia*, hepatite B, EBV, VZV e HIV.

Infecção intrauterina tardia e infecção neonatal durante a passagem do conceito pelo canal do parto podem resultar em encefalite, pneumonia, necrose hepatoadrenal etc. A mortalidade é alta (70%), e muitos sobreviventes apresentam sequelas. Apenas 50% dos pacientes manifestaram vesículas típicas, de localização conforme a apresentação do conceito, o que facilita o diagnóstico. Existe ainda a possibilidade de contaminação pós-natal em função do manuseio da criança por adultos, ainda que sem doença ativa.

### **Infecção herpética no imunodeprimido**

Pacientes imunodeprimidos tendem a apresentar formas mais graves da doença, inclusive com generalização do processo. Nos últimos anos têm sido observadas, em pacientes com infecção pelo HIV, ulcerações dolorosas, persistentes, localizadas na genitália e vizinhanças, e lesões verrucosas, muitas vezes resistentes ao aciclovir. Faz diagnóstico diferencial com a infecção pelo CMV nesta localização, sendo a infecção pelo HSV muito mais frequente. É considerada infecção crônica pelo herpes quando ultrapassar 3 semanas de evolução. Esses pacientes tendem a necessitar de doses maiores e, por vezes, até mesmo constantes de anti-herpéticos sistêmicos (Figuras 42.20 a 42.23; 64.6 e 64.7).



Figura 42.20 Herpes simples crônico do imunodeprimido. (Cortesia da Dra. Carolina Belo.)



Figura 42.21 Herpes simples verrucoso de paciente com AIDS.



Figura 42.22 Herpes simples crônico em paciente com AIDS. (Cortesia da Dra. Daniele Bonato.)



Figura 42.23 Herpes simples – paciente com linfoma de Hodgkin. (Coleção Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-graduação em Dermatologia, UFRJ.)

### Herpes simples sistêmico

Geralmente ocorre após lesões habituais de herpes labial ou genital. Pode ocorrer encefalite, necrose do fígado, baço, pâncreas etc. É de alta letalidade. Doenças de base, como linfomas, leucemias, podem estar presentes.

### Erupção variceliforme de Kaposi (eczema herpético)

Na realidade, trata-se de uma complicação de caso de eczema (Figura 42.24), em geral atópico, pênfigo foliáceo, doença de Darier ou outra dermatose produzida pelo vírus vaccínico (*Poxvirus officinalis*), herpes-vírus ou, até mesmo, por outros vírus, como os do grupo *Coxsackievirus*. Acomete mais comumente a criança e caracteriza-se por erupção vesicular ou vesiculopustulosa localizada, extensa ou generalizada, com sintomatologia geral. A percepção clínica da umbilicação de algumas vesículas pode levar ao diagnóstico da infecção viral. Em alguns casos, pode haver êxito letal por extenso comprometimento visceral. Portadores de dermatite atópica, em especial, parecem ter falhas específicas da imunidade inata que favorecem o surgimento da erupção variceliforme de Kaposi; neste caso específico, a disseminação do herpes não se deve somente ao quadro eczematoso de base. Deve-se fazer a profilaxia, evitando-se a vacinação de crianças com quaisquer dermatoses, bem como que tenham contato com focos de infecção viral. Além de medidas de suporte, quando causado pelo herpes, está indicado o aciclovir intravenoso nos casos generalizados, e, nas formas localizadas, quaisquer dos anti-herpéticos conhecidos, por via oral.



Figura 42.24 Eczema herpético – paciente com Hailey-Hailey.

## ***Infecção pelo vírus varicela-zóster***

O VZV ou HHV-3 é causador do herpes-zóster e da varicela.

### **Herpes-zóster**

Tem incidência preponderante no adulto depois da 5<sup>a</sup> década, no entanto, não é rara em jovens. A recente introdução da vacina antivariçela deverá alterar essa epidemiologia. É uma doença benigna, autolimitada, durando cerca de 2 semanas, salvo em pacientes imunodeprimidos, em que o quadro clínico é mais extenso e arrastado. Há casos descritos de adultos com zóster transmitindo varicela para a criança e vice-versa. O vírus encontra-se latente nos gânglios paravertebrais e, daí, por invasão dos nervos correspondentes, chega à pele, onde se formam vesículas agrupadas e em disposição metamérica, podendo, entretanto, haver vesículas erráticas.

O processo de reativação do VZV foi recentemente elucidado e envolve a mudança no balanço intraneuronal de duas proteínas octaméricas (Oct) importantes na vitalidade neuronal. A proteína viral alfa-TIF liga-se com grande afinidade à Oct-1, muito encontrada nos queratinócitos, onde consegue promover a transcrição do genoma viral. A situação normal dos neurônios é a de predominância da Oct-2, em que alfa-TIF não consegue exercer seu efeito. Lesões cutâneas, vibração, extremos de temperatura lesionam as terminações nervosas e liberam o fator de crescimento neuronal (FCN), que pode reabilitar as terminações lesadas, mas altera temporariamente o balanço Oct-1/Oct-2, com predomínio temporário do primeiro. Esses fatos possibilitam a transcrição do genoma do VZV latente nos gânglios paravertebrais e a reativação do vírus.

Os nervos mais frequentemente acometidos são: torácico (53%), cervical (C2, C3 e C4 – 20%), trigêmeo, incluindo o oftálmico (15%) e lombossacro (11%). Os nervos cranianos (facial, óptico, auditivo, faríngeo, laríngeo) produzem erupção de localização correspondente aos seus trajetos anatômicos. O comprometimento, em geral, é de um único gânglio, e, por isso, a erupção é

assimétrica e respeita o dimídio. O quadro dermatológico caracteriza-se por eritema com vesículas agrupadas e/ou bolhas confinadas ao trajeto nervoso acometido; formação de crostas e, posteriormente, escamas aparecem durante a evolução do processo (Figuras 42.25 a 42.28). Nos casos mais graves, as lesões podem sofrer necrose (zóster necrótico), cuja involução deixa cicatrizes por vezes queloidianas. São frequentes a neuralgia e a hiperestesia, sendo mais intensa nos idosos, podendo anteceder o quadro cutâneo por dias. Manifesta-se mais frequentemente como dor lancinante. Em certos casos, simula infarto do miocárdio, apendicite, colecistite. Acompanha a erupção cutânea e pode permanecer meses ou anos após a involução do herpes-zóster; eventualmente o quadro clínico é acompanhado de prurido. Quando a dor persiste por mais de 1 mês após a resolução do quadro cutâneo, recebe a denominação de neuralgia pós-herpética (NPH). É causa de depressão em idosos e está associada a suicídios ocasionados pela dor crônica. É incomum nas crianças.



Figura 42.25 Herpes-zóster oftálmico.



Figura 42.26 Herpes-zóster intercostal.



Figura 42.27 Herpes-zóster abdominal.



Figura 42.28 Herpes-zóster abdominal. Detalhe das vesículas sobre base eritematosa. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)

Não é incomum o zóster manifestar-se como um indicador de neoplasia (não é paraneoplásico),



em geral de linfoma; nesses casos, tende a ser mais exuberante ou multidermatomal (Capítulo 61, item *Doenças potencialmente reveladoras de malignidade interna*). Casos de zóster sem as manifestações cutâneas (*zoster sine herpette*) são eventualmente diagnosticados e fazem diagnóstico diferencial com diversas moléstias. O acometimento do nervo trigeminal pode simular uma crise de glaucoma, do mesmo modo que lesões na área precordial simulam infarto do miocárdio e lesões lombares podem simular uma hérnia de disco. Os quadros de zóster sem lesões cutâneas ou com poucas manifestações dermatológicas são um desafio diagnóstico, sendo úteis a sorologia pareada e a avaliação de IgM anti-VZV.

Convém chamar a atenção para certos aspectos característicos do envolvimento dos diferentes nervos.

▶ **Nervo trigêmeo (ramos oftálmico, maxilar e mandibular).** O comprometimento do ramo oftálmico leva ao dano ocular em 2/3 dos casos, especialmente quando existem vesículas na ponta do nariz, que indicam o envolvimento do nervo nasociliar (*senal de Hutchinson*). Complicações oculares como uveíte, ceratite, conjuntivite, edema conjuntival, paralisia do músculo ocular, proptose, esclerite, oclusão vascular retiniana e ulceração, cicatriz e até necrose de pálpebra podem ocorrer. O envolvimento do gânglio ciliar leva à *pupila de Argyll Robertson* (não acomodação com a luz). O zóster do ramo maxilar produz vesículas na úvula e na área tonsilar. Quando acomete o ramo mandibular, produz vesículas na parte anterior da língua, no assoalho da boca e na mucosa bucal. No zóster orofacial pode haver dor de dente.

▶ **Nervo facial.** É principalmente motor, porém tem fibras sensoriais que inervam a orelha externa, a fossa tonsilar e o palato mole. Em todas essas localizações podem ser encontradas vesículas acompanhadas de dor mesmo na ausência de acometimento cutâneo. Este acometimento pode ser mínimo ou limitado ao conduto auditivo externo. A *síndrome de Ramsay-Hunt* deve-se ao acometimento do nervo facial e do auditivo ipsilateral, levando à paralisia facial, às lesões no conduto auditivo externo e no tímpano, com ocasional surdez, tinido e vertigem. Pode ocorrer diminuição do paladar nos 2/3 anteriores da língua e alteração do lacrimejamento pelo envolvimento do nervo intermédio ou seu gânglio geniculado (Figura 42.29).



Figura 42.29 Síndrome de Ramsay-Hunt.

► **Outros nervos.** O envolvimento dos sacrais pode levar a complicações motoras como bexiga neurogênica e alteração na defecação. O acometimento do nervo laríngeo provoca disfagia, e o dos nervos torácicos, hérnia abdominal.

A infecção do SNC leva a vasculopatias de médio e grande vasos, assim como vasculite inclusive granulomatosa e também ventriculites. No olho também ocorre. Na pele, a ocorrência de vasculite é menos frequente, mas lesões eritema multiforme-símiles ocorrem eventualmente.

No *tratamento do herpes-zóster* estão indicadas compressas com antissépticos para evitar infecção secundária, e analgésicos, se necessário, em função da intensidade da dor. Está bem estabelecido o emprego de antivirais sistêmicos. O aciclovir oral deve ser administrado em altas doses, 800 mg a cada 4 h, 5 vezes/dia, por 7 a 10 dias. Alternativamente, pode-se utilizar o valaciclovir 1 g ou o fanciclovir 250 a 500 mg a cada 8 h por 7 dias. O tratamento com antivirais diminui o tempo de evolução da vesiculação, reduz as complicações sistêmicas, diminui a dor do zóster durante o tratamento e pode reduzir a chance da neuralgia pós-herpética quando administrado dentro dos primeiros dias (menos de 48 a 72 h), principalmente com o fanciclovir em doses mais altas (500 a 750 mg a cada 8 h) ou o valaciclovir. Em pacientes com mais de 50 anos, a utilização de corticoterapia sistêmica (prednisona 40 mg/dia), a fim de evitar a neuralgia pós-herpética, é bastante discutível. Na *síndrome de Ramsay-Hunt* ou com acometimento ocular, o aciclovir deve ser administrado por via venosa na dose de 10 mg/kg, a cada 8 h por 7 dias, mais prednisona 60 mg por 2 semanas, reduzindo a dose paulatinamente a partir da 3<sup>a</sup> semana. Os pacientes imunodeprimidos graves também devem fazer o uso do ACV venoso por 7 a 14 dias.

O *tratamento de neuralgia pós-herpética* inclui carbamazepina em doses de 100 a 400 mg/dia, amitriptilina em doses de 12,5 a 75 mg/dia, benzodiazepínicos, opiáceos e, até mesmo, bloqueio ganglionar. A capsaicina, uma depletora da substância P, parece ser efetiva no tratamento da neuralgia pós-herpética moderada quando aplicada 3 a 5 vezes/dia durante 4 semanas, na dose de

0,025 a 0,075%. Lidocaína gel a 5% também pode ser utilizada (Figura 42.30).

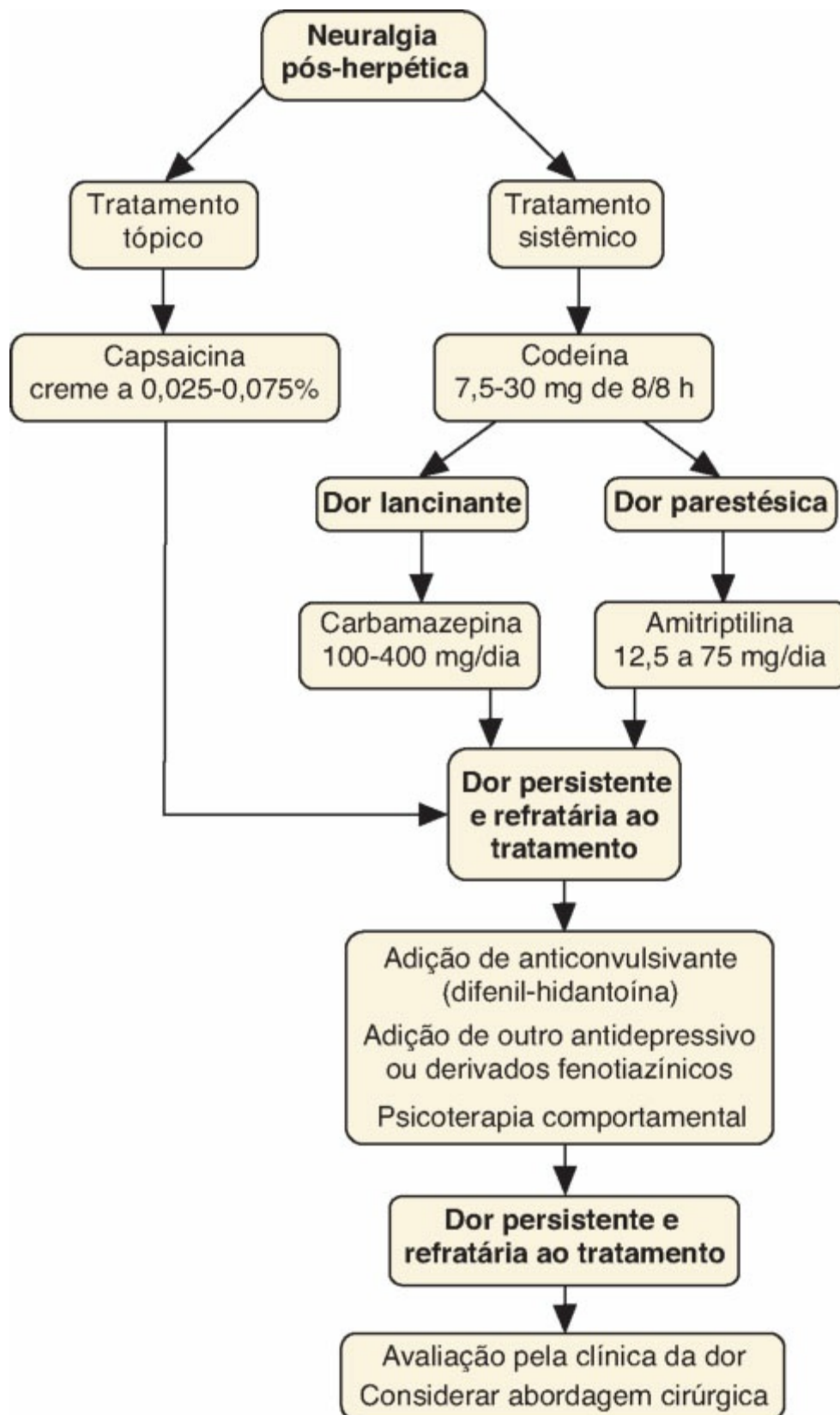


Figura 42.30 Algoritmo do tratamento da neuralgia pós-herpética.

A profilaxia do herpes-zóster pode ser feita com a vacina Zostavax®, que tem a mesma cepa de VZV atenuado (OKA/Merck) da vacina Varivax®, porém com uma concentração muito maior que esta. É usada em dose única de 0,65 mL por via subcutânea em pacientes acima de 60 anos; tem as mesmas contraindicações da vacina para varicela.

## Varicela

É uma doença comum à infância que afeta grande parcela desta população e causa soroprevalência de cerca de 95% na população adulta. É transmitida por aerossol, mas também pelo contato com as lesões cutâneas da doença. O período de incubação é de cerca de 15 dias, e os pródromos incluem hiperemia da orofaringe, febre alta, astenia e tosse seca. As lesões cutâneas iniciam-se com máculas eritematosas, de distribuição craniocaudal, que, em um período de cerca de 8 a 12 h, evoluem para vesículas, pústulas e crostas, em um processo contínuo que causa polimorfismo regional. Tendem a se localizar mais no eixo central do corpo e poupam parcialmente as extremidades. Algumas lesões evoluem com umbilicação central bastante característica. O quadro costuma ser de evolução benigna, mas infecção secundária é comum. As complicações são mais frequentes nos adultos e podem incluir síndrome de Guillain-Barré, encefalites e pneumonias. Dentre as complicações, a encefalite é rara e regride em 80% dos casos; também podem ocorrer hepatite; pneumonia, que é 15 vezes mais frequente nos adultos tabagistas; rabdomiólise; artrite; síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme ocorrendo imediatamente antes do *rash* da varicela; gangrena cutânea (varicela gangrenosa) pode ser resultante de uma infecção secundária ou mesmo na ausência de infecção, por mecanismo desconhecido; púrpura trombocitopênica ocorre entre o 5<sup>o</sup> dia de doença e, em geral, regride espontaneamente em 3 a 4 meses. Nesses pacientes, a *síndrome de Reye* é uma complicação temida pela alta letalidade, pelo uso de salicilatos para tratamento sintomático, levando a dano hepático e cerebral. Em geral, não há recorrência da varicela, graças à imunidade que dura para o resto da vida.

A infecção materna no 1<sup>o</sup> trimestre da gestação pode resultar em embriopatia. Nas primeiras 16 semanas de gestação há maior risco de lesões graves ao feto, resultando em baixo peso ao nascer, cicatrizes cutâneas, microftalmia, catarata e retardo mental. Gestantes que tiverem contato com casos de varicela e herpes-zóster devem receber imunoglobulina humana contra este vírus.

O VZV permanece latente nos gânglios paravertebrais por muitas décadas, podendo reativar-se na idade adulta. Essa reativação é conhecida como herpes-zóster.

O *diagnóstico da varicela é eminentemente clínico*, com a erupção característica em combinação com a história de exposição viral nas 2 a 3 semanas anteriores. Podem ser utilizados os métodos citológicos (método de Tzanck) e histopatológicos, que são comuns aos três vírus (HHV-1, HHV-2 e VZV), já descritos anteriormente. A sorologia por ELISA mostra anticorpos IgM na infecção recente. Pode-se utilizar ainda a imuno-histoquímica, com anticorpos monoclonais específicos para VZV ou PCR para detecção do DNA viral nas vesículas recentes. No herpes-zóster, as características clínicas também são suficientes para o diagnóstico.

*Não é recomendado o tratamento com antivirais para crianças até 12 anos de idade*, utilizando-se apenas sintomáticos (antitérmicos, anti-histamínicos), higienização das lesões e antibióticos sistêmicos em caso de infecção secundária. Porém, em caso de doença moderada a grave, está indicado aciclovir na dose de 20 mg/kg por via oral, 4 vezes/dia, não excedendo 3.200

mg/dia. Adolescentes acima de 12 anos e adultos devem ser tratados com aciclovir oral em altas doses, 800 mg a cada 4 h, 5 vezes/dia, ou valaciclovir 1.000 mg 3 vezes/dia ou fanciclovir 500 mg 3 vezes/dia, todos por 7 dias. No caso de imunocomprometidos, a dose de aciclovir é de 10 mg/kg de 8/8 h por 7 dias, em infusão venosa lenta por 1 h.

A *profilaxia da varicela* pode ser feita utilizando-se vacinas específicas (Varivax® – Merck & Co, Inc.; vacina contra varicela Biken® – Aventis Pasteur; e VarilRix® – GlaxoSmithKline), aprovadas desde 1995 pela FDA e altamente eficazes, protegendo 97% das crianças vacinadas até 13 anos de idade. Resultados semelhantes são obtidos em adultos quando imunizados com duas doses da vacina. Também é útil para amenizar os efeitos da infecção com o vírus selvagem em pessoa contaminada em até 72 h e não previamente vacinada. É contraindicada em gestantes, prematuros e imunodeficientes, nos quais pode ser indicado o uso da imunoglobulina específica para varicela (VZIG), que deve ser administrada até 96 h após a exposição. A vacina antivariçela não faz parte do calendário vacinal do Ministério da Saúde brasileiro. Muito se discute sobre o real impacto que a vacina anti-VZV terá no futuro; como se utiliza uma vacina subcutânea, é possível imaginar que possa gerar resposta imunológica sem permitir a latência do vírus nos gânglios paravertebrais. Se esse fato for verdadeiro, no futuro poderá ser observada uma redução real da incidência do herpes-zóster na população vacinada durante a infância. O uso de imunoglobulina humana anti-VZV está indicado para aqueles imunodeprimidos que se expuserem ao VZV, neonatos cujas mães desenvolvam varicela 7 dias antes ou 1 mês após o parto e grávidas que não tenham anticorpos ao VZV. A dose recomendada deve ser administrada em um prazo de 48 h e não mais do que 1 semana. A dose depende da idade: menor de 5 anos de idade, 250 mg; de 6 a 10 anos, 500 mg; de 11 a 14 anos, 750 mg; e acima de 15 anos, 1.000 mg.

### **Exantema súbito (roseola infantum)**

Também é chamado de sexta moléstia, pseudorrubéola ou febre de 3 dias. É causado pelo HHV-6, variante B. O HHV-6 é semelhante ao CMV, que é citopático, infectando linfócitos T, B, macrófagos, monócitos, dentre outras células. O HHV-6 tem sido apontado como um potencial fator acelerador da AIDS. O HHV-7 também é responsável por alguns casos, principalmente por um segundo episódio após infecção por HHV-6. A soroprevalência é de mais de 95% em crianças com mais de 13 meses. A maior parte das crianças é infectada subclínicamente, porém somente 9 a 17% delas desenvolveram doença.

A doença tem curso benigno e acomete crianças entre 6 meses e 3 anos de idade. Tem período de incubação de 3 a 7 dias. Inicia-se por febre alta (3 a 5 dias em média, mas não ultrapassando 9 dias), com estado geral bom, poucos sintomas respiratórios e ocasional adenopatia cervical. Na fase inicial os sintomas são inespecíficos, como diarreia leve, pápulas eritematosas na mucosa do palato mole e úvula (*Nagayama's spots*), tosse, linfadenopatia, edema palpebral, abaulamento da fontanela anterior e inflamação do tímpano.

A febre cessa em crise surgindo, então, uma erupção de lesões eritematosas ou

eritematopapulosas, algumas rodeadas por halo claro, podendo desaparecer à compressão. Inicia-se no tronco, no pescoço, nas extremidades proximais e, eventualmente, na face. A involução ocorre após 2 a 3 dias, sem descamação. Durante o quadro cutâneo o exame de sangue periférico revela linfocitose atípica e relativa neutropenia.

A fonte de infecção mais provável é pelas secreções orais. Não há distribuição sazonal.

O HHV-6 está implicado em outras doenças como esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, síndrome da fadiga crônica, distúrbios linfoproliferativos, pitíriase rósea, doença de Kikuchi-Hashimoto.

O tratamento é sintomático. O vírus HHV-6 é resistente ao aciclovir e teria sensibilidade a foscarnet, ganciclovir ou cidofovir, podendo ser indicada a terapia antiviral em casos graves como em imunodeprimidos com encefalite.

## **Citomegalovírus**

O CMV ou HHV-5 é um patógeno de distribuição universal na população mundial, tendo prevalência de até 80 a 100% em algumas regiões da África. Além de ser uma das infecções da síndrome TORCH, em adultos imunodeprimidos sua manifestação ocorre por reativação do vírus latente. Nesta condição, o vírus fica como reservatório nas glândulas salivares, polimorfonucleares, linfócitos T, tecido vascular endotelial e células epiteliais renais, mas não queratinócitos. A transmissão ocorre por fômites contaminados, fluidos corporais (saliva, sangue) ou transplantes de órgãos sólidos e medula.

Apresenta poucas manifestações dermatológicas. Nos recém-natos é uma das causas da eritropoiese extramedular conhecida como *blueberry muffin baby*, caracterizada por lesões papulopurpúricas.

Outros quadros cutâneos causados pelo CMV incluem: lesões purpúricas, vesicobolhosas, urticariformes, exantema maculopapular ou morbiliforme. O quadro de mononucleose-símile, com exantema após o uso de ampicilina, também pode ocorrer. Pacientes com AIDS apresentam ulcerações, principalmente ao redor da genitália, períneo, nádegas e coxas, bem como lesões verrucosas, fazendo diagnóstico diferencial com infecções pelo HSV ou por micobactéria atípica. Deve-se ressaltar, no entanto, que mesmo nesses pacientes a etiologia herpética predomina largamente.

Na pesquisa diagnóstica, a histopatologia revela inclusões intranucleares, circundadas por halo claro nas células gigantes, porém tem baixa sensibilidade, podendo contar com o auxílio da imuno-histoquímica. O isolamento viral de fluidos corporais pode ser feito em fibroblastos de embriões humanos, produzindo um efeito citopático visto como inclusões nucleares tipo “olho de coruja” em 5 a 28 dias. A PCR é uma opção rápida, porém de pouco uso na prática diária. Pode-se usar a sorologia na doença congênita após 3 semanas de vida, procurando a positividade do anticorpo contra o CMV do tipo IgM.

A maioria dos casos não requer tratamento, porém pode-se utilizar ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir, pois aciclovir não é eficaz. A dose utilizada para o ganciclovir é de 1 g 3 vezes/dia com alimentação gordurosa. Em casos graves deve-se utilizar o medicamento por via venosa na dose de 5 mg/kg a cada 12 h por 14 dias (dose de indução) e, após, reduzir a posologia para 1 vez/dia. O fomivirseno é um antiviral usado como injeção intraocular nos casos de retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos.

## **Vírus Epstein-Barr**

O EBV ou HHV-4 tem tropismo por células que expressam CD21, principalmente linfócitos B e ocasionalmente células escamosas epidérmicas. É carcinogênico, estando associado a carcinoma nasofaríngeo e várias doenças linfoproliferativas da linhagem B: (1) tumor de células B, principalmente em imunodeprimidos; (2) doença linfoproliferativa associada ao EBV após transplante de órgão sólido; (3) linfoma de Burkitt; (4) síndrome linfoproliferativa ligada ao X; (5) linfoma em portadores do HIV, principalmente o linfoma cerebral e de Burkitt.

A infecção primária geralmente ocorre na adolescência (mononucleose infecciosa – *doença do beijo*), podendo ser assintomática ou apresentar sintomas leves. As manifestações incluem: febre, faringotonsilite, tosse seca e linfadenopatia. Em 50% dos casos há apresentação de esplenomegalia e, em 4%, icterícia. Petéquias na junção do palato duro com o mole são um sinal característico e ocorrem no 2<sup>o</sup> dia da febre. Entre o 4<sup>o</sup> dia de doença 10% dos casos apresentam erupção exantemática, geralmente maculopapular, localizada no tronco e nos membros superiores, envolvendo a face em alguns casos e, raramente, os membros inferiores, podendo estar acompanhada de urticária. A ampicilina piora a erupção em 90% dos casos, assim como penicilina e tetraciclina. Em 21% dos casos o quadro clínico de mononucleose pode ser causado por CMV.

Outras manifestações cutâneas do EBV são:

- leucoplasia pilosa oral: lesões brancacentas na lateral da língua. O EBV replica-se nas células epiteliais maduras e não está presente nos queratinócitos basais. Está associada a infecção pelo HIV e imunodepressão, podendo ocorrer em imunocompetentes
- síndrome de Gianotti-Crosti
- úlceras de Lipschütz: ulceração genital dolorosa que ocorre em adolescentes sem DST. Geralmente são múltiplas e acompanhadas de astenia, febre e linfadenopatia inguinal. Elas regredem espontaneamente
- linfadenite necrosante histiocítica ou doença Kikuchi- Fujimoto: linfadenite dolorosa de gânglios cervicais com placas eritematosas, máculas e pápulas, em geral sobre os gânglios afetados, não sendo exclusiva da infecção por EBV
- linfoma subcutâneo de células NK
- lesões hidroavaciniforme-símiles: como apresentação de linfoma de célula T angiocêntrico

■ outras: eritema multiforme, eritema nodoso, eritema anular centrífugo, pitiríase liquenoide aguda.

## **Herpes-vírus 8 e sarcoma de Kaposi**

O HHV-8 encontra-se relacionado com o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi tanto da forma endêmica quanto epidêmica, iatrogênica, e com os casos da forma clássica. A transmissão ocorre pelas vias sexual e não sexual. Está presente na saliva e no líquido seminal e, em alguns casos, em biopsias de próstata. A descoberta do genoma do vírus mostrou oncogenes muito semelhantes a genes humanos com capacidade de estimular a angiogênese, bloquear o interferon e a apoptose. Também se associa ao linfoma das cavidades corporais (*body cavity-based lymphoma/BCBL*), também chamado de linfoma primário de efusão (*primary effusion lymphoma/PEL*), que é um raro linfoma difuso de células B, não Hodgkin, associado à AIDS, clinicamente caracterizado por coleções de líquido seroso sem massa tumoral, localizado na pleura, no pericárdio e na cavidade peritoneal. Esse fluido apresenta linfócitos B malignos, infectados com HHV-8 e, muitas vezes, em conjunto com o EBV e com a doença multicêntrica de Castleman, também chamada de *hiperplasia linfoide angiofolicular multicêntrica*, que consiste em uma proliferação maciça de tecido linfoide, caracterizada clinicamente por febre, anemia, linfadenopatia, esplenomegalia e hipergamaglobulinemia (Capítulo 52, item *Sarcoma de Kaposi* e Capítulo 64, item *Síndrome da imunodeficiência adquirida*).

## ► **Infecção pelos poxvírus**

*João C. Regazzi Avelleira*

A família dos poxvírus (Poxviridae) é capaz de infectar vertebrados e invertebrados. Foram descritos em todos os continentes. São DNA-vírus de grandes dimensões e dividem-se em quatro gêneros: *Orthopoxvirus* (variola, vaccínia, *cowpox*, *monkeypox*), *Parapoxvirus* (Orf, nódulo dos ordenhadores), *Molluscipoxvirus* (molusco contagioso) e *Yatapox* (*tanapox*).

### ■ **Variola**

A variola (variola major, *smallpox*) foi considerada erradicada em 1980, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tendo sido o último caso registrado na Somália em 1977. Um acidente de laboratório em Birmingham, Inglaterra, foi responsável por duas mortes em 1978, e fez com que todas as culturas do vírus fossem destruídas, mantidas apenas em um laboratório em Atlanta, EUA, e em outro em Moscou, Rússia.

A variola foi responsável por inúmeras epidemias e milhões de mortes no Velho e Novo Mundos. As taxas de mortalidade oscilavam entre 20 e 40%, e muitos dos que sobreviviam apresentavam cicatrizes faciais deformantes ou perdiam a visão. Uma variedade mais branda da variola foi descrita sob o nome de alastrim (variola *minor*) no Novo Mundo, com taxas de mortalidade bem menores (1%). A possibilidade de se utilizar o vírus em ataques terroristas



renovou o interesse em uma doença tida como extinta.

A transmissão ocorre pessoa a pessoa, por meio da inspiração do vírus pelas vias respiratórias superiores ou do contato direto com o material das lesões. Após um período de incubação de 10 a 14 dias, há um período prodrômico curto com duração de 3 dias, e o surgimento do quadro dermatológico característico: lesões iniciam-se no sentido cefalocaudal, com distribuição centrífuga e monomorfismo lesional, evoluindo de pápulas a pústulas e, finalmente, a ulcerações e crostas em um período de aproximadamente 7 dias. A forma mais comum é a clássica, mas existem outras formas, como a hemorrágica e a maligna, responsáveis pela maior parte dos óbitos. O tratamento é sintomático, e a vacinação é indicada para os contactantes, que, nesse caso, têm atenuação da doença (forma modificada). A vacinação é realizada com o vírus da varíola da vaca (*cowpox*), inoculado sob a forma de multipunctura.

## ■ Vaccinia

Doença causada pelo vírus da vaccinia *Poxvirus officinalis* (VACV) ou da varíola da vaca (*cowpox*) modificado. Acomete pessoas recém-vacinadas com o VACV, que era usado na imunoprofilaxia da varíola até o final dos anos 1970.

Os quadros descritos após a vacinação são *eczema vaccinatum*, descrito por Kaposi em atópicos, semelhante ao quadro causado pelo herpes-vírus; vaccinia generalizada; lesões por autoinoculação com atenção especial ao acometimento ocular (vaccinia ocular); uma reação local muito intensa com necrose tecidual (vaccinia progressiva ou vaccinia gangrenosa); e raros casos de encefalite pós-vacinal.

## ■ Cowpox

A varíola da vaca pode, ocasionalmente, infectar aqueles que trabalham diretamente com o gado. As lesões são semelhantes às da varíola, localizadas nas mãos e nos antebraços. A observação feita no passado, de que indivíduos que haviam tido essa forma de varíola eram imunes a epidemias ou tinham sintomatologia mais branda, estimulou a vacinação com o vírus da varíola da vaca.

## ■ Araçatuba vírus e Cantagalo vírus

Foram isolados no Brasil o Araçatuba vírus e o Cantagalo vírus, considerados vírus vaccinia-símiles, somente diferenciados por estudos moleculares. Apesar de descritos em surtos epidêmicos no gado, existem relatos de casos humanos. É provável que possam ter origem nas diversas variedades de cepas usadas na vacinação antivariólica.

Outros orthopoxvírus causadores de doença em animais também podem, esporadicamente, acometer humanos. Os mais conhecidos são: *Monkeypox*, *Buffalopox*, *Camelpox*.

O quadro clínico causado pelo *Monkeypox* é muito semelhante ao da varíola, e os primeiros casos foram descritos na República Popular do Congo. Surtos epidêmicos esporádicos foram

descobertos, sobretudo, pelas investigações realizadas para eliminar a possibilidade de que fossem surtos de varíola, e principalmente porque a população dessas regiões não estava mais protegida pela vacina contra a varíola. Pode haver transmissão de animais para o homem e entre humanos. Recentemente foram descritos casos nos EUA pela importação de animais de estimação exóticos provenientes do continente africano.

## ▪ **Nódulos dos ordenhadores e Orf**

*André R. Adriano e David R. Azulay*

### **Conceito**

São doenças pouco frequentes ou pouco diagnosticadas, ambas podendo ser consideradas, praticamente, doenças ocupacionais, com quadros clínico e histopatológico similares, variando na epidemiologia. São causadas por DNA-vírus do gênero *Parapoxvirus*, família Poxviridae.

Tanto o nódulo dos ordenhadores quanto o Orf apresentam uma progressão típica das lesões em seis estágios, com média de duração de 6 dias cada. Inicia-se com lesão maculopapular eritematosa que evolui para lesão em alvo e, então, para nódulo exsudativo. Depois passa por um estágio regenerativo seco com pontilhados escuros; estágio papilomatoso e, por fim, regride com crosta seca.

O diagnóstico diferencial inclui picada de aranha marrom, esporotricose, antraz, micobacteriose atípica, infecções por fungos e piodermites.

No caso dessas dermatoviroses, são fundamentais a epidemiologia e o exame anatomopatológico para a confirmação do diagnóstico. A identificação dos casos em humanos torna possível a identificação dos animais infectados, o seu isolamento e a contenção de uma possível epidemia da doença no rebanho.

### **Clínica**

#### **Nódulo dos ordenhadores**

O nódulo dos ordenhadores (paravaccínia, *pseudocowpox* ou pseudovaríola bovina) corresponde à infecção causada pelo paravaccínia vírus. Apresenta distribuição universal e é observado nos indivíduos em contato com o úbere de vacas (ordenhadores de gado, veterinários) ou focinho de bovinos infectados, podendo ocorrer também naqueles que manipulam carnes e/ou objetos contaminados. O período de incubação é de 5 a 15 dias. O número de lesões varia de 1 a 5 e são eritematopapulosas, assintomáticas, que evoluem com ulceração central, acometendo preferencialmente mãos, antebraços e, ocasionalmente, face (Figura 42.31). As lesões regredem espontaneamente em um período de 6 a 8 semanas, sem deixar cicatrizes. Raramente ocorre linfadenopatia. A infecção confere imunidade ao hospedeiro.



Figura 42.31 Nódulo dos ordenhadores. Lesão nodular eritematoviólacea, arredondada, de centro claro deprimido, com halo eritematoso.

O diagnóstico geralmente se baseia na história epidemiológica, no exame dermatológico e na histopatologia. Nesta, encontram-se hiperparaceratose e acantose da epiderme, vesículas multiloculadas, degeneração reticular e balonização das células do terço superior da epiderme. Corpos de inclusão eosinofílicos e intracitoplasmáticos são característicos, mas não estão presentes em todas as fases de evolução. Na derme, há um infiltrado inflamatório mononuclear com eosinófilos. O diagnóstico pode ser estabelecido definitivamente pela demonstração de partículas virais por microscopia eletrônica, pela reprodução do vírus em cultura de tecido ou pela demonstração de anticorpos neutralizantes para o grupo vaccínia no soro do paciente.

### **Orf | Ectima contagioso ou dermatite pustulosa infecciosa**

É causado pela infecção do vírus Orf e ocorre em pastores e veterinários que lidam com carneiros ou cabras infectados. O período de incubação é de 3 a 7 dias. A lesão inicial é uma pápula eritematosa, semelhante ao nódulo dos ordenhadores, porém de maiores dimensões; apresenta halo hipocrômico e eritema periférico que evolui para lesão papulopustulosa e formação de crosta com ulceração central. Na maior parte das vezes, a lesão é única, de aproximadamente 1,5 cm de diâmetro, situada geralmente no dorso das mãos ou nos quirodáctilos. Lesões múltiplas são descritas em imunodeprimidos e atópicos. Podem ocorrer febre, linfangite, linfadenopatia e sintomas gerais discretos; involui em aproximadamente 4 a 8 semanas. Foi descrita a ocorrência de eritema multiforme alguns dias após o início de Orf. A infecção não confere imunidade ao hospedeiro. O exame histopatológico de Orf é semelhante ao do nódulo dos ordenhadores.

### **Tratamento**

Por serem doenças autolimitadas, a conduta é expectante. Nos quadros de múltiplas lesões pelo ORF, foi descrita a utilização de imiquimode, crioterapia e excisão cirúrgica.

## ▪ Molusco contagioso

Dermatose produzida pelo maior vírus que se conhece e que pertence ao grupo *Poxvirus*. O vírus do molusco contagioso (MCV) apresenta quatro subtipos distintos, sendo o MCV1 de longe o mais prevalente e o MCV2 o mais frequente em adultos, e, na maioria das vezes, é transmitido sexualmente.

As lesões são constituídas por pápulas cônicas, com certo brilho, translúcidas, medindo, em média, 5 mm, podendo haver lesões “gigantes”; elas apresentam umbilicação central característica. Nem sempre são numerosas e localizam-se preferencialmente no tronco, podendo, contudo, ocorrer em qualquer parte da pele e, excepcionalmente, em mucosas. É autoinoculável e pode apresentar autoinoculação pós-trauma, sendo, portanto, mais problemático o tratamento de lesões nas dobras (Figuras 42.32 a 42.34).



Figura 42.32 Molusco contagioso – pápulas translúcidas com umbilicação central.



Figura 42.33 Molusco contagioso – paciente com AIDS; lesões mais numerosas e volumosas, algumas com a típica umbilicação central. (Coleção Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-graduação em Dermatologia,



Figura 42.34 Molusco contagioso – paciente com AIDS. (Cortesia do Dr. Antonio D’Acri.)

As lesões persistem por meses ou anos e acabam por desaparecer; podem envolver precocemente pela instalação de hipersensibilidade celular, o que se expressa clinicamente por eritema, descamação, infiltração e, por vezes, prurido (aspecto eczematoso). As inclusões são intracitoplasmáticas e conhecidas com o nome de corpos de Handerson-Patterson (Figura 7.21); são constituídas de formações que lembram tijolos compostos por agregados de vírus; até agora, o vírus não foi cultivado.

É uma doença tipicamente de crianças, porém pode ser considerada também uma doença eventualmente transmissível por contato sexual.

A curetagem, seguida ou não de pincelagem de iodo, é o melhor método de tratamento. Nitrogênio líquido, cantaridina, ácido tricloroacético, solução aquosa de KOH a 5 ou 10% também são usados. Pode-se usar EMLA® creme (lidocaína 2,5% + prilocaína 2,5%) antecedendo o procedimento.

## ► Infecção pelo parvovírus B19

*Aguinaldo Bonalumi Filho e David R. Azulay*

A infecção pelo parvovírus B19, que também faz parte do grupo dos DNA-vírus, atinge todos os continentes e afeta todas as idades. É mais comum na infância, porém continua com taxas mais baixas durante a vida adulta; a maioria dos adultos tem anticorpos IgG específicos contra o vírus. A transmissão ocorre principalmente por gotículas das vias respiratórias, e as taxas de infecção secundária entre contatos domiciliares são altas.

A maioria dos casos de infecção é assintomática. A apresentação clínica mais comum é o eritema infeccioso (EI), porém esse vírus tem sido associado a várias outras manifestações clínicas: artrites e artralguas poliarticulares, crise aplásica transitória, hidropisia fetal e morte fetal e anemia crônica em pacientes imunocomprometidos, e é causa da rara síndrome purpúrico-papular em “luvas e meias” (SP-P).

## ▪ Eritema infeccioso | 5ª doença

É uma doença que atinge preferencialmente crianças e jovens, em especial do sexo feminino; é epidêmica, com manifestações sistêmicas discretas ou ausentes. Inicia-se por lesões eritematosas ou eritematopapulosas localizadas na face, poupando quase sempre a região perioral e o queixo (aspecto de bofetada). Depois de 1 a 2 dias, surge um eritema reticulado no tronco e nas extremidades, em geral não pruriginoso; pode ocorrer enantema. A involução espontânea ocorre em 1 ou 2 semanas.

## ▪ Síndrome purpúrico-papular em “luvas e meias”

É causada em dois terços dos casos pelo parvovírus B19. Outros agentes etiológicos possíveis da síndrome seriam o CMV, o vírus Coxsackie B6, o HHV-6 e o vírus do sarampo, que é um RNA-vírus.

Trata-se de uma entidade clínica com manifestações cutâneas características: eritema e edema das mãos e dos pés, com petéquias, lesões orais e febre. As manifestações iniciais são eritema e edema nas mãos e nos pés, com demarcação nítida nos punhos e tornozelos, dando aspecto de luvas e meias. Posteriormente, podem surgir lesões eritematopapulares e purpúricas nesses locais, associadas a prurido e dor. Os sintomas sistêmicos que podem acompanhar as manifestações cutâneas são febre, anorexia, artralgia e cefaleia. As manifestações orais incluem petéquias, enantema, edema dos lábios, vesicopústulas e erosões. A evolução é aguda, geralmente autolimitada, com recuperação espontânea em 7 a 14 dias.

As alterações laboratoriais não são específicas, podendo ocorrer anemia discreta, leucocitose ou leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, eosinofilia e discreta elevação das enzimas hepáticas. A histopatologia não é específica.

O diagnóstico da SP-P em “luvas e meias” em associação com o parvovírus B19 é realizado pela sorologia com a detecção da IgM específica. Os métodos de hibridização ou PCR podem ser também empregados no soro ou no tecido biopsiado para detecção do DNA do vírus.

## ▶ Infecção por RNA-vírus

*João C. Regazzi Avelleira e Leonardo Spagnol Abraham*

São de pouco interesse para o dermatologista como doenças predominantemente cutâneas. De importância, há o sarampo (paramixovírus) e a rubéola (togavírus). Deve-se atentar para a

frequência cada vez maior de quadros clínicos exantemáticos, em geral eritematosos, eritematopapulosos e, até mesmo, purpúricos, eventualmente pruriginosos, produzidos por vírus do grupo RNA, sobretudo pelos vírus Coxsackie, vírus ECHO e reovírus, cujo diagnóstico preciso só é feito com o isolamento do respectivo vírus; nesse grupo estão incluídas a doença exantemática de Boston, a doença mão-pé-boca e a estomatite vesicular com exantema.

## ▪ Sarampo

A doença é causada por um Paramixovírus (família) do gênero *Morbilivirus*. É doença comum na infância, altamente contagiosa, com morbidade e mortalidade importantes até o aparecimento da vacina.

A fonte de contágio é o indivíduo doente, e a transmissão é realizada por via respiratória. O período de incubação tem duração de 10 a 12 dias e corresponde a invasão do epitélio respiratório, drenagem e multiplicação em gânglios linfáticos com subsequente disseminação aos órgãos linforreticulares, nos quais ocorrem nova replicação e liberação do vírus na corrente sanguínea.

A viremia inicia a fase prodrômica da doença, que se caracteriza principalmente por febre alta, tosse, coriza e lacrimejamento. Na mucosa oral, na altura dos molares, há o aparecimento do sinal de Koplic, 48 h antes do exantema. Este se inicia pela cabeça, com máculas e pápulas eritematosas que progridem de maneira descendente e finalizam 3 a 5 dias após, com descamação fina. Durante esse período, a sintomatologia sistêmica agrava-se. Podem ocorrer complicações provocadas pelo próprio vírus, geralmente na fase aguda: encefalite, pneumonia intersticial, laringite, miocardite e gastroenterite. Foi descrita ainda uma complicação tardia rara no SNC: a pan-encefalite subaguda esclerosante. As complicações bacterianas devem ser suspeitadas com o retorno da febre no final da fase exantemática. As mais comuns são a pneumonia (maior responsável pelos óbitos), a otite e a gastroenterite. É bastante discutida a possibilidade de o sarampo agravar ou ativar uma forma latente. O paciente é contagioso desde a fase prodrômica até os primeiros dias do exantema.

O tratamento é sintomático, e nas complicações está indicada a antibioticoterapia. A vacinação com vírus atenuado é altamente eficaz.

## ▪ Rubéola

A rubéola é doença causada por um togavírus que ocorre endemicamente durante todo o ano. A incidência da doença é alta, mas são raros o óbito ou as complicações, exceto nos casos em que a infecção ocorre nos primeiros meses da gestação. É uma das causas de TORCH (ver itens *Herpes-vírus humanos, Apresentações especiais*, anteriormente).

A transmissão é pelas vias respiratórias superiores, e o período de incubação é de 14 a 21 dias. Os sinais e sintomas iniciais são discreto comprometimento do trato respiratório superior, febre baixa ou moderada, aumento dos gânglios linfáticos pós-auriculares e suboccipitais e um *rash*

maculopapuloso. Esse *rash* começa pela cabeça e se generaliza para a região cervical e tronco. A duração é de 3 a 4 dias.

A principal complicação é a síndrome da rubéola congênita, que se caracteriza por recém-natos que apresentam uma ou mais destas alterações: catarata, surdez, retardo mental, microcefalia, cardiopatias congênitas. A probabilidade de alterações no feto nas 4 primeiras semanas é de 80%. Não há tratamento específico.

## ▪ **Doença mão-pé-boca**

Doença autolimitada, geralmente afeta crianças menores de 10 anos. É causada principalmente pelos vírus Coxsackie A16 e enterovírus 71. O quadro clínico inicia-se por febre e vesículas na cavidade oral, que logo são sucedidas por lesões nas mãos e nos pés. A preferência é pela região palmoplantar. As vesículas são circundadas por halo eritematoso e quando em grande número podem dificultar a deglutição. Não há medicação específica, e em 7 dias ocorre resolução da doença. Embora raros, existem registros de óbitos por complicações pulmonares em surtos epidêmicos.

## ▪ **Herpangina**

É causada pelos vírus Coxsackie do grupo A, tipos 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 10; e do grupo B, tipo 3. Acomete crianças de 1 a 7 anos na maioria dos casos. O quadro clínico consiste em: febre alta por 4 a 5 dias, dor de garganta e disfagia. Apresenta, ainda, poucas vesículas pequenas de 1 a 2 mm de diâmetro, com halo eritematoso, localizadas em faringe, amígdalas, úvula e palato mole. Tem resolução espontânea em 5 a 7 dias, sendo necessário somente sintomáticos no tratamento.

## ▪ **Doença exantemática de Boston**

Tem como etiologia o vírus ECHO 16 – ECHO (*enteric cytopathic human orphan*). Clinicamente apresenta-se como máculas rosadas, grandes, na face e no tronco, incluindo palmas e plantas, seguindo uma doença febril breve em crianças e adultos. Tem como principal diagnóstico diferencial a rubéola. O diagnóstico é feito isolando-se o vírus em cultura de *swab* de orofaringe, das fezes ou do liquor.

## ▪ **Síndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatite papulosa infantil)**

Antigamente tinha como principal etiologia o vírus da hepatite B – antígeno Austrália –, subtipo AYW. Atualmente, o EBV tornou-se o principal agente, porém outros vírus também podem desencadeá-la (CMV, vírus Coxsackie A16, B4, B5, vírus ECHO 7 e 9, poliovírus, parvovírus, HHV-6 etc.), assim como pode surgir após imunizações. É possível que bactérias como *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, estreptococos beta-hemolíticos e mesmo a *Borrelia burgdorferi* sejam também capazes de desencadeá-la.



Acomete predominantemente crianças. Pequenas epidemias podem ocorrer. Clinicamente, caracteriza-se por erupção simétrica, eritematosa ou papulosa, não pruriginosa, localizada na face, nas nádegas e na face extensora das extremidades, de instalação em cerca de 3 a 5 dias, e perdura por 3 a 8 semanas; é acompanhada de linfadenopatia, principalmente inguinal e axilar (Figura 42.35). Quando associada à hepatite B, ocorre hepatite aguda anictérica, que geralmente se cura em 2 meses; no entanto, alguns pacientes tornam-se crônicos, e é acompanhada, frequentemente, de moderada esplenomegalia. O hemograma pode revelar leucocitose com linfocitose. A histopatologia não é específica.

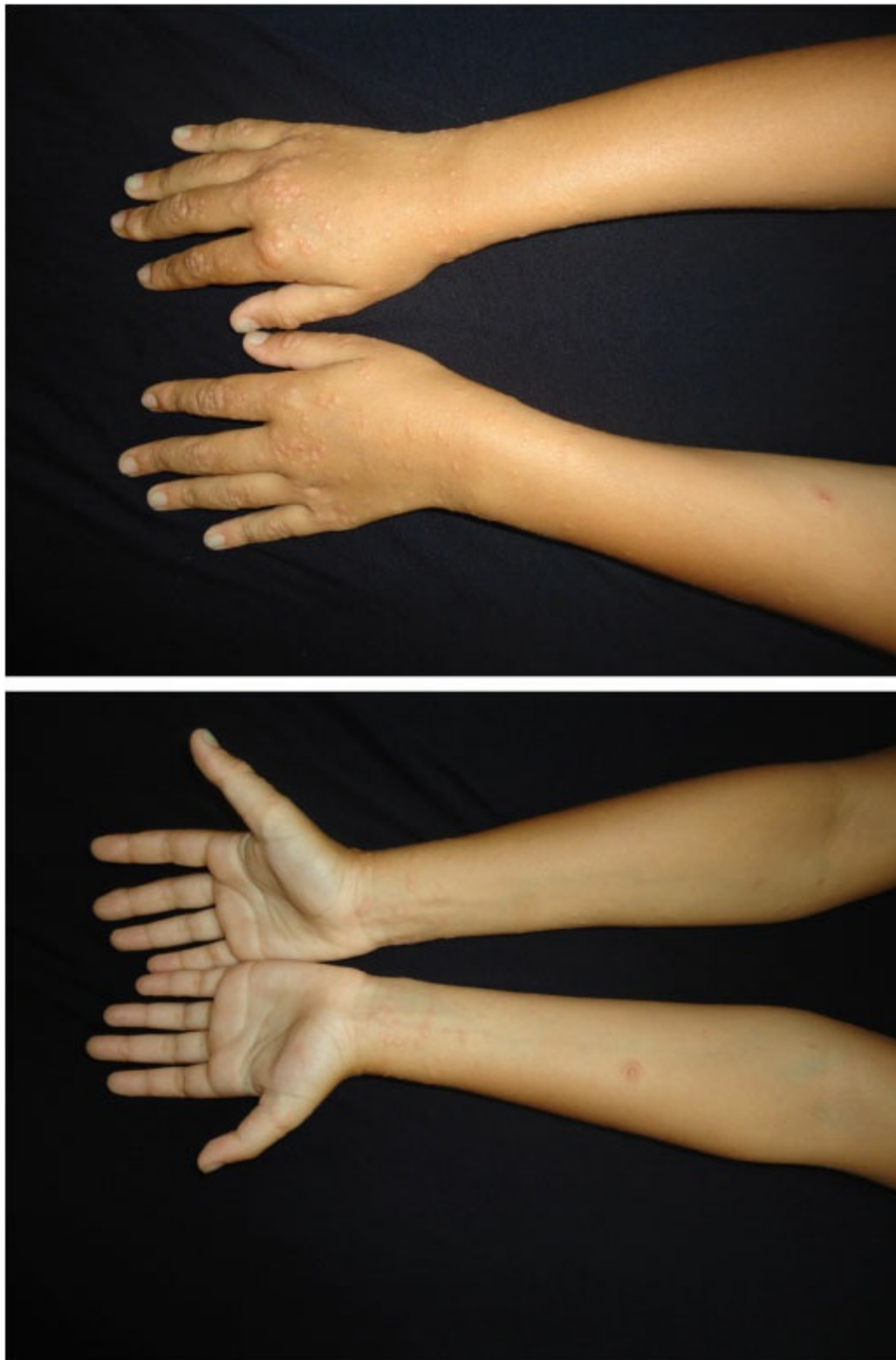


Figura 42.35 Síndrome de Gianotti-Crosti. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ▪ Dengue

*Aguinaldo Bonalumi Filho e David R. Azulay*

### **Conceito**

É uma doença febril aguda, de etiologia viral e evolução benigna na forma clássica. Trata-se de um RNA-vírus pertencente ao gênero *Flavivirus* e é classificado como um arbovírus (há quatro sorotipos diferentes, de 1 a 4).

### **Epidemiologia**

Atualmente é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Cerca de 2 bilhões de pessoas vivem em áreas onde é possível a transmissão de dengue. A OMS estima que entre 50 e 100 milhões de pessoas infectem-se anualmente em mais de 100 países de todos os continentes, exceto a Europa. Cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização, com 25 mil óbitos.

A doença ocorre principalmente em áreas tropicais e subtropicais do mundo. As epidemias geralmente ocorrem no verão, durante ou imediatamente após períodos chuvosos. O clima e os hábitos urbanos criam as condições que favorecem o desenvolvimento e a proliferação do vetor. A dengue pode ser transmitida por duas espécies de mosquitos (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*) que picam durante o dia, ao contrário do mosquito comum (*Culex*), que pica durante a noite. A origem do *A. aegypti* é africana; na Ásia, o *A. albopictus* desempenha importante papel na cadeia de transmissão. Somente a fêmea é hematófaga e, portanto, transmissora, já que o macho alimenta-se de seiva. Deve-se lembrar que o *A. aegypti* também é o vetor da febre amarela.

Esses mosquitos criam-se na água, obrigatoriamente. A fêmea deposita os ovos nas paredes de recipientes escuros ou sombreados (caixas d'água, latas, pneus, cacos de vidro, vasos de plantas etc.) que contenham água mais ou menos limpa, colocando-os logo acima da superfície; não adianta, portanto, apenas substituí-la, mesmo que isso seja feito com frequência. As bromélias, que acumulam água na parte central, também servem como criadouros. Os ovos podem resistir por até mais de 1 ano nas paredes secas dos recipientes, até que entram em contato com a água, quando então eclodem em larvas em pouco mais de 30 min; entre 5 e 7 dias, a larva passa por quatro fases, até dar origem a um novo mosquito.

O período em que a fêmea contamina-se ao picar um homem, que é a principal fonte de infecção, dura do dia anterior à febre até 6 dias após. O *Aedes* passa a ser contaminante somente após o 8<sup>o</sup> dia de vida. O *Aedes* tem um ciclo vital de 45 dias. Uma vez com o vírus da dengue, a fêmea torna-se vetor permanente da doença, e calcula-se que haja uma probabilidade entre 30 e 40% de suas crias já nascerem também infectadas. A transmissão da dengue é mais comum em áreas urbanas, podendo ocorrer também em áreas rurais, apesar de ser incomum em locais com altitudes superiores a 1.200 metros.

### **Etiopatogenia**

Ao que tudo indica, o Den-3 é o tipo mais virulento, seguido pelo Den-2, Den-4 e Den-1 – a virulência é diretamente proporcional à velocidade com que o vírus multiplica-se no organismo. O tipo 1 é o maior causador das grandes epidemias e, a curto prazo, acomete milhares de pessoas rapidamente. A infecção causada por qualquer um dos quatro tipos do vírus produz as mesmas manifestações; a determinação do vírus é irrelevante para o tratamento da pessoa doente. A imunidade é sorotipo-específica e de longa duração. Infecção prévia favorece o aparecimento da forma grave da doença.

Assim que penetra na corrente sanguínea do indivíduo sadio, o vírus passa a se multiplicar em órgãos específicos, como baço, fígado e tecidos linfáticos. O vírus também se replica nas células sanguíneas, como o macrófago, e acomete a medula óssea, na qual pode comprometer a produção de plaquetas. Também durante a multiplicação do vírus, formam-se substâncias capazes de alterar a permeabilidade das paredes dos vasos sanguíneos. O período de incubação geralmente dura de 2 a 7 dias, mas pode chegar a 15 dias. O vírus, ao voltar à corrente sanguínea, gera uma viremia, que tem início pouco antes do aparecimento dos primeiros sintomas.

## **Clínica**

Na *forma clássica*, as manifestações são representadas por febre, em geral alta e de início súbito, cefaleia, dores musculares, articulares, ósseas, retro-orbitárias, exantema (parecido com o da rubéola – Figura 42.36), prurido principalmente em palmas e plantas, prostração, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. A febre pode desaparecer no 3<sup>o</sup> dia, mas as manifestações podem progredir. Febre com duração menor que 7 dias associada a dois ou três desses sinais ou sintomas indica dengue clássica, que *deve ser notificada*. Em alguns poucos pacientes podem ocorrer hemorragias discretas na boca, na urina ou no nariz; tais hemorragias não caracterizam a forma grave da doença. Raramente há complicações. A doença evolui com cura entre 5 e 7 dias, no máximo em 10 dias. A intensidade dos sintomas geralmente é mais leve nas crianças do que nos adultos.



Figura 42.36 Rash viral da dengue. (Cortesia do Dr. Felipe Nazareth.)

A forma “hemorrágica”, que é grave, é caracterizada, segundo a OMS, pela concomitância de alterações laboratoriais, evidenciadas pela diminuição de plaquetas abaixo de 100.000 e elevação de hematócrito acima de 20% (hemoconcentração) e alterações clínicas associadas à síndrome febril, previamente descrita (Figura 42.37). Esses casos devem ficar sob observação médica. O aumento da permeabilidade vascular leva à perda de plasma para o espaço extravascular com consequente queda da pressão arterial e choque, que é a causa principal de óbito, e não a hemorragia. Além disso, condições prévias ou associadas, como referência de dengue anterior, idosos, hipertensão arterial, diabetes, asma brônquica e outras doenças respiratórias crônicas graves, podem constituir fatores capazes de favorecer uma evolução desfavorável.



Figura 42.37 Dengue hemorrágica – hemorragia subconjuntival. (Cortesia do Dr. Omar Lupi.)

## **Diagnóstico e diagnóstico diferencial**

O método laboratorial mais empregado para a confirmação laboratorial é o ELISA IgM, que pode tornar-se positivo já a partir do 5<sup>o</sup> dia, e permanecer assim por até 2 meses. A PCR é mais sensível para a detecção do vírus do que a cultura e pode ser potencializada pela transcrição reversa (PCR-RT) (Capítulo 7, item *Métodos diagnósticos em virologia*, subitem *Vírus da dengue*).

No diagnóstico diferencial devem ser considerados: leptospirose, sarampo, rubéola, meningococemia, malária, febre amarela, pielonefrite, endocardite etc.

## **Tratamento**

Não tem tratamento específico. A hidratação é fundamental, e deve ser imediata e intensificada nos casos suspeitos da forma “hemorrágica”. O paracetamol (acetaminofeno) é o antitérmico e analgésico de eleição. O ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não hormonais aumentam o risco de sangramento e, portanto, são contraindicados.

Há uma vacina recombinante em fase de estudo que utiliza como base o genoma do vírus da febre amarela, que é mais estável com o dos quatro sorotipos; é um vírus quimérico vivo atenuado. A vacinação completa será em três doses e, para quem já fez a vacina da febre amarela, em duas.

### **■ Outras viroses tropicais hemorrágicas**

Novos RNA-vírus recém-descritos com as famílias Arenavírus (vírus Junín na Argentina, vírus Machupo na Bolívia, vírus Guanarito na Venezuela e vírus Sabiá no Brasil), Hantavírus (vírus *sin*

*nombre*, Dobrava e Hantan, além do Juquitiba, no interior de São Paulo), Filovírus (vírus Ebola no Zaire, Costa do Marfim e Gabão, além do vírus Marburg) e Flavivírus (febre do Oeste do Nilo e febre amarela) apresentam quadros hemorrágicos graves, que podem afetar a pele (petéquias e equimoses), além de provocar epistaxe, melena e coagulação intravascular disseminada. Fâneros são comumente afetados, e quadros de eflúvio telógeno são comuns nas fases de recuperação. A taxa de mortalidade é alta em certas viroses hemorrágicas, variando de 20% dos pacientes internados no caso dos Arenavírus até mais de 75% no caso do vírus Ebola, e a imunidade obtida pode não ser duradoura. A resposta aos antivirais é muito restrita, e apenas a ribavirina pode ser efetiva no caso dos Hantavírus e de alguns Arenavírus. Vacinas são de uso muito restrito, pois os RNA-vírus apresentam taxa de mutação muito alta.

## ▶ Príons

*Omar Lupi*

A infecção por príons (*proteinaceous infectious particles*) é causada por uma proteína autorreplicativa catalítica, conhecida como PrP<sup>+</sup>) presente em diversos tipos celulares, incluindo neurônios e queratinócitos. A nova conformação transforma a proteína transmembrana original em uma proteína citoplasmática insolúvel em água, resistente às proteases e tóxica para as células afetadas.

A primeira aparição histórica das doenças priônicas deu-se há 200 anos, com o reconhecimento, em ovelhas, de uma doença dermatológica e neurológica de evolução fatal. A zoonose, conhecida como *scrapie* pelos pecuaristas, caracteriza-se pelo surgimento de prurido constante, que leva o animal infectado a se esfregar em cercas de contenção, desenvolvendo alopecia localizada e dermatite de contato. O dado mais típico da moléstia é a evolução, após um período variável de 6 meses a 2 anos, para progressiva ataxia, paralisia motora, tremores, fasciculação e, finalmente, êxito letal.

Uma forma humana e epidêmica da moléstia foi detectada em algumas tribos da Nova Guiné. Estudo mais detalhado, realizado nas tribos fore, demonstrou a existência de uma neuropatia agressiva e mortal conhecida pelos habitantes locais como *kuru* (morte sorridente). A moléstia apresentava período de incubação médio de alguns meses, causando óbito por induzir demência, ataxia progressiva e cegueira. A análise histopatológica do cérebro de aborígenes vitimados pelo *kuru* demonstrou uma impressionante similaridade com o *scrapie*. Diversas outras doenças priônicas já foram reconhecidas em humanos. A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) e a síndrome de Gerstmann-Straussler (GSS) são duas moléstias neurológicas raras. Além de apresentarem quadro de ataxia e demência, também demonstram padrão anatomopatológico similar ao do *kuru*. São um exemplo único e, aparentemente, paradoxal de doenças geneticamente determinadas, mas que podem ser transmitidas experimentalmente a cobaias. O surgimento da encefalopatia espongiforme bovina (BSE), mais conhecida como “doença da vaca louca”, motivou novo

interesse por esse grupo de doenças. Essa nova moléstia desenvolveu-se de forma epidêmica, matando na Inglaterra, desde 1985, cerca de 180 mil animais. O receio teórico de que a BSE pudesse ser transmitida a seres humanos pela ingestão de carne bovina confirmou-se no ano de 1996. Uma nova moléstia neurológica que se assemelha à CJD, mas apresenta a evolução rápida do *kuru* foi detectada em humanos e denominada nova variante da CJD (nvCJD). Desde o primeiro caso registrado até junho de 2013, foram descritos 222 pacientes contaminados, principalmente no Reino Unido.

O uso generalizado de tecido de origem bovina em alimentos, produtos farmacêuticos e manufaturados faz com que o interesse pelos príons seja intenso. Além da óbvia utilização da carne bovina para alimentação, diversos outros tecidos ou órgãos e várias das proteínas e enzimas bovinas são economicamente importantes. Muitos desses produtos, como o catagute e os implantes de colágeno, são utilizados quase *in natura* e podem apresentar risco real de disseminação da doença, já que os métodos atuais de filtração e esterilização não são capazes de destruir a proteína priônica por ser esta muito pequena. Soro fetal bovino, soro de bezerros recém-nascidos e tripsina bovina são ingredientes fundamentais na manutenção das culturas de células que vão produzir pele cultivada para enxertos ou colágeno para implantes intradérmicos. Não há tratamento disponível, no momento.

Estudos recentes têm demonstrado o potencial papel de algumas ectoparasitoses, principalmente a miíase e as infestações por ácaros, na disseminação da doença. A pele afetada por úlceras crônicas, psoríase e eczemas expressa a proteína priônica nativa (não patológica) em grande quantidade, tornando este órgão-alvo para material contaminado. Uma nova reação sorológica tem sido proposta para triar material biológico de uso médico e também identificar casos iniciais da moléstia.

O Quadro 42.4 resume as principais doenças priônicas reconhecidas.

Doenças priônicas.				
Doença	Hospedeiro	Via de contágio	Incubação/duração média	Alterações neurológicas
<i>Kuru</i>	Humanos	Canibalismo	De 4 a 40 anos/12 meses	Alteração de comportamento/ataxia
Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD)	Humanos	Mutação (m), familiar (f) ou iatrogênica (i)	4 a 12 anos (i) e 60 anos (m/f)/6 meses para óbito	Demência, mioclonia, mutismo
Doença da vaca louca	Gado	Ração contaminada	2 a 8 anos/6 meses	Agressividade, perda da coordenação motora
Nova variante da CJD	Humanos	Carne bovina contaminada	Desconhecida/15 meses	Similar ao <i>kuru</i> , depressão

## ► Bibliografia

### Infecção pelo papilomavírus humano

- Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):951-5.
- Cobb MW. Human Papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Apr;22(4):547-66.
- Culton DA, Morrel DS, Burkhart CN. The management of Condyloma Acuminata in the pediatric population. *Pediatr Ann*. 2009 Jul;38(7):368-72.
- Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. *Curr Opin Immunol*. 1996 Aug;8(4):484-91.
- Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ*. 2002 Aug 31;325(7362):461.
- Kang LW, Crawford N, Tang ML *et al*. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ*. 2008 Dec 2;337:a2642.
- Khera P, Haught JM, McSorley J, English JC 3rd. Atypical presentations of herpesvirus infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):484-6.
- Kirnbauer R, Lenz P. Human Papillomaviruses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3<sup>+</sup> ed. Elsevier Saunders: New York, 2012.
- Mazurkiewicz W, Jablonska S. Comparative studies between 0.5 percent podophyllotoxin preparations (Condyline) and 20 percent podophyllin dissolved in alcohol, in the therapy of raised condylomas. *Z Hautkr*. 1986 Oct 1;61(19):1387-95.
- Orth G. Host defenses against human papillomaviruses: lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;321:59-83.
- Rogers HD, Macgregor JL, Nord KM *et al*. Acquired epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):315-20.
- Saslow D, Castle PE, Cox JT *et al*. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.
- Smith E, Hallman JR, Pardasani A, McMichael A. Multiple herpetic whitlow lesions in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2002 Apr;69(4):285-8.
- Swinehart JM, Sperling M, Phillips S *et al*. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of condylomata acuminata. A phase 3 clinical study. *Arch Dermatol*. 1997 Jan;133(1):67-73.
- Tindle RW. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol*. 1996 Oct;8(5):643-50.
- Wu IB, Schwartz RA. Herpetic whitlow. *Cutis*. 2007 Mar;79(3):193-6.

## Herpes-virus humanos

- Andersson-Ellström A, Svennerholm B, Forssman L. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in teenage girls. *Scand J Infect Dis*. 1995;27(4):315-8.
- Arduino PG, Poster SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis*. 2006 May;12(3):254-70.
- Barbosa LN, Souto R, Furtado AL, Gripp AL, Daxbacher E. Associação de aciclovir oral e imiquimod no tratamento de herpes simples genital hipertrófico em paciente com sida: relato de dois casos. *An Bras Dermatol*. 2011 Sep-Oct;86(5):1043-5.
- Chang Y, Cesarman E, Pessim MS *et al*. Identification of herpesvirus-like DNA sequence in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994 Dec 16;266(5192):1865-9.
- Cohrs RJ, Gilden DH. Human herpesvirus latency. *Brain Pathol*. 2001 Oct;11(4):465-74.



- Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):737-63.
- Freeman DJ, Sheth NV, Spruance SL. Failure of topical acyclovir in ointment to penetrate human skin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 May;29(5):730-2.
- Goldman BD. Herpes serology for dermatologists. *Arch Dermatol*. 2000 Sep;136(9):1158-61.
- Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Strauss SE. The quantity of latent viral DNA correlates with HSV-1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol*. 1998 Apr;72(4):2760-4.
- Lupi O. Herpes simples. *An Bras Dermatol*. 2000 May-Jun;75(3):261-77.
- Lupi O, Lamy F, Semenovitch I. *Infecções por herpesvírus*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2010.
- McKeough MB, Spruance SL. Comparison of new topical treatments of herpes labialis: efficacy of penciclovir cream, acyclovir cream, and n-docosanol cream against experimental cutaneous HSV-1 infection. *Arch Dermatol*. 2001 Sep;137(9):1153-8.
- Pammer J, Weninger W, Tschachler E. Human keratinocytes express cellular prion-related protein *in vitro* and during inflammatory skin diseases. *Am J Pathol*. 1998 Nov;153(5):1353-8.
- Rosenthal SL, Stanberry LR, Biro FM *et al*. Seroprevalence of HSV-1 and 2 and cytomegalovirus in adolescents. *Clin Infect Dis*. 1997 Feb;24(2):135-9.
- Sawtell NM. The probability of *in vivo* reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. *J Virol*. 1998 Aug;72(8):6888-92.
- Vago L, Nebuloni M, Sala E *et al*. Coinfection of the central nervous system by cytomegalovirus and HSV-1 and 2 in AIDS patients: autopsy study on 82 cases by immunohistochemistry and PCR. *Acta Neuropathol*. 1996 Oct;92(4):404-8.
- Wollina U, Schönlebe J. Segmental leukocytoclastic vasculitis in herpes zoster. *Int J Dermatol*. 2012 Nov;51(11):1351-2.

## **Infecção pelos poxvírus**

- Büttner M, Rziha HJ. Parapoxviruses: from the lesion to the viral genome. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2002 Feb;49(1):7-16.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Orf virus infection from household exposures – United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Apr 13;61(14):245-8.
- de Souza Trindade G, da Fonseca FG, Marques JT *et al*. Araçatuba virus: a vaccinia-like virus associated with infection in humans and cattle. *Emerg Infect Dis*. 2003 Feb;9(2):155-60.
- Fleming SB, Haig DM, Nettleton P *et al*. Sequence and functional analysis of a homolog of interleukin-10 encoded by the parapoxvirus orf virus. *Virus Genes*. 2000;21(1-2):85-95.
- Inoshima Y, Morooka A, Sentsui H. Detection and diagnosis of parapoxvirus by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods*. 2000 Feb;84(2):201-8.
- Sartori-Barraviera SRC, Marques AS, Stolf HO, Silveiras MRC, Marques MEA. Nódulos dos ordenadores: relato de dez casos. *An Bras Dermatol*. 1997 Sep-Oct;72(5):477-80.
- Schatzmayer HG, Lemos ER, Mazur C *et al*. Detection of poxvirus in cattle associated with human cases in the state of Rio de Janeiro: preliminary report. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000 Sep-Oct;95(5):625-7.
- Werchniak AE, Herfort OP, Farrell TJ, Connolly KS, Baughman RD. Milkmaids' nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):910-1.

## **Infecção pelo parvovírus B19**

- Passoni LFC, Ribeiro SR, Giordani MLL, Menezes JA, Nascimento JP. Papular-Purpuric "Gloves and Socks" Syndrome due to Parvovirus B19: Report of a case with unusual features. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001 May-Jun;43(3):167-70.
- Steele RW, Vassilev TV, Beilke MA, Garcia-Diaz JB. A 35-year-old woman with fever, joint pain, and rash. *Infect in Med*. 2001;18(7):339-43.
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6): 586-97.

## **Infecção por RNA-vírus**

- Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):136-45.
- Cunha RV, Nogueira RMR. Dengue. In: Coura JR. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- Lima AL, Rocha DM, Miranda MFR. Síndrome de Gianotti-Crosti: aspectos clínicos, laboratoriais, e perfis sorológicos observados em 10 casos procedentes de Belém-Pará. *An Bras Dermatol*. 2004 Nov-Dec;79(6):699-707.
- Lupi O, Carneiro CG, Coelho ICB. Manifestações mucocutâneas da dengue. *An Bras Dermatol*. 2007 Jul-Aug;82(4):291-305.
- Martins FSV, Setúbal S, Castiñeiras TMPP. Doenças febris. Dengue. In: Schechter M, Marangoni DV. *Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- Zawar V, Chuh A. Gianotti-crosti syndrome in India is not associated with hepatitis B infection. *Dermatology*. 2004;208(1):87.

## **Príons**

- Andersson-Ellstrom A, Svennerholm B, Forssman L. Prevalence of antibodies to HSV-1 and 2, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in teenager girls. *Scant J Infect Dis* 1995;27(4):315-8.
- Chang Y, Cesarman E, Pessim MS *et al*. Identification of herpesviruslike DNA sequence in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266: 1865-69.
- Cohrs RJ, Gilden DH. Human herpesvirus latency. *Brain Pathol* 2001;11(4):465-74.
- Freeman DJ, Sheth NV, Spruance SL. Failure of topical acyclovir in ointment to penetrate human skin. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1986;29:730-2.
- Edinburgh University. The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU). Acesso em: Jul-2013. Disponível em: [www.cdj.ed.ac.uk](http://www.cdj.ed.ac.uk).
- Goldman BD. Herpes serology for dermatologists. *Arch Dermatol*. 2000;136(9):1158-61.
- Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Strauss SE. The quantity of latent viral DNA correlates with HSV-1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol* 1998;72(4):2760-4.
- Lupi O. Could ectoparasites act as vectors for prions diseases? *Int J Dermatol*. 2003 Jun;42(6):425-9.
- Lupi O. Prions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5):790-3.
- McKeough MB, Spruance SL. Comparison of new topical treatments of herpes labialis: Efficacy of penciclovir cream, acyclovir cream, and ndocosanol cream against experimental cutaneous HSV-1 infection. *Arch Dermatol* 2001;137:1153-8.

- Pammer J, Weninger W, Tschachler E. Human keratinocytes express cellular prion-related protein in vitro and during inflammatory skin disease. *Am J Pathol* 1998;153(5):1353-8.
- Rosenthal SL, Stanberry LR, Biro FM *et al*. Seroprevalence of HSV-1 and 2 and cytomegalovirus in adolescents. *Clin Infect Dis* 1997;24(2):135-9.
- Sawtell NM. The probability of in vivo reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. *J Virol* 1998;72(8):6888-92.
- Vago L, Nebuloni M, Sala E *et al*. Co-infection of the central nervous system by cytomegalovirus and HSV-1 and 2 in AIDS patients: autopsy study on 82 cases by immunohistochemistry and PCR. *Acta Neuropathol* 1996;92(4):404-8.

# Doenças Sexualmente Transmissíveis

*Edilbert Pellegrini, Mônica Manela-Azulay e David R. Azulay*

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) são agravos de grande importância para a saúde pública, estando entre as dez principais causas de procura por serviços de saúde no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A repercussão de suas sequelas em ambos os sexos, sua relação com o aumento da morbidade e da mortalidade materna e infantil, seu papel facilitador da transmissão sexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do câncer genital estão bastante documentados, evidenciando a relevância deste grupo de enfermidades.

Conhecidas desde a Antiguidade, as DST eram chamadas de “doenças venéreas” remetendo a Vênus, deusa do amor. A estreita relação dessas doenças com a prostituição, a transmissão fundamentalmente por meio do ato sexual e a sintomatologia inicial, geralmente localizada na região genital, fizeram com que a denominação “doenças venéreas” passasse a ter conotação estigmatizante. O doente era encarado, e encarava a si próprio, como portador de uma doença vergonhosa, muitas vezes fugindo de um tratamento correto junto aos médicos ou aos serviços de saúde. As doenças venéreas propriamente ditas agrupavam sífilis, gonorreia, cancro mole (CM), linfogranuloma venéreo (LGV) e donovanose.

Acreditou-se que, com o advento dos antimicrobianos (sulfas, penicilinas etc.), essas doenças tenderiam a desaparecer. Apesar da acentuada queda inicial na incidência, observou-se, a partir da década de 1960, um recrudescimento não só das clássicas doenças venéreas, como também de outras doenças nas quais o contato sexual como meio de transmissão tornava-se evidente. A liberdade sexual do pós-guerra, incrementada pela possibilidade mínima de gravidez com o uso de pílulas anticoncepcionais, deixou a prostituição profissional em plano secundário na epidemiologia dessas doenças. Homens que fazem sexo com homens (HSH) foram o principal

fator disseminador no início da epidemia da AIDS, no início dos anos 1980. A transmissão heterossexual é, hoje em dia, a maior responsável pelo recrudescimento da incidência dessa doença epidêmica e agora também pandêmica. Seu advento tornou-se o principal gerador de modificação do comportamento sexual da população geral na virada deste milênio. O aumento no tráfego internacional, a maior liberdade sexual e o surgimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos disponíveis são outros fatores responsáveis pelo aumento do número de casos com DST nos dias atuais.

O uso recreativo e generalizado das substâncias utilizadas no tratamento da disfunção erétil ainda não pode ser corretamente dimensionado como fator propagador das DST, mas já foi detectado um incremento no número de casos em homens adultos e idosos.

Por outro lado, houve uma alteração conceitual que ampliou o número de doenças consideradas sexualmente transmissíveis. Essa matéria passou a ter grande importância em saúde pública, visto que a gonorreia já foi classificada como a segunda doença infecciosa mais frequente, atrás apenas da gripe; o grupo de uretrites e vaginites não gonocócicas está se ampliando assustadoramente, havendo já estatísticas que mostram serem estas mais prevalentes que as gonocócicas, sobretudo nos países industrializados. As mudanças dos hábitos sexuais (felação, sodomia, cunilíngua,\* anilíngua etc.) trouxeram outros problemas, como infecção amigdaliana, retites e transmissão sexual de doenças do aparelho digestório (amebíase, salmoneloses, giardíase e hepatite A e B).

Em 2005, a OMS estimou que anualmente ocorram em todo o mundo 448 milhões de novos casos de DST curáveis (sífilis, gonorreia, clamídia e tricomoníase) em adultos de 15 a 49 anos. Isso não inclui o HIV e outras DST, que continuam a afetar a vida de pessoas e comunidades em todo o mundo. Nos países em desenvolvimento, as DST e suas complicações estão classificadas no topo das cinco categorias de doenças para as quais os adultos procuram cuidados de saúde.

Importante pesquisa sobre prevalência das DST foi realizada em populações selecionadas de seis capitais brasileiras nas cinco macrorregiões do país. O projeto pesquisou 11.760 pessoas divididas em três grupos: gestantes, homens trabalhadores de pequenas indústrias e um grupo de pessoas que procuraram assistência em clínicas de DST, avaliando, por meio de exames clínicos e laboratoriais, sífilis, gonorreia, clamídia, HPV, hepatite B, HIV e coinfeções. A pesquisa foi realizada em 2004 e 2005 e publicada em 2008. Esse extenso relatório com dados minuciosos tornou-se fonte de consulta permanente entre os profissionais interessados em DST.

Um relevante estudo realizado em Vitória (ES) no contexto do Programa de Saúde da Família com mulheres jovens (18 a 29 anos) com objetivo de detecção para fatores de risco para sífilis revelou dados importantes. Das 1.029 participantes, foram incluídas apenas as que relatavam atividade sexual, 904. Destas, 87,7% relataram parceiro único nos últimos 6 meses e a prevalência de sífilis foi de 1,2%; de corrimento vaginal, 33,4%; de dor pélvica, 21,6%; de prurido vaginal, 12,2%; de ardência miccional, 10,2%; de verrugas genitais, 2,4%; e de úlceras genitais, 1,7%.

Na abordagem dos pacientes com DST, são essenciais os seguintes dados: data do último contato sexual, número de parceiros, hábitos e preferências sexuais, uso recente de antibióticos, métodos anticoncepcionais e história pregressa de DST. Ulceração genital aumenta em 18 vezes o risco de infecção pelo HIV. Por sua vez, o portador de HIV que também tenha outra DST tem probabilidade de transmissão do HIV aumentada de duas a oito vezes. Convém salientar que uma DST é fator de risco para outra, e que deve sempre ser solicitada sorologia para sífilis. Não se desconsiderando os aspectos legais, a sorologia anti-HIV também deve ser sempre solicitada.

A sinergia epidemiológica entre a infecção pelo vírus HIV e as outras DST ulceradas ou não é evidente. A transmissão do HIV é aumentada em três a cinco vezes pela concomitância com outra DST e a prevalência destas na coinfeção. Programas de controle efetivos são fundamentais para a prevenção dessas doenças nas comunidades. A identificação e o tratamento das DST consistem em uma das mais importantes ações de prevenção primária da transmissão do HIV em populações que apresentem elevadas taxas dessas infecções.

Outro aspecto importante é o dos portadores assintomáticos de agentes etiológicos desse grupo de doenças, destacando-se os portadores de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, HIV, *Treponema pallidum* (sífilis latente) e outros. Esse problema é agravado, ainda, pelo alto índice de automedicação, tornando um grande número de pacientes subclínicos e, portanto, elos de transmissão dessas doenças.

Do ponto de vista epidemiológico, é fundamental interromper a cadeia de transmissão da forma mais efetiva e imediata possível; evitar as complicações intrínsecas dessas doenças; fornecer gratuitamente medicamentos eficazes, preferentemente em dose única ou o menor número possível de doses; manutenção do paciente sob observação para avaliar o resultado terapêutico; tratamento de todos os parceiros sexuais e fornecimento de informações básicas sobre DST, de modo que os pacientes e seus contatos sexuais fiquem mais esclarecidos e, desse modo, mais protegidos.

## ► Classificação

As DST podem ser classificadas de várias maneiras:

■ pelo aspecto clínico predominante:

- com lesões de inoculação (úlceras): sífilis, CM, donovanose e LGV
- com predominância de exsudatos: uretrites e vaginites gonocócicas e não gonocócicas (bacterianas, parasitárias, virais, micóticas, traumáticas e inespecíficas)
- com manifestações clínicas diversas e próprias de cada doença: escabiose, dermatofitoses, pediculose pubiana, condiloma acuminado, amebíase, oxiuríase, hepatites A e B e AIDS

■ pela etiologia:

- bacterianas: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis* e *Klebsiella granulomatis*

- virais: herpes-vírus tipo 2, ou mesmo tipo 1, hepatites A, B e C, citomegalovírus e outros
- micóticas: *Candida albicans*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* e outros
- parasitárias: protozoários (*Trichomonas vaginalis* e *Entamoeba histolytica*), helmintos (*Enterobium vermicularis*), ácaros (*Sarcoptes scabiei* e *Phthirus pubis*)

■ pela classificação epidemiológica (Pereira Jr. e Serruya):

- doenças essencialmente transmitidas por contágio sexual: sífilis, gonorreia, CM, linfogranuloma inguinal e uretrite por *Chlamydia* spp.
- doenças frequentemente transmitidas por contágio sexual: donovanose, uretrites não gonocócicas/não clamídicas, condiloma acuminado, herpes simples genital, candidíase genital, fíriase, hepatite tipo B e AIDS
- doenças eventualmente transmitidas por contágio sexual: escabiose, pediculose, molusco contagioso, shigelose, amebíase e hepatites A e C.

Por revelar a importância da relação sexual na aquisição da enfermidade, esta última classificação é a preferida dos autores deste capítulo.

No Brasil, atualmente, a notificação das DST para a vigilância epidemiológica só é compulsória para sífilis congênita, sífilis na gestante, sífilis adquirida, AIDS, gestantes portadoras de HIV, criança exposta ao HIV e síndrome de corrimento uretral masculino. No entanto, as notificações são, na prática, desprezadas pelos profissionais de saúde, o que gera dados epidemiológicos aquém da realidade. O Ministério da Saúde (MS), por fim, monitora as DST por intermédio dos centros de referência e, secundariamente, por informes incompletos enviados pelas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, além das informações publicamente disponíveis, médicas ou não.

O MS, sem a intenção de desvalorizar o estudo individualizado dessas doenças nem a pesquisa etiológica delas, e levando em conta o anteriormente descrito, elaborou, por meio de fluxogramas específicos, a denominada *abordagem sindrômica* (AS) das DST, tornando possível que o profissional, mesmo o não especialista, conduza adequadamente os casos. Uma das grandes limitações da AS é o fato de não englobar os casos de DST assintomáticos ou oligossintomáticos, ou seja, leva a um subdiagnóstico. A principal desvantagem de alguns fluxogramas é o custo do hiperdiagnóstico e do hipertratamento, além dos possíveis efeitos colaterais e alteração da flora (vaginal).

Os fluxogramas incluem uma série de polígonos de decisão e ação que contêm as informações básicas necessárias ao manejo dos pacientes. Para utilizá-los, o profissional identifica o polígono correspondente ao problema clínico que se encontra no topo do quadro e segue, passo a passo, tomando as decisões necessárias de acordo com os achados clínicos.

São quatro os tipos de AS:

■ corrimento uretral masculino

- úlcera genital
- corrimento vaginal
- dor pélvica.

Ao fim deste capítulo serão apresentados, por motivos relacionados com o interesse da especialidade dermatológica, apenas os fluxogramas para corrimento uretral e úlceras genitais. Em função da magnitude da infecção pelo HIV, esta será abordada em capítulo próprio (Capítulo 64).

## ▶ **Cancro mole**

### ■ **Conceito**

Também chamado de cancro venéreo simples ou cancroide e popularmente como cavalo, o CM é uma doença infectocontagiosa aguda essencialmente de transmissão sexual, geralmente localizada na genitália externa e, por vezes, na região labial e anal.

Diferenciada da sífilis em 1852 por Basserau, é reconhecido como a mais venérea das DST. Após a introdução da sulfa e penicilina o CM tornou-se uma raridade na Europa, com ocasionais surtos relacionados com casos importados.

### ■ **Etiologia e epidemiologia**

Em 1889, Augusto Ducrey identificou seu agente etiológico, denominando-o *Haemophilus ducreyi*. Consiste em um bastonete Gram-negativo, pequeno, medindo 0,5 µm de largura por 1,5 µm de comprimento, imóvel, aeróbio e não encapsulado. Nos esfregaços, apresenta-se aos pares ou em cadeias que lembram cardume de peixes, com coloração mais intensa nos polos. Extremamente suscetível à ação de antissépticos, é destruído em alguns minutos a temperaturas maiores que 42°C.

Predomina no sexo masculino, em uma proporção histórica de 20 a 30 casos para cada um feminino. Há controvérsias sobre a extensão e importância da doença assintomática nas mulheres, em particular como portadoras assintomáticas. Como na maioria das DST, ocorre com maior frequência dos 20 aos 30 anos.

Estima-se a ocorrência de 7 milhões de novos casos por ano nas regiões com baixos níveis socioeconômicos, como África, Ásia e Caribe. Prevalece ainda entre os profissionais do sexo e indivíduos com baixo nível de higiene e não circuncidados. Gomez *et al.* (2002) correlacionaram uma epidemia de úlcera genital em heterossexuais infectados por HIV e o uso de *crack*/cocaína em um estudo realizado nas Bahamas. Embora observe-se um declínio geral nos casos notificados, evidente nos países desenvolvidos, estes dados devem ser interpretados com cautela, pois o *Haemophilus ducreyi* é difícil de ser cultivado *in vitro* e, como resultado, esta condição pode ser substancialmente subdiagnosticada. Não é doença comum no Brasil.



O CM é frequente em todos os 18 países nos quais a prevalência do HIV em adultos ultrapassa 8%, configurando um importante fator facilitador para ambas as infecções. Uma das razões para esse fato é a presença de um grande número de linfócitos CD4+ e macrófagos nas úlceras causadas por *H. ducreyi*.

■ **Clínica**

Após curto período de incubação de 5 a 7 dias, surge discreta mácula ou pápula circundada por halo eritematoso seguida de uma vesicopústula que evolui rapidamente para úlcera com bordas irregulares talhadas a pique, fundo purulento, base mole à compressão, fagedênica e muito dolorosa. Em função do mecanismo de autoinoculação, podem ocorrer outras lesões ulceradas em número variável, porém ressalta-se que a lesão é única em 40% dos casos (Figuras 43.1 e 43.2).



Figura 43.1 Cancro mole.



Figura 43.2 Autocontaminação – cancro mole.

O bacilo tem predileção por pele e semimucosas, sendo raro o acometimento de mucosas. As áreas mais frequentes de acometimento das lesões ulceradas são aquelas de maior atrito durante o ato sexual. No homem, acomete principalmente prepúcio e sulco balanoprepucial, e, na mulher, grandes e pequenos lábios, fúrcula e colo uterino. O cancro misto de Rollet ocorre em cerca de 5% dos casos (Capítulo 41, item *Sífilis*). A associação com outras DST é frequente (Figura 43.3).



Figura 43.3 Cancro mole associado a gonorreia.

Podem ocorrer complicações locais decorrentes da infecção associada principalmente fusoespiralar e sequelas causadas por cicatrizações lentas em particular nos pacientes soropositivos para o HIV (HIV+), assim como o estreitamento prepucial. Raramente pode ocorrer uretrite purulenta associada.

Cerca de 1 semana após o aparecimento do cancro, 30 a 50% dos pacientes desenvolvem uma adenite inguinal satélite, denominada bubão, unilateral em 75% dos casos, e extremamente dolorosa, que pode evoluir rapidamente com supuração por orifício único nos pacientes sem tratamento. A pele sobre a adenite apresenta-se fina e eritematosa (Figura 43.4).



Figura 43.4 Cancro mole com bulbão.

Observações clínicas demonstram a cronicidade das ulcerações do CM na ausência de terapia antimicrobiana, podendo perdurar por várias semanas ou meses.

Trata-se de uma doença que não atinge os órgãos internos nem apresenta sintomatologia sistêmica. O acometimento do CM em gestantes não representa ameaça para a mãe, feto ou neonato.

Vale ressaltar que nos pacientes HIV+ ou com AIDS as manifestações clínicas do CM, assim como da maioria das doenças infecciosas, podem apresentar-se exacerbadas, modificadas na sua evolução e na resposta terapêutica.

## ▪ Diagnóstico diferencial

Quando presentes lesões ulceradas, os principais diferenciais são com as outras DST: cancro duro, herpes simples, LGV e donovanose. As diferenças clínicas e evolutivas destas estão relacionadas no Quadro 43.1. Em relação à adenopatia, deve ser feito com sífilis, adenites piogênicas, linfomas, tuberculose e LGV, neste a fistulização ocorre por orifícios múltiplos.

Quadro 43.1		Principais diferenças entre as úlceras genitais.				
Doença	Nº de lesões	Enduração	Hiperestesia	Bordas	Base/fundo	Adenopatia
Cancro mole	Múltiplas	Rara	Dolorosa	Irregular	Mole; profunda, exsudação purulenta	Unilateral, supurativa por orifício único
Cancro duro	Única	Comum	Indolor	Lisa	Dura; profundidade variável e limpo	Bilateral, não supurativa
Linfogranuloma venéreo	Única, geralmente não percebida	Rara	Indolor	Regular	Fundo superficial e limpo	Unilateral, supurativa por múltiplos orifícios
Herpes simples	Múltiplas vesículas agrupadas e/ou erosões	Rara	Dolorosa	Regular	Exulcerações	Bilateral pouco acentuada

Por ser, na maioria das vezes, o principal diagnóstico diferencial, relacionam-se no Quadro 43.2 as principais diferenças entre cancro duro sifilítico e CM.

**Quadro 43.2**

Principais diferenças entre cancro duro e cancro mole.

Cancro duro	Cancro mole
Período de incubação – 21 a 30 dias	Período de incubação – 2 a 5 dias
Lesão única	Lesões múltiplas
Erosão ou ulceração	Ulceração
Base dura	Base mole
Fundo limpo, eritematoso, seroso	Fundo sujo, purulento, anfractuoso
Bordas planas	Bordas escavadas
Adenopatia bilateral, não inflamatória, indolor, múltipla, não fistulizante, ocorrendo em quase 100% dos casos	Adenopatia unilateral, inflamatória, dolorosa, única, fistulizante por um orifício, em 30 a 60% dos casos

## ■ Diagnóstico laboratorial

O quadro clínico é um elemento-chave para o diagnóstico, no entanto, estudos mostram que a acurácia no diagnóstico clínico do CM varia de 33 a 80%. Por outro lado, a maioria dos exames complementares apresenta sensibilidade baixa e variável (Quadro 43.3).

**Quadro 43.3**

Avaliação dos métodos laboratoriais para diagnóstico do cancro mole.

Exame	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Gram	5 a 63	51 a 99
Cultura	35 a 91	> 94
PCR	56 a 100	52 a 100
IF	89 a 100	63 a 81
Imunoensaio enzimático (sorologia – vários métodos)	48 a 100	23 a 90

Adaptado de Lewis DA (2003). PCR = reação em cadeia da polimerase; IF = imunofluorescência.

## **Bacterioscopia**

Após limpeza da lesão com soro fisiológico, deve-se coletar, com alça de platina ou espátula, o exsudato purulento do fundo da lesão, preferencialmente sob as bordas. Espalha-se, então, o material sobre a lâmina de vidro em um único sentido e, após seco, fixa-se discretamente sobre chama e cora-se pelo Gram. Observam-se os cocobacilos Gram-negativos aglomerados em forma de “cardume de peixe” ou “paliçada” intracelular, principalmente extracelularmente. É sempre boa norma a pesquisa de *T. pallidum*. Quando o bubão estiver presente, pode-se puncioná-lo e proceder ao esfregaço.

## Cultura

Coleta-se material da lesão (como anteriormente descrito), sendo os melhores resultados obtidos com material coletado do bubão. Trata-se de uma bactéria de difícil isolamento, devendo ser utilizados os meios de Nairobi, Johannesburg ou ágar-chocolate enriquecido. As colônias apresentam-se arredondadas, acinzentadas, e desprendem-se facilmente do meio de cultura ao simples toque.

## Histopatológico

Indicado apenas para elucidar diagnósticos diferenciais, uma vez que as alterações histopatológicas não são específicas. Ressalta-se que no atual protocolo do MS toda úlcera genital com mais de 4 semanas deve ser biopsiada, o que não significa que tal conduta seja endossada pelos autores deste capítulo.

## Imunológico

Técnica de amplificação do DNA. O PCR *multiplex* (M-PCR) é considerado atualmente o método diagnóstico de maior sensibilidade e especificidade. Apresenta ainda a vantagem da detecção simultânea do *Treponema pallidum* e herpes-vírus simples (HSV) tipos 1 e 2 e revelou-se um importante ferramenta epidemiológica na tipagem de cepas do *H. ducreyi* em áreas endêmicas. É uma técnica ainda cara e pouco disponível.

Outros exames com alta especificidade e sensibilidade ainda não se encontram disponíveis nos ambulatórios e laboratórios das redes públicas, como imunofluorescência (IF), sonda de ácido nucleico, testes sorológicos e métodos de espectrometria.

O teste de Ito-Reenstierna é uma intradermorreação raramente utilizada, que se torna positiva apenas 12 dias após o início da doença, podendo permanecer assim por toda a vida. Tem valor apenas histórico.

## ▪ Tratamento

As lesões ulceradas devem ser limpas com soro fisiológico, água boricada a 2% ou permanganato de potássio diluído em água filtrada (até obter-se a cor rosa-clara). A higiene local acelera a cicatrização e reduz o risco de infecções secundárias.

Em relação à adenite, o repouso é importante na recuperação do paciente. Caso o bubão apresente flutuação ou tamanho volumoso, deve ser aspirado com agulha de grosso calibre através da pele normal adjacente, evitando sua fistulização. Incisão e drenagem estão contraindicadas por retardarem o processo de cicatrização e pela possibilidade de disseminação local da infecção.

A terapêutica específica é realizada com vários antimicrobianos. Os esquemas indicados segundo o MS, os Centers for Disease Control (CDC) e o European Guideline for the Management of Chancroid (EG) estão no Quadro 43.4.

Antibiótico	Dose	Frequência	Duração	Via	Referência
Azitromicina	1 g	Dose única	–	Oral	MS; CDC; EG
Ceftriaxona	250 mg	Dose única	–	Intramuscular	MS; CDC; EG
Eritromicina	500 mg	6/6 h	7 dias	Oral	MS
Eritromicina	500 mg	8/8 h	7 dias	Oral	CDC
Ciprofloxacino	500 mg	12/12 h	3 dias	Oral	CDC

Um recente estudo nacional com 54 pacientes portadores de CM observou cura em 89% utilizando o tianfenicol 5 g (granulado) em dose única, em comparação a 73% de cura com azitromicina 1 g.

O *H. ducreyi* já demonstrou resistência antimicrobiana mediada por plasmídios a diversos antibióticos, particularmente na África e no Extremo Oriente, incluindo penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, sulfonamidas e aminoglicosídeos.

Os pacientes HIV+ devem ser monitorados de perto, podendo ser necessária a repetição do tratamento ou a administração de esquemas mais longos.

Gestantes devem ser tratadas com eritromicina ou ceftriaxona nas posologias anteriormente referendadas. Devem ser evitados ciprofloxacino (durante toda a gestação e lactação), tianfenicol (no 1<sup>o</sup> trimestre) e sulfas (nas últimas semanas).

Atenção especial deve ser dada aos parceiros sexuais dos últimos 10 dias. Indica-se o exame e tratamento mesmo naqueles assintomáticos.

O desenvolvimento de vacinas para algumas DST (HPV e hepatite B) já é uma realidade. Um recente modelo de vacina em suínos mostrou-se eficaz na prevenção de infecção por *H. ducreyi*.

Nunca se deve deixar de executar as ações complementares essenciais no atendimento aos pacientes portadores de DST, quais sejam: aconselhar, oferecer testes anti-HIV, VDRL, sorologia para hepatite B e C, vacinar contra hepatite B, enfatizar a necessidade de adesão ao tratamento, notificar, convocar parceiros, agendar retorno. Se as sorologias para sífilis e HIV forem negativas, devem ser repetidas em 3 meses.

## ▪ Controle de cura

É eminentemente clínico, com regressão parcial da(s) lesão(ões) em 48 h e resolução em 7 a 10 dias. Não se deve deixar de considerar o diagnóstico de CM quando houver uma única lesão. O protocolo do MS recomenda biopsiar toda lesão ulcerada em genitália com mais de 1 mês.

## ► Sífilis

Ver Capítulo 41.

# ▶ Herpes genital

Ver Capítulo 42.

## ▶ Linfogranuloma venéreo

### ▪ Conceito

Doença infectocontagiosa sistêmica de transmissão essencialmente sexual causada por *Chlamydia trachomatis*. Apresenta extensa sinonímia: doença de Nicolas-Favre, linfogranulomatose inguinal subaguda, bubão tropical, bubão climático, bubão escrofuloso, bubão *d'emblé*, quarta moléstia venérea, poroadenite inguinal e mula (popularmente).

O LGV foi identificado como doença venérea em 1913 por Durand, Nicolas e Favre, e em 1925, Frei estabeleceu o primeiro teste diagnóstico por meio da resposta intradérmica de hipersensibilidade tardia.

### ▪ Etiologia e epidemiologia

Clamídias são bactérias intracelulares obrigatórias, Gram-negativas, que medem entre 0,2 e 0,5 µm e multiplicam-se por divisão binária. Pertencem à família Chlamydiaceae que, pela nova classificação taxonômica, é dividida em dois gêneros: *Chlamydia* e *Chlamydophila*. No ser humano, as espécies *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* e *Chlamydophila psittaci* são as principais causadoras de infecções. A *Chlamydia trachomatis* é considerada a bactéria sexualmente transmissível mais frequente em países desenvolvidos e de grande impacto no sistema reprodutivo, sendo o agente causador desde formas assintomáticas e brandas a infecções disseminadas. Quadros como cervicites, uretrites, proctites e complicações como doença inflamatória pélvica (DIP), que podem evoluir para gravidez ectópica e infertilidade, além de LGV, tracoma, conjuntivite de inclusão e pneumonia no recém-nascido, podem ser provocados por esta família de bactérias.

Os diversos sorotipos da *C. trachomatis* são responsáveis por desencadear diferentes doenças no ser humano (Quadro 43.5).

**Quadro 43.5**

Doenças causadas por *C. trachomatis*.

Espécie	Sorotipos	Doença
<i>C. trachomatis</i> LGV	L1, L2, L3	Linfogranuloma venéreo
<i>C. trachomatis</i> não LGV	A, B, Ba, C	Tracoma endêmico
	D, E, F, G, K	Conjuntivite, uretrite, prostatite, epididimite, proctite, cervicites, endometrite, salpingite, bartholinite e doença inflamatória pélvica

Trata-se de uma doença relativamente incomum, predominando em populações de menor nível

socioeconômico e maior promiscuidade sexual, em zonas tropicais e subtropicais. Sua incidência é bem maior em homens, especialmente na faixa etária entre 20 e 30 anos. Sabe-se da existência de portadores sãos, o que torna difícil precisar a verdadeira prevalência da infecção. Não ocorre transmissão vertical, entretanto o recém-nato pode ser contaminado durante o parto vaginal. O contágio não venéreo é excepcional.

Desde 2003 observa-se um aumento alarmante no número de casos de LGV na Europa, iniciando-se na Holanda e rapidamente disseminando-se para outros países industrializados, ligados principalmente a homens que fazem sexo com homens (HSH) e a uma cepa específica de *C. trachomatis* (sorovar L2b). Também já foi descrita uma epidemia em usuários de *crack* HIV+ nas Bahamas.

## ■ Clínica

O período de incubação varia de 3 a 30 dias, surgindo, na sequência, uma papulovesícula ou pequena erosão, que não costuma ser notada, pois cicatriza espontaneamente em poucos dias. A localização preferencial é a genitália externa. Manifestações gerais, como febre, cefaleia, e prostração, podem preceder o envolvimento dos linfonodos, que surgem 2 a 6 semanas após a lesão inicial. Atualmente se classifica a doença em três estágios clínicos:

- primário: lesões iniciais e precoces
- secundário: acometimento dos linfonodos regionais, também denominado *síndrome inguinal*
- terciário: manifestações tardias e sequelas, denominado síndrome anogenital.

Como o alvo principal da *C. trachomatis* é o tecido linfoide e em decorrência de diferenças na drenagem linfática regional, a doença evolui de maneira distinta nos dois sexos.

No homem, surge adenopatia inguinal subaguda, dolorosa, geralmente unilateral (70%), recoberta por eritema. Ocorre fusão de vários gânglios, formando uma massa volumosa, conhecida como bubão ou plastrão, que sofre amolecimento (necrose) em vários pontos, com múltiplas fistulas, lembrando o aspecto de “bico de regador” (“sinal da escumadeira”). O processo pode estender-se às áreas circunvizinhas. O *sinal da “canaleta”* que tende a ocorrer em homens, em função da peculiaridade da drenagem linfática regional, é encontrado quando há comprometimento das cadeias inguinais e femorais, e estas se encontram separadas pelo ligamento de Poupart. O sinal está presente em 15 a 20% dos casos (Figura 43.5).



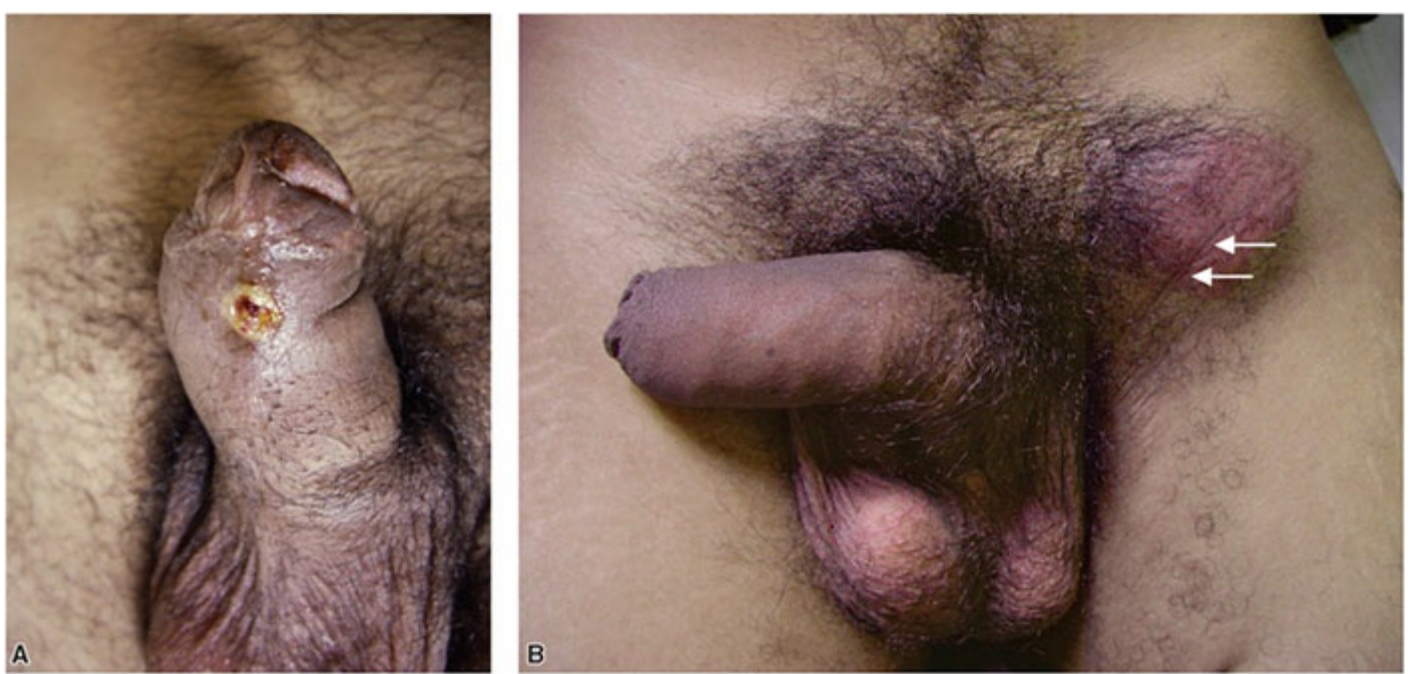


Figura 43.5 A. "Microcancro", do linfogranuloma venéreo; B. "Bubão" do linfogranuloma venéreo – mesmo paciente de A após 10 dias. Observe o sinal da "canaleta". (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

Na mulher, a localização da linfadenite depende do local da lesão inicial: quando ocorre na genitália externa, a linfadenite é inguinal, o que é raro; quando ocorre no terço médio da vagina, os linfonodos acometidos são aqueles entre o reto e a artéria ilíaca; quando ocorre no terço superior da vagina ou no colo, as cadeias acometidas são as ilíacas profundas, provocando dor pélvica ou no abdome inferior. Os sintomas agudos são mais frequentes no homem, e os tardios e as complicações, nas mulheres, em função das características anatômicas da drenagem linfática e do diagnóstico mais tardio.

Em HSH e mulheres que praticam o coito anal, a manifestação principal pode ser uma proctite hemorrágica ou proctocolite, com tenesmo, dor, prurido anal, constipação intestinal ou diarreia e secreção mucoide, sanguinolenta ou mucopurulenta. O comprometimento retal, em geral, está restrito aos 10 cm distais, auxiliando no diagnóstico diferencial de outras doenças intestinais. Ressalta-se a facilitação da transmissão do HIV pelas úlceras genitais e os relatos epidêmicos de LGV entre homens HIV+ com infecções anorretais graves.

O estágio terciário pode ocorrer em até 20 anos tendo a estiomene como representação clássica. Consiste em edema crônico, fibrose esclerosante, hipertrofia tecidual e ulceração da vulva. A *síndrome genitoanorretal de Jersild* é constituída por abscessos pararretais, fistulas uretrovaginais ou retovaginais, ulcerações, retrações, vegetações e esclerose e está frequentemente associada à elefantíase genital acompanhada ou não de estenoses. Em casos raros e acidentais pode haver infecção extragenital (língua, lábios etc.), acompanhada de adenopatia regional. Como complicação local existe a possibilidade de superinfecção fusoespiralar (Figuras 43.6 e 43.7).

Manifestações raras incluem hepatite, meningite, meningoencefalite, erupção cutânea, eritema nodoso, eritema multiforme, fotossensibilidade, artrite, hepatoesplenomegalia, salpingite e

conjuntivite.



Figura 43.6 Elefantíase do pênis (pênis em saxofone) – linfogranuloma venéreo.



Figura 43.7 Síndrome de Jersild – linfogranuloma venéreo. Observe a agulha transpassando a lesão. (Cortesia do Dr. Sérgio Serpa.)

## ▪ Diagnóstico diferencial

É realizado de acordo com o estágio clínico. Em caso de lesão inicial, devem ser considerados

cancro duro, CM, herpes genital e lesão traumática (Quadro 43.1). Quando da forma de adenopatia, devem ser considerados CM, tuberculose ganglionar (escrofuloderma), linfomas, doença da arranhadura do gato e paracoccidiodomicose. Em relação à fase tardia, devem-se considerar filariose, doença intestinal inflamatória, neoplasia, donovanose, fístulas retais e hidradenite supurativa.

O diagnóstico do LGV baseia-se, na maioria das vezes, na suspeição clínica, em dados epidemiológicos e na exclusão das outras doenças com manifestações clínicas sobrepostas.

## ■ Diagnóstico laboratorial

As infecções por *Chlamydia* spp. ganharam grande importância, daí inúmeros exames laboratoriais terem sido introduzidos visando à confirmação etiológica. Fatores como preço, exequibilidade, especificidade e sensibilidade determinam o seu emprego na rotina clínica, inclusive o PCR.

### **Bacterioscopia**

O exame bacteriológico direto das secreções ou pus aspirado de bubão raramente é positivo. Colorações por Giemsa, iodo e fucsina são utilizadas na tentativa de visualizar os corpúsculos intracelulares de Gama-Miyagawa, característicos da doença.

Recentemente foi introduzida a identificação direta nas secreções, por meio de anticorpos monoclonais anti-*Chlamydia trachomatis* marcados com fluoresceína, possibilitando a identificação de *Chlamydia* spp. livres extracelulares, os chamados corpos elementares e, menos frequentemente, as inclusões citoplasmáticas. Essa técnica apresenta as seguintes vantagens: grande sensibilidade, realização de exame em 30 min e não requerer meios de cultura; infelizmente, só é realizada em centros de referência.

### **Cultura**

O meio com as células de McCoy (fibroblastos de ratos) é o mais utilizado, tornando-se positivo em 3 dias. A inoculação pode ser feita também em saco vitelino de ovos embrionados de 7 dias. É necessário o contraste do meio de cultura com reagentes iodados ou Giemsa para se poder observar, ao microscópio, as inclusões intracitoplasmáticas coradas de castanho pelo iodo.

O uso de anticorpos monoclonais marcados com fluoresceína viabiliza o estudo das culturas de forma mais rápida e, também, a identificação específica dos diferentes sorotipos de *C. trachomatis*.

### **Imunológico**

O exame imunológico pode ser feito por:

■ ELISA: método laboratorial útil tanto no exame direto de produtos de coleta como na detecção de anticorpos séricos anti-*Chlamydia* spp. Embora tenha grande sensibilidade, torna possível a

identificação apenas de anticorpos contra o antígeno de grupo, e não dos diferentes sorotipos

■ reação de fixação de complemento: é o teste mais empregado, apresentando alta sensibilidade e baixa especificidade. A positividade não implica atividade da doença, sendo necessário pareamento 2 semanas após, embora título igual ou superior a 1:256 sugira fortemente a infecção. Torna-se positivo 1 a 3 semanas após o início da doença; elevação de quatro vezes o título inicial é indicativa de infecção ativa

■ microimunofluorescência: é capaz de detectar, no soro e em outras secreções, anticorpos específicos aos diferentes sorotipos de *Chlamydia trachomatis* e, inclusive, aos diferentes tipos de imunoglobulinas. Esse exame representa o método mais sensível para o diagnóstico da doença. A detecção de IgM é indicativa de infecção recente

■ técnica de amplificação do DNA (PCR e LCR): apresentam elevadas sensibilidade e especificidade nas infecções por clamídias, porém ainda não disponíveis comercialmente

■ intradermorreação de Frei: tem valor apenas histórico por sua baixa sensibilidade e especificidade, não sendo mais utilizado. É um teste intradérmico com leitura após 48 a 72 h, que, em 70% dos casos, torna-se positivo 2 a 3 semanas após surgimento da lesão inicial. Inocula-se 0,1 mL de antígeno previamente tratado, obtido de pus coletado de bubão ou material de cultura. Sua positividade é traduzida por pápula ou nódulo maior que 0,5 cm acompanhado de eritema. Não sendo espécie-específico, a positividade decorrente de infecções prévias por outras clamídias não é incomum.

## Histopatológico

Os achados histopatológicos não são específicos, no entanto, auxiliam no diagnóstico diferencial com outras doenças.

## ■ Tratamento

Deve ser iniciado precocemente, antes mesmo da confirmação laboratorial, a fim de minimizar eventuais sequelas. A doxiciclina, a azitromicina e a eritromicina são, indiscutivelmente, as medicações de escolha no tratamento das infecções por *Chlamydia* spp. e devem ser empregadas, salvo contraindicação (gravidez, infância e intolerância ou alergia), do seguinte modo:

- doxiciclina 100 mg 12/12 h VO, por 3 semanas
- eritromicina 500 mg 6/6 h VO, por 3 semanas
- azitromicina 1 g VO, dose única; repetir por 3 semanas consecutivas
- tetraciclina 500 mg 6/6 h VO, por 3 semanas.

Aspiração do bubão com agulha de grosso calibre inserida em uma área de pele normal está recomendada para alívio local. A incisão é contraindicada, evitando-se o retardo na cicatrização, a disseminação da infecção e a formação de fístulas.

Os pacientes coinfectados pelo HIV recebem o mesmo esquema terapêutico. Retardo na resolução clínica das lesões pode ocorrer nestes pacientes.

Gestantes e mulheres em amamentação devem ser tratadas com eritromicina.

Correções cirúrgicas por vezes são necessárias nas sequelas anatômicas, podendo haver necessidade de dilatação retal, amputação parcial do reto, vulvectomia, correção de fistulas e colostomia.

## ▪ Controle de cura

Com boa resposta à infecção, o tratamento não impacta as sequelas já instaladas. É aconselhável examinar e tratar todos os parceiros sexuais dos últimos 30 a 60 dias anteriores ao início dos sintomas. Mesmo sem tratamento, a adenopatia tende a desaparecer de 2 a 4 meses após o início da infecção, intercalada por algumas exacerbações.

## ▶ Donovanose

### ▪ Conceito

O termo donovanose foi criado por Marmell e Santora em 1950, sendo também utilizados os termos *granuloma venéreo* ou *granuloma inguinal*, entre diversas outras sinonímias. Trata-se de uma doença bacteriana, predominantemente da genitália, causada pela *Klebsiella granulomatis*; transmitida frequentemente pelo ato sexual, sobretudo anal, de evolução crônica, pouco contagiosa, caracterizada por lesões ulcerovegetantes indolores, autoinoculáveis.

Em 1882, McLeod faz sua primeira descrição (úlceras serpiginosas). Já em 1905, Donovan demonstrou o agente etiológico, descrevendo-o como um protozoário. Coube a Aragão e Vianna, em 1913, a introdução do tártaro emético como primeira medicação para a doença e a denominação do seu agente etiológico como *Calymmatobacterium granulomatis*. Greenblatt (1939) reproduziu experimentalmente a doença em humanos com pus do pseudobubão. Em 1943, Anderson estabeleceu a natureza bacteriana dos corpúsculos de Donovan. Em 1999, Carter *et al.* reclassificaram o agente etiológico como *Klebsiella granulomatis* comb. nov. utilizando métodos moleculares.

### ▪ Etiologia e epidemiologia

A *Klebsiella granulomatis*, antigamente conhecida como *Donovania* e posteriormente como *Calymmatobacterium granulomatis*, é uma bactéria aparentemente saprófita do intestino. Acredita-se ser oportunista e, dependendo da suscetibilidade individual, é inoculada no tegumento por meio de traumatismo ou infecção prévia, desencadeando a doença.

A transmissão sexual da donovanose é sugerida pelo predomínio em pessoas de faixa etária sexualmente ativa, pelo fato de as lesões serem mais frequentes nas regiões genitais e perigenitais, pelo acometimento anal e perianal em HSH, e pela associação a outras DST. Alguns dados suscitam a origem não exclusivamente venérea da doença, como a inexistência de lesão em parceiro sexual que apresente a doença até mesmo de forma exuberante, a ausência da doença em

prostitutas de áreas endêmicas e a ocorrência da doença em adultos e crianças sem atividade sexual.

*K. granulomatis* é um cocobacilo Gram-negativo, pequeno (1 a 2,5 µm de comprimento), imóvel, intracitoplasmático, geralmente encapsulado, com uma condensação de cromatina única ou bipolar, a qual se cora mais intensamente, podendo assumir o aspecto de “alfinete de fralda” ou “halteres”. Nas lesões, as bactérias podem ser visualizadas como corpúsculos ovais de inclusão citoplasmática, conhecidos como corpúsculos de Donovan. A inoculação em saco vitelino de embrião de pinto é o meio de cultura mais indicado para o isolamento dessa bactéria.

A donovanose é rara e ocupa o quinto lugar em frequência entre as DST clássicas (gonorreia, sífilis, CM e LGV). A doença é mais frequente nos trópicos e subtropicais, existindo endemicamente em certos países como Índia, Indonésia, Papua-Nova Guiné, Austrália e África do Sul. Casos foram notificados na América Latina e no Caribe; no Peru consiste na principal causa de úlceras genitais em pacientes imunocomprometidos. A maior incidência é na faixa etária entre 20 e 40 anos e negros (possível relação com condições socioeconômicas). Atualmente, considera-se não haver predomínio entre os sexos. Não há relato de infecção congênita. Acredita-se que o baixo nível socioeconômico, a falta de higiene e a promiscuidade sexual sejam os principais fatores de risco no aparecimento da donovanose. Todavia, casos de donovanose não são achados de rotina na prática médica no Brasil.

## ■ Clínica

O período de incubação citado na literatura é bastante variável, entre 1 e 360 dias. A lesão inicial é uma pápula ou um nódulo que rapidamente ulcera, tornando-se uma lesão ulcerovegetante (apresentação mais comum). A partir daí, as manifestações estão diretamente ligadas às respostas tissulares do hospedeiro, originando formas localizadas ou extensas e, até mesmo, lesões viscerais por disseminação hematogênica. Por autoinoculação, surgem lesões em espelho e satélites que confluem formando grandes lesões indolores de crescimento lento e progressivo. Inicialmente, o fundo da lesão é cor de carne, recoberto por secreção serossanguinolenta, enquanto nas lesões antigas a secreção é seropurulenta, de odor fétido. As bordas são irregulares, elevadas, endurecidas e bem delimitadas. Apresenta preferência pelas dobras cutâneas e a genitália é a localização inicial em ambos os sexos seguindo-se as regiões inguinal, anal, oral e glútea (Figura 43.8). Na mulher, a moléstia está frequentemente limitada à genitália externa, entretanto, nos casos de longa evolução, pode estender-se até mesmo ao colo uterino e, raramente, propagar-se para útero, trompas, bexiga, ovários etc. Lesões ulceradas são mais frequentes em homens não circuncidados e com baixa higiene pessoal.

É rara a ocorrência de sintomas gerais



Figura 43.8 Donovanose.

, sendo característica a ausência de adenopatia satélite. Esta, quando ocorre, é decorrente de infecção bacteriana secundária, a outra DST intercorrente ou a metástase de carcinoma espinocelular (CEC). Lesão na região inguinal formando um pseudobubão pode gerar confusão com as linfadenites de outras DST.

São descritas outras formas clínicas de apresentação: ulcerosa, nodular, elefantíásica ou hipertrófica, vegetante e cicatricial. Em função da compressão de linfáticos em consequência ao processo cicatricial parcial que ocorre espontaneamente, pode haver, depois de anos, elefantíase e estiomeno. Embora raramente, a doença pode apresentar-se como vegetações ou tender a formar tecido fibroso ou mesmo queloidiano, o que leva à deformidade da genitália e favorece o aparecimento de elefantíase. Toda lesão ulcerada da região genital pode complicar-se por superinfecção fusoespiralar, que pode provocar grandes mutilações, por vezes irreparáveis, levando, inclusive, à amputação parcial do pênis. Outras complicações relatadas são sinéquia de pênis e escroto, parafimose, estenose de uretra, vagina, reto ou orifício anal, formação de fístulas e linfedema (Figura 43.9). Algumas das quais implicam correção cirúrgica.



Figura 43.9 Donovanose de longa duração, inclusive com estimeno.

O comprometimento perigenital, extragenital e sistêmico é secundário à lesão genital na maioria das vezes. A donovanose extragenital ocorre em 3 a 6% dos casos, sendo a cavidade orofaríngea o local preferencial. A localização da enfermidade fora da área anogenital pode ser explicada por autoinoculação, contiguidade (p. ex., órgãos pélvicos e ossos adjacentes), disseminação linfática ou hematogênica. A donovanose sistêmica é raramente relatada na literatura. Pode ocorrer envolvimento de fígado, baço, pulmões, ossos, articulações etc., acompanhado de sinais e sintomas de infecção sistêmica (Figura 43.10). Cirurgia na região e abortamento favorecem a disseminação.



Figura 43.10 Donovanose sistêmica desencadeada após "operação de hemorroidas", inclusive com lesões líticas.



A ocorrência de CEC em úlceras crônicas é fato bem conhecido na literatura médica, sendo maior a incidência de carcinoma genital em pacientes com donovanose do que na população geral. A gravidez agrava sobremaneira a doença, acarretando aumento do tamanho das lesões. Estas, quando localizadas no colo uterino, tendem a estender-se para estruturas internas contíguas, favorecendo disseminação hematogênica, podendo complicar a gestação e o parto.

Visando a uma sistematização didática, Jardim, em 1987, propôs uma classificação seguindo as manifestações clínicas:

■ genitais e perigenitais:

- ulcerosas: com bordas hipertróficas; com bordas planas
- ulcerovegetantes
- vegetantes
- elefantiásicas

■ extragenitais

■ sistêmicas.

## ■ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de donovanose deve ser sempre lembrado em casos de lesões ulcerovegetantes de evolução crônica, localizadas na genitália e em áreas circunvizinhas, sem que haja comprometimento dos gânglios linfáticos regionais. É possível a coexistência de outra DST.

É grande o número de doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial clínico: sífilis (protossifiloma e condiloma plano), cancroide, condiloma acuminado (forma gigante), herpes genital (especialmente em pacientes HIV+), algumas micoses profundas, LGV, filariose, leishmaniose, tuberculose cutânea e CEC. Neste último caso, o diagnóstico diferencial também se faz do ponto de vista histopatológico, pois ocorre hiperplasia pseudoepiteliomatosa facilmente confundível com uma verdadeira proliferação carcinomatosa. Além da semelhança clínica e histopatológica, existe a possibilidade de coexistência das duas doenças, requerendo, por vezes, múltiplas biopsias.

A diferenciação de donovanose com as demais doenças é feita por meio da demonstração da *K. granulomatis* ou do exame histopatológico.

## ■ Diagnóstico laboratorial

A confirmação da doença é feita pela identificação da *K. granulomatis* nas lesões, identificadas como corpúsculos de Donovan, mais facilmente visualizadas nos esfregaços citológicos corados pelo Giemsa e no exame histopatológico. Para tanto, as técnicas laboratoriais devem ser apropriadamente selecionadas. Sugere-se a coleta de cinco a seis amostras de tecido de áreas distintas, radialmente, logo abaixo das bordas das lesões. Deve-se proceder previamente à limpeza da lesão com solução salina e gaze esterilizada e à remoção de tecidos necróticos, para

diminuir a contaminação. Pode-se utilizar também raspado da base da lesão ou exsudato aspirado de pseudobubões.

## **Baciloscopia**

O material deve ser obtido a partir do esfregaço da biopsia ou curetagem de lesão, de preferência de bordas sem infecção secundária. As colorações mais utilizadas são as de Giemsa, Leishman, Wright e Wright-Giemsa. A *K. granulomatis* cora-se de vermelho com núcleo azulado. Os corpúsculos de Donovan, que são a própria bactéria, são demonstráveis em 90 a 95% das lesões em forma de “halteres” ou “alfinetes de segurança” em função da cromatina condensada em suas extremidades. Podem estar ausentes nas fases iniciais da doença, nas lesões destrutivas resultantes de infecção fusoespiralar e nos focos cicatriciais.

## **Cultura**

É raramente utilizada no diagnóstico da donovanose, pois o parasita é de difícil cultivo, dada a exigência de nutrientes e fatores de crescimento especiais para o seu desenvolvimento. Pode ser cultivado *in vivo* em saco de ovo embrionado de galinha e *in vitro* nos meios de cultura enriquecidos com gema de ovo. De qualquer maneira, é sempre trabalhoso, de custo alto e baixa reprodutibilidade.

## **Histopatológico**

Deve sempre ser realizado para demonstrar os corpúsculos de Donovan, sobretudo nos casos em que o exame direto for negativo e na suspeita de malignização da lesão. A biopsia deve ser feita na borda da úlcera. A epiderme está ausente no centro da lesão, enquanto na borda encontra-se hiperplasiada a tal ponto que pode simular o CEC (hiperplasia pseudoepiteliomatosa). Na derme, observa-se denso infiltrado inflamatório, constituído predominantemente por histiócitos e plasmócitos, tendo de permeio, ocasionalmente, pequenos abscessos neutrofilicos, sendo pequeno o número de linfócitos. Os corpúsculos de Donovan estão presentes dentro dos histiócitos ou macrófagos. São dificilmente reconhecíveis na coloração por hematoxilina-eosina, sendo mais bem observados com a coloração por Giemsa ou prata. O diagnóstico diferencial histológico pode ser feito com rinoscleroma, histoplasiose, leishmaniose e carcinoma de células escamosas. Reforça-se que no protocolo do MS toda lesão ulcerada na região genital com mais de 4 semanas deve ser biopsiada.

## **Imunológico**

É utilizada a técnica de amplificação do DNA (PCR), mas testes padronizados ainda não estão disponíveis comercialmente. Outros métodos diagnósticos não mostraram expressiva sensibilidade para serem aplicados.

## **▪ Tratamento**

O tratamento dos pacientes com donovanose é de difícil manuseio e acompanhamento. Sua

evolução costuma ser indolente e com lenta resposta aos medicamentos, sendo necessária uma excelente relação médico-paciente para obtenção de sucesso. Outro fator a considerar é a frequência de acometimento de pessoas com baixo nível socioeconômico-cultural e higiênico.

Os esquemas oficiais propostos a seguir e apresentados no Quadro 43.6 são efetivos do MS, CDC e OMS, embora haja relatos conflitantes sobre a eficácia deles e falhas no tratamento terem sido documentadas com todos os cursos de terapia.

Quadro 43.6	Esquema terapêutico para a donovanose.		
	MS (2006)	CDC (2010)	OMS (2003)
Esquema recomendado	Doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h por 3 semanas ou até cura clínica	Doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h por 3 semanas ou até cura clínica	Azitromicina 1 g VO no 1º dia, seguido de 500 mg VO, 1 vez/dia; <b>ou</b> doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h
Esquema alternativo	Eritromicina (estearato) 500 mg VO, 6/6 h por 3 semanas ou até a cura clínica; <b>ou</b> sulfametoxazol/trimetoprima (800 mg e 160 mg) VO, 12/12 h, por 3 semanas ou até a cura clínica; <b>ou</b> tetraciclina 500 mg VO, 6/6 h por 3 semanas ou até cura clínica; <b>ou</b> azitromicina 1 g VO em dose única, seguida por 500 mg/dia VO por 3 semanas ou até cicatrização das lesões	Azitromicina 1 g VO, por semana, por 3 semanas ou até a cura clínica; <b>ou</b> ciprofloxacino 750 mg VO, 12/12 h por 3 semanas ou até a cura clínica; <b>ou</b> eritromicina 500 mg VO, 6/6 h por 3 semanas ou até a cura clínica; <b>ou</b> sulfametoxazol/trimetoprima (800 mg e 160 mg) VO, 12/12 h por 3 semanas ou até cura clínica	Eritromicina 500 mg VO, 6/6 h; <b>ou</b> tetraciclina 500 mg VO, 6/6 h; <b>ou</b> sulfametoxazol/trimetoprima (800 mg e 160 mg) VO, 12/12 h por, no mínimo, 14 dias
Gestantes	Eritromicina (estearato) 500 mg VO, de 6/6 h até a cura clínica, por, no mínimo, 3 semanas; considerar a adição da gentamicina desde o início	Eritromicina; deve considerar-se a adição de um aminoglicosídeo parenteral (p. ex., gentamicina)	–
Observações	–	Considerar a adição de um aminoglicósido (p. ex., gentamicina a 1 mg/kg, IV, 8/8 h) para estes esquemas se a melhora não for evidente nos primeiros dias de tratamento	Considerar a adição de um aminoglicosídeo parenteral, como a gentamicina para o tratamento de pacientes infectados com HIV O tratamento deve ser continuado até que todas as lesões estejam completamente epitelizadas

MS = Ministério da Saúde; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; OMS = Organização Mundial da Saúde; VO = via oral; IV = via intravenosa.

Como alternativa terapêutica, o tianfenicol foi empregado por autores brasileiros com boa resposta clínica e perfil de segurança, além do custo-benefício. Novos ensaios clínicos randomizados precisam ser realizados para padronização deste tratamento.

Pacientes coinfectados por HIV obedecem aos mesmos esquemas terapêuticos, podendo requerer esquemas mais prolongados. Recidiva pode ocorrer 6 a 18 meses após a terapia, aparentemente

eficaz, particularmente se o tratamento for interrompido precocemente. As lesões muito extensas requerem tempo maior de tratamento, que deve ser mantido por pelo menos 7 dias após a cicatrização completa das lesões. Na donovanose sistêmica, utilizam-se as mesmas substâncias, nas doses habituais, porém por tempo mais prolongado.

Nas lesões vegetantes muito exuberantes, pode-se cauterizar com o ácido tricloroacético na concentração de 50 a 90% ou realizar a aplicação de nitrato de prata em bastão.

## ▪ Controle de cura

A terapêutica antimicrobiana é eficaz, embora possa haver resistência. Quando a substância empregada for efetiva, a resposta clínica será evidente já no fim da 1<sup>a</sup> semana de tratamento. Nos esfregaços, os corpúsculos de Donovan deixam de ser identificados após 5 a 10 dias de terapia, cuja duração média deve ser de 3 a 5 semanas.

Os contatos sexuais dos pacientes com donovanose nos 60 dias antes do início dos sintomas devem ser examinados e deve-se oferecer tratamento. No entanto, o valor da terapia na ausência de sinais clínicos e sintomas ainda não foi bem estabelecida.

## ▶ Gonorreia

### ▪ Conceito

Também conhecida como blenorragia, é uma doença infectocontagiosa, pandêmica, transmitida na quase totalidade dos casos por relação sexual, sendo excepcional a contaminação perinatal e acidental. Podem ser encontradas desde formas assintomáticas até quadro septicêmicos. Também é denominada de pingadeira, doença gonocócica, escorrimento, gota matinal, estrela da manhã, esquentamento ou fôgagem.

Trata-se de uma doença milenar, descrita na Bíblia e no Talmud, que ainda é de difícil controle na maioria das populações, sofrendo influência de fatores comportamentais, sociais e migratórios.

Em 1879, Neisser caracterizou o agente etiológico, denominando-o de gonococo. Foi cultivado em 1982 por Leistikow e Loeffler recebendo a denominação de *Neisseria gonorrhoeae*. Em 1881, Karl Credé utilizou a solução de nitrato de prata na prevenção da oftalmia gonocócica do neonato. Em 1964, Thayer e Martin desenvolveram um meio de cultura seletivo para a bactéria.

### ▪ Etiologia e epidemiologia

A *Neisseria gonorrhoeae* é um diplococo Gram-negativo intracelular medindo de 0,6 a 1,0 µm de diâmetro, reniformes, agrupados dois a dois com as faces côncavas adjacentes; é aeróbia, encapsulada, imóvel, sensível à maioria dos antissépticos e ao ambiente externo, tornando praticamente impossível a transmissão por fômites. Na fase aguda das infecções, pode ser encontrada extracelularmente. O ser humano constitui o único hospedeiro natural dessa bactéria, que penetra pelo epitélio colunar do trato geniturinário.

Uma característica notável da *Neisseria gonorrhoeae* é sua variabilidade fenotípica e genotípica, expressa por diferentes partes do seu genoma ou pela incorporação de novos materiais genéticos, sejam adquiridos por conjugação ou por transformação. Há cerca de dez espécies saprófitas ou patogênicas ao homem, sendo as mais importantes a *N. gonorrhoeae*, a *N. catarrhalis*, a *N. pharyngis* e a *N. meningitidis*. A diferenciação das espécies pode ser realizada pela oxidação dos açúcares, quando a *N. gonorrhoeae* somente oxida a glicose.

Estruturalmente dispõe de um filamento central de DNA e material genético disperso no citoplasma (plasmídios), responsável pela transferência de genes de resistência frente aos antibióticos. Mutações individuais resultam também em resistência cromossômica às substâncias. Apresenta, ainda, prolongamentos proteicos denominados fimbrias ou *pili*, que funcionam na sustentação e na aderência da bactéria à célula hospedeira e na sua variação antigênica.

A *N. gonorrhoeae* só cresce em meios enriquecidos (ágar-ascite, ágar-sangue, ágar-chocolate, Thayer-Martin modificado e New York City), em atmosfera de 5 a 10% de CO<sub>2</sub> e temperatura de 36,5°C, formando colônias mucoides, convexas, transparentes e brilhantes com cerca de 1 mm de diâmetro após 24 ou 48 h de incubação. De 2 a 4 dias, as colônias aumentam de tamanho e tornam-se semiopacas, com centro granuloso e margem periférica radiada.

Sempre foi a mais frequente das DST, representando, em 1978, a segunda doença infecciosa mais prevalente, perdendo esta posição nas últimas décadas para a infecção por *Chlamydia trachomatis*. Segundo a OMS, representa 88 milhões dos 448 milhões de novos casos de DST curáveis (gonorreia, infecção por clamídia, sífilis e tricomoníase) que ocorrem globalmente a cada ano. Em 2011, foram diagnosticados 321.849 casos nos EUA. Taxas maiores de incidência da gonorreia e, principalmente, de suas complicações ocorrem nos países em desenvolvimento.

Em 2003, a incidência de infecções gonocócicas no Brasil foi estimada em 1,54 milhão de casos, sendo 657.139 na região Sudeste e mais de 130 mil apenas no estado do Rio de Janeiro. Em uma extensa pesquisa brasileira, de parâmetro nacional, foram realizados exames de laboratório para o diagnóstico de infecção gonocócica, sendo observada uma taxa de prevalência de 1,5% entre as gestantes, 0,9% entre trabalhadores de indústrias e entre homens (18,5%) e mulheres (3,3%) que procuraram atendimento em clínicas de DST.

Sua maior incidência é na faixa etária dos 15 aos 30 anos, havendo predominância do sexo masculino. Predomina em não brancos em uma proporção de até 40:1. Os portadores assintomáticos, sejam homens ou mulheres, constituem o principal fator da manutenção da alta prevalência da moléstia. Deve-se ressaltar que cerca de 70 a 80% das mulheres infectadas são assintomáticas ou oligossintomáticas e que, cada vez mais, aumentam os índices de portadores assintomáticos masculinos, nas infecções anorretais e faríngeas, sobretudo em homossexuais. Portanto, a identificação de todos os contactantes sexuais deve ser feita compulsoriamente. Os casos de corrimento uretral em homens tornaram-se de notificação compulsória a partir de setembro de 2010.

Trata-se de uma doença de alta contagiosidade e os riscos para a infecção pela *N. gonorrhoeae* incluem baixo nível socioeconômico, início precoce da atividade sexual, residência urbana, além daqueles que permeiam todas as DST: não uso de preservativos, ingestão de bebida alcoólica, uso de drogas ilícitas e número de parceiros sexuais. Neste item, considerando-se um único intercursos sexual, o risco de aquisição pela mulher é de 50% e maior de 87,5% com mais relações; no homem o risco com uma única relação sexual aproxima-se de 80%.

Como em todas as DST, há um aumento do risco relativo de transmissão do HIV e a concentração média deste vírus no líquido seminal é oito vezes maior em homens com uretrite. O HIV está presente na secreção cervicovaginal em concentração duplicada entre as mulheres com gonorreia.

Pesquisas genéticas recentes identificaram cepas de *N. gonorrhoeae* relacionadas com pacientes de características epidemiológicas específicas (heterossexuais, HSH, HIV+), refletindo redes de transmissão distintas nesses grupos.

## ■ Classificação

De modo didático, alguns autores classificam as manifestações clínicas da gonorreia em:

### ■ classificação evolutiva:

- *aguda*: ocorrendo 3 a 5 dias após o contato sexual
- *crônica*: quando ultrapassa 1 a 2 meses de manifestações clínicas, geralmente após tratamentos incorretos

### ■ classificação anatômica:

- *baixa*: acometimento apenas da uretra anterior e endocérvice
- *alta*: no homem, quando atinge acima da uretra posterior e na mulher quando ultrapassa o orifício interno do colo uterino

### ■ classificação quanto à gravidade:

- *não complicada*: quando restrita a uretra anterior, endocérvice, ânus, conjuntiva e ou faringe
- *complicada*: comprometimento das glândulas de Bartholin, de Littré, de Cowper, de Skene ou de Tyson; endométrio, trompas, ovário, epidídimo, testículos, próstata, articulações, coração, pele, peritônio e meninge.

## ■ Clínica

Com um período de incubação bastante curto, os sinais e sintomas surgem em 2 a 5 dias após o contágio (podendo variar de 1 a 15 dias).

Didaticamente, descreve-se a clínica da infecção gonocócica nas suas diferentes apresentações.

### ***Gonorreia no homem***

O início é repentino, com “formigamento” ou prurido intrauretral e/ou disúria, seguido de fluxo uretral mucoso e depois mucopurulento, espesso, abundante, amarelo-esverdeado, mais intenso

pela manhã, sem aumento da frequência ou urgência urinária. O meato uretral torna-se edemaciado e eritematoso (Figura 43.11). Raros pacientes não tratados podem evoluir para a cura espontânea, enquanto outros mantêm-se assintomáticos.



Figura 43.11 Gonorreia. Observe o corrimento amarelado abundante.

A maioria dos pacientes, se não tratados na fase inicial (duas primeiras semanas dos sintomas), evolui com a infecção para a uretra posterior e estruturas e glândulas anexas, acarretando complicações como: litrite, cowperite, epididimite, orquite e prostatite. Esta última é a mais frequente. Seu quadro clínico caracteriza-se por dor perineal ao fim da micção ou durante a defecação, que por vezes se irradia para o hipogástrio. Há intensa dor ao toque retal. Nos pacientes com excesso de prepúcio, podem ocorrer grande edema e eritema locais, determinando parafimose, acompanhada de intensa quantidade de pus (balanopostite). A orquiepididimite gonocócica é uma das causas mais frequentes de infertilidade masculina. Raros casos de peri-hepatite (*síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*) são explicados por disseminação hematogênica ou linfática.

A infiltração anormal por mononucleares persiste nos tecidos afetados por várias semanas após a negatização das culturas e identificação da bactéria, podendo explicar a oligossintomatologia temporária pós-tratamento de alguns pacientes.

## **Gonorreia na mulher**

Das mulheres infectadas, a maioria mantém-se assintomática ou oligossintomática. Naquelas que manifestam sintomatologia, esta ocorre, em média, após um período de incubação de 10 dias, predominando os sintomas de cervicite com muco turvo associado ou não com colo friável e hiperêmico. Apenas 10 a 20% apresentam quadro clínico de vulvovaginite aguda com corrimento abundante, espesso, amarelo-esverdeado. Esta apresentação é mais observada em casos de estupro ou quando a infecção ocorre durante os primeiros coitos vaginais em mulheres púberes por terem epitélio pouco estratificado. No geral, são quadros frustrados, traduzindo-se apenas por endocervicite ou uretrite, com sintomas relativamente inespecíficos. Disúria, urgência urinária,

sangramento menstrual alterado e, por vezes, secreção amarelada não raro são erroneamente atribuídos a outras causas que não à gonorreia.

A exuberante uretrite gonocócica (UG) não se reproduz na mulher, manifestando-se com disúria, urgência urinária e, menos frequentemente, secreção amarelada.

A extensão da infecção endocervical pode resultar em salpingite aguda em cerca de 10% das pacientes, sendo esta a principal complicação da gonorreia. Seu quadro clínico é caracterizado por febre, dor no baixo ventre e dispareunia. A cicatrização do processo de maneira desordenada pode levar à obstrução parcial ou total da trompa, fator predisponente para esterilidade ou gravidez ectópica. A salpingite aguda gonocócica pode levar à formação de abscessos localizados ou, se houver disseminação, peritonite, abscessos pélvicos, peri-hepatite (*síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*) e doença inflamatória pélvica. Outras complicações por comprometimento das estruturas anexiais são bartholinites (glândula de Bartholin) e skenite (glândulas Skene ou vestibulouretrais menores). Em mulheres grávidas, observa-se risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro, ruptura prematura das membranas e mortalidade fetal perinatal.

Deve-se dar especial atenção às crianças do sexo feminino com mais de 1 ano de idade que apresentarem infecção gonocócica, em particular vulvovaginite, pela possibilidade de ter ocorrido abuso sexual.

## ▪ Manifestações extragenitais

### **Anorretal**

A anorretite é observada em HSH e em mulheres em decorrência da contaminação direta ou indireta (exsudato cervicovaginal). Caracteriza-se por prurido, dor retal, constipação intestinal, tenesmo e exsudato purulento ou sanguinolento. Entretanto, apenas 10% dos pacientes apresentam quadro sintomático, sendo o diagnóstico realizado por cultura retal da *N. gonorrhoeae*. O profissional deve estar atento para essa localização principalmente em HSH.

### **Oftálmica**

O comprometimento dos olhos nos adultos é raro e por inoculação acidental. Entretanto, a conjuntivite gonocócica do neonato (oftalmia neonatal) representa a principal afecção na criança, sendo transmitida durante o parto transvaginal ou no período pós-parto. Sua clínica com exsudato purulento conjuntival bilateral 2 a 3 dias após o parto pode ser confirmada com a identificação do gonococo na secreção. O atraso no tratamento pode acarretar cegueira. A profilaxia exitosa pelo método de Credé com aplicação de solução aquosa de nitrato de prata a 1% no saco conjuntival, logo após o nascimento, faz do diagnóstico da oftalmia neonatal nos dias atuais um flagrante descaso de saúde pública (Figura 43.12).





Figura 43.12 Oftalmia gonocócica.

## **Faringe**

A faringite gonocócica acomete 10 a 20% dos indivíduos que praticam sexo oral sem proteção. É assintomática na maioria dos casos. Quadros clínicos inespecíficos de faringite aguda ou linfadenopatia cervical podem ser encontrados.

## **Pele**

A infecção gonocócica cutânea primária é rara e quando ocorre dá-se por inoculação acidental ou por solução de continuidade da pele da região genital.

## **Infecção gonocócica disseminada**

A disseminação septicêmica para outros órgãos ocorre em 0,5 a 3,0% e afeta principalmente a pele e as articulações e, com menor frequência, o coração e o cérebro. É mais frequente em mulheres e inúmeros fatores estão relacionados, como menstruação, gravidez e infecção faríngea gonocócica. Imunocomplexos circulantes parecem ser responsáveis por muitas das suas manifestações.

Pacientes com deficiência de componentes tardios da cascata do complemento, essenciais para a ação bactericida do soro, desenvolvem com maior frequência uma gonococcia disseminada (GD). O quadro clínico inicia-se por febre, manifestações cutâneas (em 75% dos pacientes), poliartralgias e tenossinovites dos punhos, dedos, joelhos e tornozelos. As lesões cutâneas localizam-se caracteristicamente sobre as extremidades articulares; são pequenas, dolorosas e pouco numerosas. Podem ser eritematomaculosas, papulopustulosas ou hemorrágicas.

O comprometimento algico articular, presente em mais de 90% dos casos de GD, é frequentemente poliarticular, atingindo, sobretudo punhos, dedos, joelhos e tornozelos. Variações na expressão clínica da doença nos pacientes com infecção gonocócica disseminada são observadas. Na maioria dos casos, a evolução se faz no sentido do desenvolvimento de artralguas, tenossinovites e lesões cutâneas, caracterizando um quadro reativo em que a cultura de sangue e de líquido articular raramente é positiva. Mais raramente, há o estabelecimento posterior de artrite supurativa, geralmente monoarticular. Nesse caso, as culturas são mais positivas. Essas variações, em parte, podem ser explicadas pelas características fenotípicas e imunogênicas das cepas infectantes. A monoartrite acomete principalmente o joelho (50% dos casos), podendo, também, acometer ombro (25%) ou quadril (25%). A infecção gonocócica é a principal causa de monoartrite em jovens.

A meningite gonocócica apresenta quadro clínico semelhante a outros tipos de infecções bacterianas, principalmente à meningocócica, cuja diferenciação pode ser feita pela cultura do liquor.

A endocardite gonocócica é extremamente rara, mas pode causar morte por embolia arterial séptica, ou produzir lesão valvular, com posterior insuficiência cardíaca congestiva.

## ■ Diagnóstico diferencial

A principal diferenciação deve ser feita com as uretrites bacterianas não gonocócicas e com a síndrome de Reiter. Nesta última, além de uretrite e artrite, a presença de conjuntivite, lesões mucocutâneas na mucosa oral, na genitália, nas palmas e plantas, antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 e a ausência de rápida resposta à adequada terapêutica antigonocócica sugerem o diagnóstico da síndrome.

Outras etiologias para os quadros de uretrites são: parasitárias (*Trichomonas vaginalis*), virais (herpes-vírus, HPV), químicas (espermicida ou introdução de substâncias irritantes na uretra), metabólica (pacientes com diabetes melito) e traumáticas (masturbação, trauma durante relação sexual e hábito de compressão do pênis).

O quadro clínico denominado uretrite pós-gonocócica pode ocorrer após o tratamento da gonorreia e está normalmente relacionado com a coinfeção por *Chlamydia trachomatis*. O tratamento concomitante de ambas as infecções (abordagem sindrômica) minimiza esta complicação.

O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas do gonococo deve ser feito com ectima gangrenoso, síndrome de Sweet e, principalmente, com a meningococcemia cutânea. As manifestações articulares precisam ser diferenciadas dos outros tipos de artrite séptica, além de artrite reumatoide, febre reumática e síndrome de Reiter. A peri-hepatite deve sempre ser lembrada principalmente em jovens com dor no quadrante superior direito do abdome e diferenciada de outros quadros de dor abdominal.

## ▪ Diagnóstico laboratorial

A anamnese e o exame físico fornecem elementos para o diagnóstico que devem ser confirmados pelos exames laboratoriais. O diagnóstico da infecção gonocócica apenas pelos sinais clínicos pode induzir ao erro até os mais experientes.

Em todas as formas de infecção gonocócica, o diagnóstico depende da identificação do agente, seja pelo exame direto, seja pela cultura ou, mais recentemente, pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

### **Baciloscopia**

O material coletado da secreção uretral, endocérvice, canal anal, faringe, conjuntiva ou lesão cutânea, por *swab* deve ser disposto em lâmina e ser realizada a coloração pelo método de Gram. Evita-se a fixação em chama. Diplococos Gram-negativos intracelulares constituem base suficiente para o diagnóstico de gonorreia nos casos de uretrite no homem e de vulvovaginite aguda na mulher.

A bacterioscopia do exsudato conjuntival apenas sugere a etiologia, uma vez que, no recém-nato, outros cocos Gram-negativos são causadores de conjuntivite. Há necessidade, portanto, de confirmação por meio de cultura. A bacterioscopia das lesões cutâneas e punção do líquido sinovial necessitam de confirmação por cultura. A demonstração do gonococo quer pelo exame direto, quer pela cultura, desses materiais ocorre em pouco mais de 50% dos casos.

### **Cultura**

Os meios de cultura mais frequentemente utilizados são Thayer-Martin, Martin-Lewis e New York. O crescimento ocorre em 24 a 48 h. Caso o material seja coletado em local que não possibilite a semeadura imediata, ele deve ser colocado em meio de transporte, sendo o mais utilizado o de Transgrow. Caso haja demora no envio ao laboratório ou o transporte seja de longa duração, esse meio deve ser incubado previamente por uma noite, a 35,5°C.

A cultura está indicada nos seguintes casos:

- em pacientes do sexo masculino: quando a bacterioscopia do material de uretra for negativa frente a quadro clínico sugestivo. Obtém-se amostra do material a ser cultivado utilizando-se uma alça de platina e descamando-se delicadamente a uretra anterior
- em pacientes do sexo feminino: o material deve ser coletado da uretra, colo do útero, fundo do saco vaginal e do canal anal como rotina diagnóstica. Utiliza-se, para coleta do material do colo do útero, suabe tratado com alginato de cálcio (para não comprometer o crescimento bacteriano). Após remoção do muco cervical, introduz-se o suabe, fazendo-se movimentos rotatórios, comprimindo-se as criptas endocervicais
- na faringite gonocócica: realizam-se cultura de secreções de faringe e as provas de oxidase e fermentação de açúcares para diferenciar *N. gonorrhoeae* de *N. meningitidis*. As colônias de

gonococos, em certos meios de cultura (p. ex., Thayer-Martin), tornam-se enegrecidas quando reagentes oxidantes são adicionados ao meio; por outro lado, o gonococo fermenta glicose, mas não maltose, sacarose ou lactose, o que o diferencia da *N. meningitidis*

■ na anorretite: a coleta do material do canal anal faz-se com a introdução do estilete com algodão estéril por cerca de 2 a 3 cm de profundidade, move-se de um lado para o outro e deixa-se alguns segundos para a absorção das bactérias

■ nos casos de infecção disseminada: além de hemoculturas, deve-se coletar material de todas as áreas possivelmente infectadas, como:

- dermatite: utiliza-se swabe de material cutâneo ou fragmento de pele obtido por biopsia
- artrite: punciona-se o líquido sinovial
- meningite: realiza-se punção liquórica. Além destes, deve-se sempre coletar material de orofaringe, região anal e secreções genitais

■ no controle de cura, em ambos os sexos, independentemente do local da infecção.

## Imunológico

O exame imunológico pode ser realizado pelos seguintes métodos:

■ técnica de amplificação do DNA (PCR): apresenta alta sensibilidade e especificidade comparável à cultura. Disponível apenas aos centros de pesquisa

■ captura híbrida (CH): apresenta a vantagem de pesquisar outras DST (p. ex., clamídia) em uma mesma amostragem, porém a experiência clínica com estes exames ainda revela-se pequena. Disponível aos centros de pesquisa.

## Tratamento

A utilização de antimicrobianos no tratamento da gonorreia iniciou-se em 1930 com as sulfonamidas, com o desenvolvimento rápido de resistência. Em meados da década de 1940, a prevalência de cepas sulfonamidas-resistentes mostrou-se extremamente elevada, chegando a 59% em 1943. Com o aparecimento da penicilina em 1943 e tendo este fármaco se mostrado altamente eficaz para o tratamento da gonorreia, acreditou-se que a infecção estaria sob controle. Ao final da década de 1970 necessitava-se de uma dose terapêutica de 4.800.000 UI, 16 vezes superior à utilizada em 1943.

O acesso irrestrito aos antimicrobianos aliado à seleção inadequada, ao uso excessivo e às subdoses de antibióticos, bem como inerentes mutações genéticas no organismo têm contribuído para o desenvolvimento deste padrão de resistência da *N. gonorrhoeae*.

Um fator importante para o aumento na disseminação da infecção por *N. gonorrhoeae* é a grande capacidade desta bactéria em adquirir resistência a antibióticos. Nas últimas duas décadas inúmeras pesquisas identificaram cepas resistentes a diversos antibióticos, como as penicilinas, quinolonas e tetraciclina. A emergência de cepas resistentes às cefalosporinas, fármacos de primeira linha no tratamento da gonorreia, tem se tornado uma preocupação mundial, sendo

necessária a vigilância constante dos resultados terapêuticos e eventuais falhas.

Em virtude das diferenças regionais de resistência antimicrobiana, os profissionais de saúde devem sempre considerar a epidemiologia local na tomada de decisões da melhor terapêutica.

Atualmente, as opções medicamentosas para o tratamento da gonorreia são múltiplas, todas apresentando níveis de cura que variam de 90 a 95%. A terapêutica consiste não apenas em tratar o paciente sintomático, mas também em orientá-lo no sentido de encaminhar o(s) seu(s) parceiro(s) para avaliação e tratamento, bem como adverti-lo de que a terapêutica não é 100% eficaz.

Os esquemas terapêuticos oficiais para os casos de comprometimento uretral, cervical e anorretal sem complicações são os do MS, CDC, WHO Guideline e United Kingdom Guideline (UK) (Quadro 43.7). Além das vantagens e desvantagens gerais de cada um, deve-se salientar que os esquemas de dose única devem ficar restritos apenas às formas agudas e não complicadas. Os pacientes masculinos devem ser orientados a não “ordenharem” a uretra (massagear o pênis) durante ou após o tratamento, reduzindo o trauma indireto.

Quadro 43.7	Esquema terapêutico para a gonorreia.			
	MS (2006)	CDC (2010)	OMS (2003)	UK guideline
Esquema recomendado	Ciprofloxacino 500 mg VO, dose única; <b>ou</b> ceftriaxona 250 mg, IM, dose única	Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única; <b>ou</b> cefixima 400 mg VO, dose única; <b>ou</b> cefalosporina IM, dose única	Ciprofloxacino 500 mg VO, dose única; <b>ou</b> ceftriaxona 125 mg, IM, dose única; <b>ou</b> cefixima 400 mg VO, dose única; <b>ou</b> espectinomicina 2 g, IM, dose única	Ceftriaxona 500 mg, IM, dose única + azitromicina 1 g VO, dose única
Esquema alternativo	Cefixima 400 mg VO, dose única; <b>ou</b> ofloxacino 400 mg VO, dose única; <b>ou</b> espectinomicina 2 g IM dose única	Cefpodoxima 400 mg VO, dose única	–	Cefixima 400 mg VO, dose única; espectomicina 2 g, IM, dose única; cefpodoxima 200 mg VO, dose única
Observações	Em menores de 18 anos está contraindicado o uso de ciprofloxacino e ofloxacino	Associar: azitromicina 1 g VO, dose única; <b>ou</b> doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h por 7 dias	Ciprofloxacino é contraindicado em gestantes e não recomendado em crianças e adolescentes	

MS = Ministério da Saúde; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; OMS = Organização Mundial da Saúde; UK= United Kingdom Guideline; VO = via oral; IM = via intramuscular.

## ■ Tratamentos especiais

### *Faringe*

Considerado de cura e erradicação mais difícil que as infecções de localização urogenital e anorretal, recomenda-se: ceftriaxona 250 mg IM em dose única associada a azitromicina 1 g VO em dose única ou a doxiciclina 100 mg VO de 12/12 h por 7 dias.

## **Oftalmia neonatal**

No tratamento da oftalmia neonatal gonocócica, o medicamento indicado é a ceftriaxona na dose de 25 a 50 mg/kg IM em dose única, nunca excedendo a dose de 125 mg nos recém-natos. O tratamento local nesses casos, associado ou não ao sistêmico, está contraindicado. O paciente deve ser hospitalizado para melhor controle da infecção. Recomenda-se, ainda, investigar e tratar os pais. A profilaxia desta afecção deve ser realizada rotineiramente nas maternidades, sendo, inclusive, mencionada em lei em alguns estados. É realizada com aplicação única no saco lacrimal logo após o nascimento de:

- nitrato de prata a 1% (método de Credé) ou
- eritromicina a 0,5% (colírio) ou
- tetraciclina a 1% (colírio).

## **Gestantes**

Nas gestantes, os fármacos de escolha são a ceftriaxona e a espectinomicina, e estão contraindicadas as quinolonas e tetraciclinas pelas razões já largamente conhecidas.

## **HIV-positivo**

Não há esquemas alternativos para os pacientes infectados por HIV ou com AIDS.

## **Coinfecção com *Chlamydia trachomatis***

Por sua frequente associação, utiliza-se no tratamento da uretrite não complicada a azitromicina 1 g VO em dose única. Alguns protocolos já padronizaram essa dosagem.

## **Infecção gonocócica disseminada**

Recomenda-se a hospitalização e o tratamento com ceftriaxona 1 g/dia IM ou IV; como alternativa a cefotaxima ou ceftizoxima, ambas 1 g IV, 8/8 h. Deve-se manter por 24 a 48 h e, após a melhora, comutado para cefixima 400 mg VO 2 vezes/dia até completar pelo menos 1 semana de terapia. Nos casos de comprometimento meníngeo ou endocárdico, a substância de escolha é a ceftriaxona 1 a 2 g IV, 12/12 h por 14 dias ou até mesmo por 1 mês quando houver comprometimento cardíaco.

Nos casos de persistência dos sintomas ou recidiva, é preciso certificar-se do correto tratamento para gonorreia e clamídia, inclusive do(s) parceiro(s), e investigar agentes etiológicos menos frequentes de uretrite (micoplasma, ureaplasma, *T. vaginalis*) prescrevendo eritromicina (estearato) 500 mg VO, 6/6 h por 7 dias e metronidazol 2 g VO em dose única, mas, principalmente, deve-se questionar resistência bacteriana.

### **■ Controle de cura**

Os parceiros sexuais dos pacientes com infecção por *N. gonorrhoeae* cujo último contato sexual foi em até 60 dias antes do início dos sintomas ou do diagnóstico da infecção devem ser avaliados

e tratados, inclusive para clamídia.

Orienta-se a interrupção das relações sexuais até a resolução completa dos sinais e sintomas e tratamento do(s) parceiro(s). Recomenda-se o retorno dos pacientes após 1 semana.

Cultura dos locais acometidos deve ser realizada 7 dias após o tratamento (endocérvice, canal anal, faringe etc.). Na UG masculina, o critério é basicamente clínico (desaparecimento dos sinais e sintomas). Entretanto, alguns pacientes respondem prontamente ao tratamento adequado e, poucos dias depois, apresentam recaída. Nesses casos, se o Gram não demonstrar diplococos Gram-negativos, o diagnóstico de uretrite não gonocócica deve ser considerado.

A doença não confere imunidade e o indivíduo pode se reinfetar sempre que se reexpuser ao patógeno. Cumpre ressaltar, todavia, que as infecções recorrentes após tratamento podem, algumas vezes, estar relacionadas com gonococos produtores de penicilinase. Embora a prevalência dessas cepas no Brasil ainda seja baixa, o médico deve considerar essa possibilidade, sobretudo se o indivíduo esteve em contato com pessoas vindas de ou em áreas de alta prevalência, como Filipinas, Tailândia, Coreia do Sul e algumas áreas de Nova York, Los Angeles e Miami.

## ► Uretrites não gonocócicas

### ■ Conceito

Uretrite caracterizada por inflamação da uretra resultante de doenças infecciosas e não infecciosas. Os sintomas, quando presentes, incluem secreção uretral mucopurulenta ou purulenta, disúria e prurido uretral. Entre as causas não infecciosas destacam-se agentes químicos (espermicidas), traumáticas, associadas a neoplasias e psicogênicas. São comuns as infecções assintomáticas.

As uretrites não gonocócicas (UNG) constituem um grupo heterogêneo de afecções transmitidas sexualmente que apresentam em comum o acometimento da uretra e etiologia que não pode ser atribuída a *N. gonorrhoeae*.

### ■ Etiologia e epidemiologia

A etiologia das UNG pode ser decorrente de inúmeros patógenos, sendo os mais frequentes *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*. Outros eventuais agentes são *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Herpesvirus hominis*, adenovírus e, raramente, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*. É questionável o papel etiológico de agentes como *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2), *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium genitalium*, *Haemophilus equigenitalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, entre outros.

As UNG são também conhecidas como uretrites inespecíficas (por não serem causadas por *N. gonorrhoeae*), termo que deve ser abandonado, pois, como visto, elas têm etiologia precisa. UNG é um nome genérico que tende a desaparecer com a introdução de novas técnicas laboratoriais que

possibilitem maior precisão etiológica. Outro termo também inadequado é uretrite pós-gonocócica, empregado nos casos em que a UNG surge ou é diagnosticada após o tratamento para gonorreia.

O número de casos de UNG vem aumentando drasticamente há mais de 20 anos e já supera os casos de UG nos EUA, na Inglaterra, em países escandinavos e inclusive no Brasil. Esse aumento não é fruto apenas de maior liberdade sexual, mas também do melhor conhecimento das UNG, bem como do desenvolvimento de novas técnicas laboratoriais.

Um aspecto importante a ser considerado é a frequência de portadores assintomáticos de patógenos capazes de causar UNG. São as infecções mais frequentemente observadas em clínicas de urologia ou de DST. UNG são responsáveis por 30 a 50% do total de casos de uretrite. Em homens de bom nível socioeconômico, representam 70 a 80% dos casos de uretrite. Em cerca de 30 a 40% dos pacientes com gonorreia há coexistência de UNG.

*Chlamydia trachomatis* é o agente etiológico em cerca de 50% dos casos de UNG. Aproximadamente dois terços das parceiras sexuais de homens com uretrite por *Chlamydia trachomatis* apresentam cultura de cérvix positiva para o agente. Com os recursos laboratoriais atuais não é possível determinar a etiologia de UNG em 20 a 30% dos casos.

Na gênese das UNG, inúmeros patógenos estão envolvidos quer associados ou isoladamente. A seguir serão discutidos apenas alguns aspectos dos principais agentes das UNG.

## ■ **Clínica**

As UNG têm período de incubação médio de 1 a 3 semanas, manifestando-se de maneira gradual na maioria das vezes. As manifestações clínicas, que são discretas (ao contrário da uretrite gonocócica), caracterizam-se por secreção uretral, disúria e prurido no meato. A secreção é frequentemente moderada ou escassa, mucoide, mais evidente pela manhã, porém nem sempre presente, raramente purulenta. Quando ocorre disúria, esta é de intensidade variável. Outras manifestações eventuais incluem urgência urinária, frequência urinária aumentada, dor perineal e hematúria. Adenopatia inguinal é indicativa de uretrite herpética, estando ausente nos demais casos de UNG. Na prática, não desencadeia fenômenos constitucionais.

## ■ **Agentes etiológicos das uretrites**

### ***Chlamydia trachomatis***

É a principal causa de UNG, correspondendo a 50% do total. As infecções por *C. trachomatis* sorotipos D-K são mais frequentes em pessoas jovens e sexualmente ativas. Cerca de 50% dos homens que entram em contato com mulheres com cervicite por *Chlamydia* spp. apresentam uretrite, que será assintomática em metade dos casos. Esta se caracteriza por corrimento mucoide discreto, com disúria leve e intermitente. Ocasionalmente, pode simular clinicamente o corrimento da gonorreia. Pode evoluir para prostatite, epididimite, balanite e para a síndrome de Reiter. A



mulher, frequentemente assintomática, pode apresentar cervicite mucopurulenta, uretrite, bartolinite, proctite e doença inflamatória pélvica (inclusive a síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, que se caracteriza por peritonite, peri-hepatite e aderências) e apresentar como sequelas endometrite pós-parto, gravidez ectópica e infertilidade. O período de incubação é de 14 a 21 dias. A prevalência da infecção por *Chlamydia* spp. é de cerca de 5% em grávidas, independentemente de raça ou nível socioeconômico. Infecção perinatal contraída durante a passagem do concepto pela cérvix acomete as mucosas dos olhos, a orofaringe, o trato urogenital e o reto. A conjuntivite que se inicia entre o 5<sup>+</sup> dia de vida é característica e comum, pois o método de Credé é ineficaz para *Chlamydia* spp., porém eficaz para o gonococo. Pneumonia afebril, subaguda, em geral bilateral, iniciando-se entre o 1<sup>+</sup> mês de vida também é peculiar. Infecção assintomática pode ocorrer. A associação de infecção por *Chlamydia* spp. (Figura 43.13) e gonorreia ocorre em 25% dos casos em homens, e 10 a 20%, em mulheres. Nestas, ainda é comum a associação com *Trichomonas* spp. e outros microrganismos. O tratamento da oftalmia neonatal se faz com estearato de eritromicina na dose de 50 mg/kg/dia VO, 6/6 h por 2 semanas.



Figura 43.13 Corrimento discreto – uretrite por Clamydia.

## ■ **Micoplasmas e ureaplasmas**

Micoplasmas e ureaplasmas membros da família Mycoplasmatacea são os menores microrganismos entre os procariotas, reproduzem-se por fissão binária, não dispõem de parede celular e ficam aderidos à superfície do epitélio do trato respiratório ou urogenital. Diversas espécies já foram isoladas do trato genital, sendo as mais importantes: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*.

Como a maioria desses organismos pode ser isolada em uretra de indivíduos normais, sua relação etiológica com casos de uretrite é de difícil comprovação. Atualmente, há evidências científicas com relação à capacidade patogênica das espécies *Mycoplasma genitalium* isolado em 15 a 25% dos casos de UNG nos EUA.

Dentre os dados que indicam o papel patogênico desses agentes, figuram: inoculação em uretra de homens e de símios produzindo colonização na maioria e uretrite em alguns; ausência de melhora da uretrite, quando empregadas substâncias sabidamente ineficazes contra esse agente ou, ao contrário, quando são usadas substâncias eficazes levando ao desaparecimento de sintomas. Como não dispõem de parede celular, não podem ser detectados por intermédio da coloração por Gram, devendo ser usado o Giemsa. Diversos meios de cultura podem ser utilizados para diferenciação de ureaplasmas e *M. hominis*. No entanto, a cultura de *M. genitalium* não é possível. As provas sorológicas existentes não se prestam ao diagnóstico. Em alguns países já estão disponíveis testes diagnósticos por meio de PCR.

## ***Candida albicans***

É problema frequente em mulheres com vulvovaginite que pode ser complicada por uretrite. O corrimento é branco e pruriginoso. Os homens que apresentam prepúcio longo têm maior tendência a apresentar balanopostite em função de microclima local, raramente complicada por uretrite. Nos casos recorrentes com ou sem fator desencadeante, o que em geral é a regra, está indicada a postectomia. Alguns fatores favorecem o aparecimento de candidíase: diabetes, terapia com antibióticos e corticosteroides, gestação e imunossupressão.

## ***Trichomonas vaginalis***

O ser humano é hospedeiro único e obrigatório desse protozoário. O contágio é sexual na quase totalidade das vezes. A tricomoníase é a infecção que mais se associa a outras DST. No homem, é quase sempre assintomática.

Sua frequência varia de 3 a 15% em pacientes assintomáticas atendidas em clínicas ginecológicas. Nas infecções sintomáticas agudas, ocorre corrimento abundante amarelo-esverdeado acompanhado de prurido, edema e hiperemia de mucosa vulvovaginal, cervical e uretral. A maioria dos pacientes apresenta a doença de forma mais crônica, em que as manifestações clínicas são mais bem toleradas.

## ***Herpes simplex genital***

Geralmente causada pelo HSV-2, com expressivo aumento do HSV-1 pela associação com a prática do sexo oral insertivo sem preservativo particularmente entre HSH.

A uretrite ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes masculinos quando da primoinfecção e em 10%, quando de recorrências. A uretrite é de natureza transitória e vesículas promovem facilmente o diagnóstico. É a única etiologia de UNG que pode produzir adenopatia satélite.

### **▪ Diagnóstico diferencial**

Principalmente com a uretrite gonocócica, caracterizada por um período de incubação normalmente curto (2 a 5 dias), início súbito, disúria intensa, secreção espessa, purulenta e de coloração amarelo-esverdeada.

## ■ Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico definitivo de UNG requer a exclusão da etiologia gonocócica por meio da coloração pelo Gram de secreção uretral, a qual, quando negativa, implica realização de cultura. Por vezes, o diagnóstico de uretrite é um achado laboratorial com a presença de mais de cinco leucócitos por campo no exame do sedimento urinário, cuja coleta seja preferencialmente realizada antes da primeira micção matinal.

## **Bacterioscopia**

As técnicas laboratoriais para visualização da *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia* spp. já foram descritas detalhadamente. Pode-se proceder ao exame a fresco da secreção uretral entre lâmina e lamínula para identificação da *T. vaginalis* e fungos.

## **Cultura**

Deve ser realizada a cultura da secreção uretral para *N. gonorrhoeae* quando o exame pelo Gram é negativo ou duvidoso ou quando houver falha no tratamento inicial apesar de o Gram ter revelado gonococos. Para isolamento da *Chlamydia* spp. utilizam-se culturas em meio de células de McCoy. Por vezes, é necessário repetir o exame para que se possa excluir a infecção por esse agente. O isolamento de *Ureaplasma* spp. em cultura é mais fácil do que o de *Chlamydia* spp.; no entanto, é controverso o seu valor, visto que o papel desses agentes na gênese de UNG é discutível.

## **Imunológico**

Já descritos detalhadamente no item *Linfogranuloma venéreo* deste capítulo.

## ■ Tratamento

Antes de ser iniciado o tratamento de qualquer UNG, deve-se, além de excluir UG, procurar estabelecer com precisão sua etiologia, o que só é possível com o auxílio de exames complementares. O tratamento depende do agente causal. Considerando a maior frequência da *C. trachomatis* isolada ou associada ao gonococo, aconselham-se os seguintes esquemas terapêuticos: MS, CDC, EG (Quadro 43.8).

Nos casos refratários ou recorrentes de UNG

Quadro 43.8	Esquemas terapêuticos para as uretrites.		
	MS (2006)	CDC (2010)	EG
Esquema recomendado	Azitromicina 1 g VO, dose única; <b>ou</b> doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h, por 7 dias	Azitromicina 1 g VO, dose única; <b>ou</b> doxiciclina 100 mg VO, 12/12 h, por 7 dias	Azitromicina 1 g VO, dose única; <b>ou</b> doxiciclina 100 mg, 12/12 h, por 7 dias
Esquema alternativo	–	Eritromicina 500 mg VO, 6/6 h, por 7 dias; <b>ou</b> levofloxacino 500 mg VO, dose única diária por	Eritromicina 500 mg VO, 12/12 h, por 7 dias; <b>ou</b> ofloxacino 200 mg VO, 12/12 h

MS = Ministério da Saúde; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; EG = European Guideline for the Management of Chancroid; VO = via oral.

deve ser considerada etiologia por *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, herpes simples, infecção urinária associada ou síndrome de Reiter. Pode-se empregar a eritromicina 500 mg VO, 12/12 h, por 7 dias associada a metronidazol 2 g VO em dose única ou tinidazol 2 g VO em dose única. Nas UNG por *Trichomonas* spp., deve-se instituir a terapia sistêmica para ambos os sexos.

UNG por *Candida* spp. é excepcional no homem e rara na mulher, e quando presente é acompanhada de vulvovaginite. Os tratamentos de escolha incluem itraconazol, na dose total de 400 mg dividida em 2 tomadas; cetoconazol, 200 mg VO, dose diária por 5 dias, sempre após as refeições; ou fluconazol 150 mg VO em dose única. Como medicação tópica, podem ser empregados derivados imidazólicos (oxiconazol, tioconazol, clotrimazol, econazol) ou a nistatina na apresentação em creme ou óvulos vaginais. No homem, se houver balanopostite, devem ser empregados 1 a 2 vezes/dia durante 7 a 10 dias.

UNG causada por herpes-vírus não necessariamente requer tratamento específico, curando-se espontaneamente em poucos dias.

As UNG recidivantes devem ser investigadas quanto a uma eventual etiologia bacteriana que, com frequência, acompanha as demais etiologias. Quando confirmada, o tratamento depende da etiologia.

## ■ Controle de cura

Independentemente da etiologia, é fundamental tratar o(s) parceiro(s) sexual(is) existentes nos 60 dias que antecederam os sintomas, a fim de minimizar as chances de recidiva.

As UNG não tratadas ou não curadas podem ocasionar complicações e sequelas, por vezes irreversíveis, sendo causa importante de infertilidade para ambos os sexos. No homem, a infecção por *Chlamydia* spp. não tratada pode evoluir para epididimite (em 1% dos casos) e prostatite. Pacientes com HLA-B27 com uretrite podem desenvolver síndrome de Reiter. Estenose uretral ocorre em 2 a 4% dos casos. Na mulher, tanto a UNG como a UG podem desencadear quadro de cervicite, salpingite, endometrite, doença inflamatória pélvica e perihepatite.

Aproximadamente 30% dos pacientes masculinos apresentam uretrite recorrente ou persistente 5 semanas após o término da terapia e cerca de metade é assintomática. Os portadores de uretrite recorrente ou persistente apresentam grande sofrimento psicológico, ansiedade, ejaculação precoce, temor quanto a câncer ou infertilidade. Desse modo, o suporte psicológico é extremamente importante nesses casos. Se houver persistência de uretrite, apesar de todas as medidas preconizadas, os homens devem ser submetidos à investigação de doença prostática,

além de malformações, estenoses ou outras lesões intrauretrais.

## ► Abordagem sintômica das DST

*José Augusto da Costa Nery e David R. Azulay*

Os principais objetivos da abordagem sintômica (Figuras 43.14 e 43.15) são:

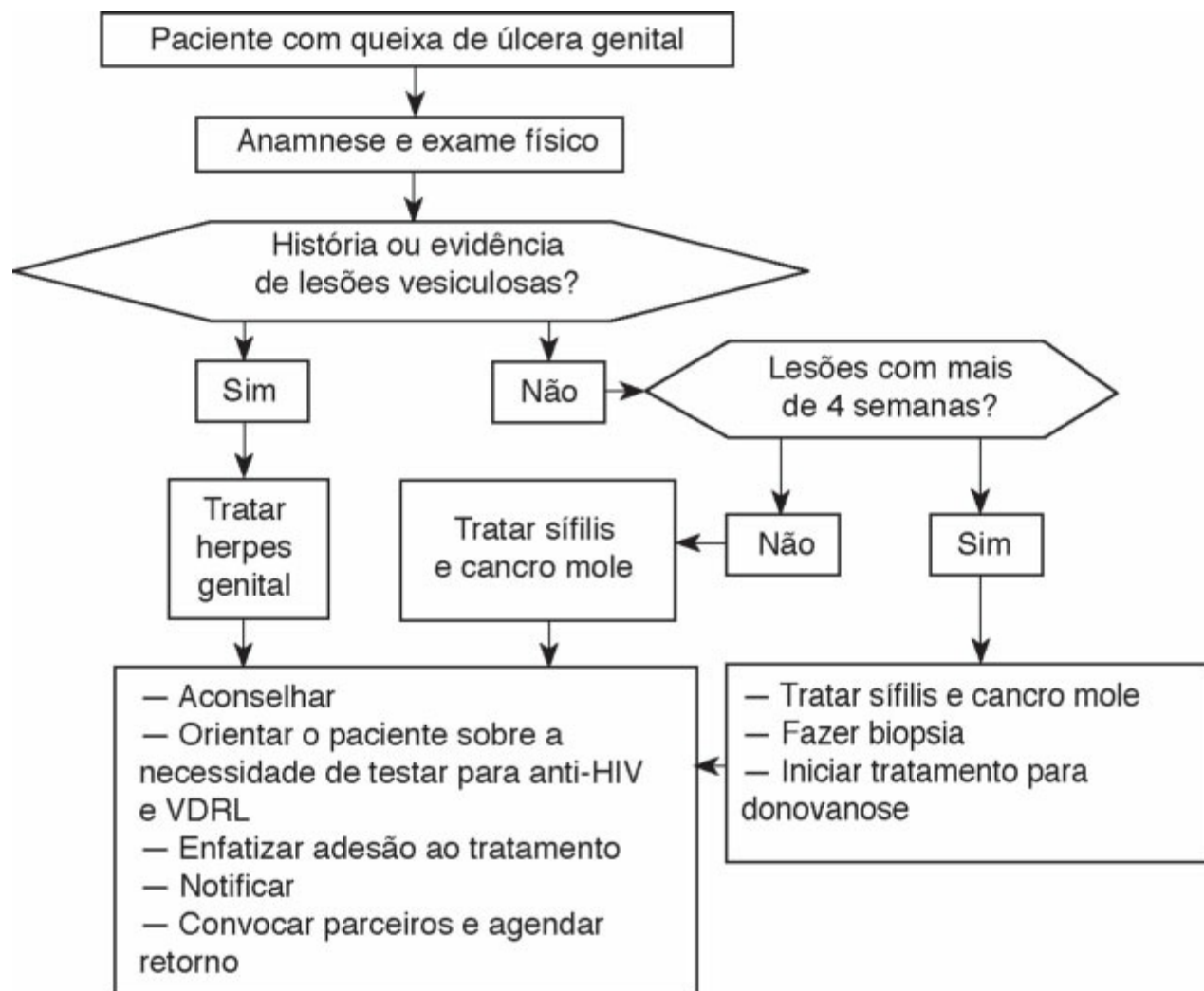


Figura 43.14 Fluxograma de abordagem da úlcera genital.

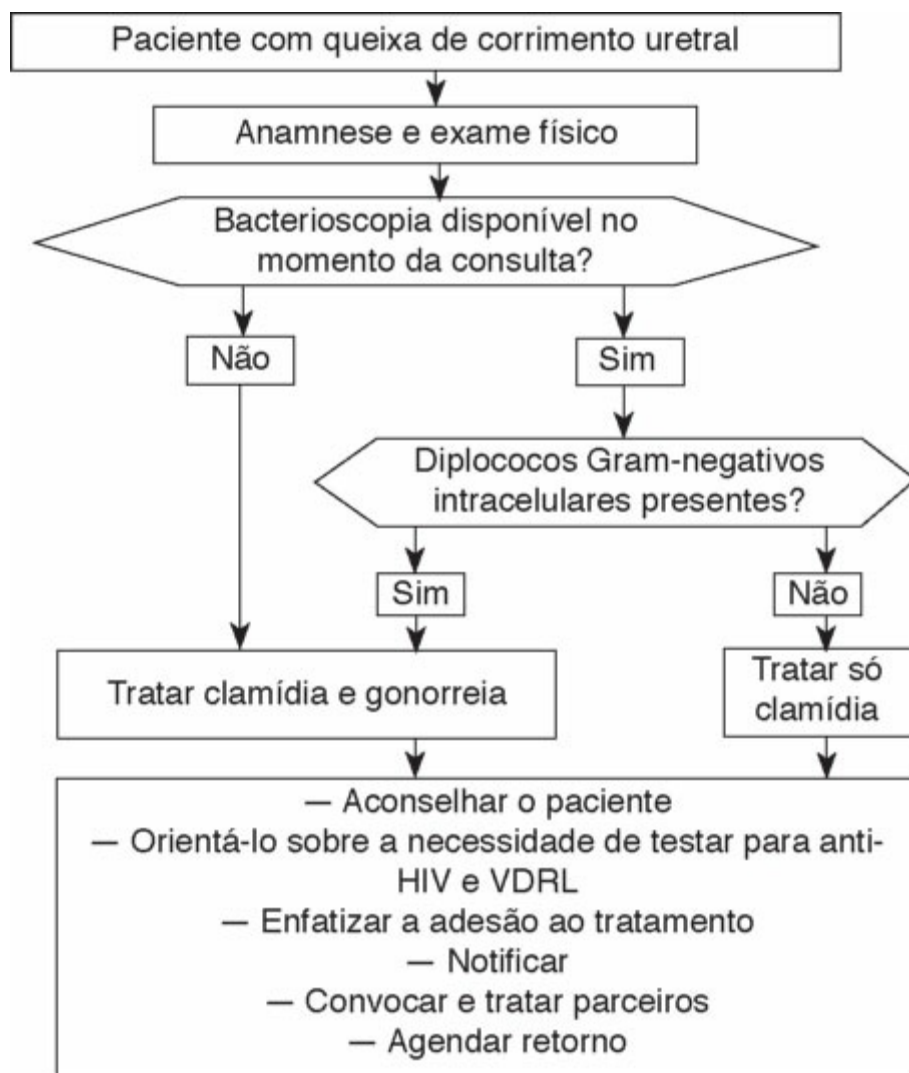


Figura 43.15 Fluxograma de abordagem do corrimento uretral.

- classificar os principais agentes etiológicos, segundo as síndromes clínicas por eles causados
- utilizar fluxogramas que ajudem o profissional a identificar as causas de uma determinada síndrome
- indicar o tratamento para os agentes etiológicos mais frequentes na síndrome
- incluir a atenção dos parceiros, o aconselhamento e a educação sobre redução de risco, a adesão ao tratamento e o fornecimento e orientação para utilização adequada de preservativos
- incluir a oferta de sorologia para sífilis, hepatites e HIV.

## ■ Anamnese e exame físico

Esse quadro de ação indica que é necessário fazer a anamnese e examinar o paciente para determinar se ele tem úlcera genital ou outra manifestação de DST. No homem, deve-se retrair o prepúcio, verificar a presença de úlcera ou de outros sinais de infecção genital; inspecionar períneo e ânus; palpar região inguinal. Na mulher, deve-se examinar a genitália externa; afastar os lábios vaginais; visualizar o introito vaginal; examinar a vagina, suas paredes, fundo de saco e colo uterino; inspecionar períneo e ânus; palpar região inguinal. Sempre que possível, deve-se coletar material para o diagnóstico etiológico.

## ▪ **História ou evidência de lesões vesiculosas?**

Esse quadro de decisão mostra a necessidade de investigar a possibilidade de ser a ulceração (ou ulcerações) decorrente de um episódio de herpes genital; a evidência ou história de vesículas agrupadas em “cacho” sobre base eritematosa, cujo aparecimento foi precedido de aumento de sensibilidade, ardência ou prurido, ou de sintomas uretrais especialmente com história de recorrência das lesões, é suficiente para o diagnóstico.

## ▪ **Tratamento da herpes genital**

Ver Capítulo 42.

## ▪ **Tratamento da sífilis e do cancro mole**

Como o diagnóstico laboratorial imediato não é conclusivo e nem sempre está disponível, recomenda-se o tratamento para as causas mais frequentes de úlcera genital: a sífilis primária e o CM (Capítulo 41).

## ▪ **Lesões com mais de 4 semanas?**

Se a lesão ou lesões tiverem mais de 4 semanas, é possível que esteja ocorrendo um quadro crônico compatível com donovanose ou outras doenças, como neoplasias.

## ▪ **Biopsia e tratamento para donovanose**

Deve-se encaminhar o paciente ou, se houver condições, realizar biopsia para investigar outras doenças, como donovanose e neoplasias. Ao mesmo tempo, deve-se tratar para sífilis e CM (ver anteriormente) e iniciar tratamento para donovanose.

## ▪ **Aconselhamento, oferta de anti-HIV e VDRL, destaque à adesão ao tratamento, notificação e convocação de parceiros e definição da data de retorno**

Nesse quadro de ação, é preciso:

- considerar com o paciente a possibilidade de associação de mais de uma DST, o que é muito frequente. Deve-se explicar sobre a importância de se realizar sorologia para sífilis e hepatite e vacinar para hepatite B
- considerar a associação entre as DST e a infecção pelo HIV. Deve-se fazer o aconselhamento pré-teste e oferecer a realização de sorologia anti-HIV.

São orientações mínimas para o paciente:

- concluir o tratamento mesmo se os sintomas ou sinais tiverem desaparecido
- interromper as relações sexuais até a conclusão do tratamento e o desaparecimento dos sintomas
- após a cura, usar preservativo em todas as relações sexuais
- oferecer preservativos ao paciente, orientando sobre as técnicas de uso

- recomendar o retorno aos serviços de saúde se voltar a ter problemas genitais
- encorajar o paciente a comunicar a todos os seus parceiros sexuais dos últimos 3 meses, para que possam ser atendidos e tratados. Fornecer ao paciente cartões de convocação para parceiros devidamente preenchidos. Essa atividade é fundamental para interromper a cadeia de transmissão e evitar reinfecção
- notificar o caso no formulário apropriado
- agendar retorno para controle de cura e conhecimento de resultados de exames laboratoriais. Alertar o paciente para a longa duração do tratamento para donovanose e solicitar retornos semanais para avaliação da evolução clínica. Não havendo melhora do quadro, e de posse do diagnóstico histopatológico, deve-se encaminhar o paciente para o tratamento adequado.

## ■ **Anamnese e exame físico**

Esse quadro de ação indica que é necessário fazer a anamnese e examinar o paciente para determinar se ele tem corrimento uretral ou outro sinal de DST. Ao exame físico, com o prepúcio retraído, deve-se verificar se o corrimento provém realmente do meato uretral. Se não houver o corrimento, é preciso solicitar ao paciente que ordenhe a uretra, comprimindo o pênis da base à glândula. Se, mesmo assim, não se observar o corrimento, sendo a história consistente, mantenha a conduta. A síndrome de corrimento uretral masculino tornou-se de notificação compulsória a partir de 2010.

## ■ **Bacterioscopia disponível no momento da consulta?**

Esse quadro de decisão indica a possibilidade de fazer a bacterioscopia durante a consulta, o que poderia auxiliar na decisão sobre os procedimentos a serem seguidos.

## ■ **Diplococos Gram-positivos intracelulares presentes?**

Esse quadro de decisão indica que, se houver exame bacterioscópico disponível durante a consulta, deve-se questionar o paciente sobre a utilização prévia de antibióticos ou sobre uma eventual micção imediatamente anterior à coleta do material, o que poderia comprometer sua qualidade; se nenhuma dessas possibilidades ocorreu, e estando presentes diplococos Gram-negativos intracelulares, faz-se o diagnóstico de gonorreia, não se podendo, porém, descartar a possibilidade de coinfeção pela clamídia, cujo diagnóstico laboratorial exige técnicas demoradas e raramente disponíveis. Recomenda-se, sempre, o tratamento concomitante para as duas infecções.

## ■ **Tratamento da clamídia e da gonorreia**

Tratamento concomitante (neste capítulo).

## ■ **Tratamento só da clamídia**

Esse quadro de ação indica que se estiverem ausentes os diplococos intracelulares, deve-se



tratar o paciente apenas para clamídia (ver neste capítulo).

## ■ **Aconselhamento, oferta de anti-HIV e VDRL, destaque à adesão ao tratamento, notificação e convocação de parceiros e definição da data de retorno**

No retorno, em caso de persistência ou recidiva do corrimento, deve-se tratar com eritromicina (estearato) 500 mg VO, 6/6 h, por 7 dias, mais metronidazol 2 g VO, dose única.

Nesse quadro de ação, é preciso:

- considerar com o paciente a possibilidade de associação de mais de uma DST, o que é muito frequente. Deve-se explicar sobre a importância de se realizar sorologia para sífilis e hepatite e vacinar para hepatite B
- considerar a associação entre as DST e a infecção pelo HIV. Deve-se fazer o aconselhamento pré-teste e oferecer a realização de sorologia anti-HIV.

São orientações mínimas para o paciente:

- concluir o tratamento mesmo se os sintomas ou sinais tiverem desaparecido
- interromper as relações sexuais até a conclusão do tratamento e o desaparecimento dos sintomas
- após a cura, usar preservativo em todas as relações sexuais
- oferecer preservativos ao paciente, orientando sobre as técnicas de uso
- recomendar o retorno aos serviços de saúde se voltar a ter problemas genitais
- encorajar o paciente a comunicar a todos os seus parceiros sexuais dos últimos 3 meses, para que possam ser atendidos e tratados. Fornecer ao paciente cartões de convocação para parceiros devidamente preenchidos. Essa atividade é fundamental para interromper a cadeia de transmissão e evitar reinfecção
- notificar o caso no formulário apropriado
- marcar o retorno para conhecimento dos resultados dos exames laboratoriais e para o controle de cura.

## ▶ **Violência sexual e doenças sexualmente transmissíveis**

*Ana Carolina Amaral e David R. Azulay*

A violência representa hoje uma das principais causas de morbimortalidade, especialmente na população jovem. Enquanto os homicídios em sua maioria ocorrem no espaço público e atingem particularmente os homens, a violência sexual afeta especialmente as mulheres e costuma ocorrer no espaço doméstico, produzindo sequelas físicas e também psicológicas.

Do ponto de vista jurídico, o estupro é crime previsto no artigo 213 do Código Penal Brasileiro,

e é definido pelo ato de constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, a ter conjunção carnal ou a praticar ou permitir que com ele se pratique outro ato libidinoso. Esta nova definição, decretada em 2009, tornou desnecessária a definição do crime de “atentado violento ao pudor”, que passou a ser englobado pelo crime de estupro, e incluiu tanto os atos praticados tanto contra o homem quanto contra a mulher.

Pela lei, a instauração de inquérito normalmente ocorre mediante requerimento da vítima ou do seu representante legal à autoridade policial, que, além de orientar, também deve encaminhar a vítima para realização do exame médico-legal.

O combate ao abuso sexual exige efetiva integração de diferentes setores, como saúde, segurança pública, justiça e trabalho.

Alguns aspectos devem ser considerados na avaliação dos riscos de contrair alguma DST, em especial HIV, ou de uma eventual gravidez: é conhecida a condição físico-sorológica do agressor? Mais de um agressor? Frequência das agressões? O tipo de exposição sexual (vaginal, anal ou oral); presença de lacerações; local da ejaculação; carga viral da ejaculação; presença de lesões prévias na genitália da vítima ou do agressor. A mulher fazia uso de método anticonceptivo? Em qual período do ciclo menstrual se encontrava?

Crianças tendem a apresentar maior risco de aquisição de DST porque, em geral, são molestadas numerosas vezes. Nesses casos, o agressor é frequentemente do ambiente familiar, ficando mais fácil sua avaliação físico-sorológica.

Das sobreviventes de violência sexual, 25 a 50% tornam-se infectadas por uma DST. É de fundamental importância que as medidas profiláticas sejam iniciadas em até 72 h após a agressão.

O trauma emocional da violência sexual resulta da violência em si, assim como do medo de ter adquirido uma DST, ou de uma eventual gravidez. Todos os vitimados precisam, em maior ou menor grau, de apoio psicoterápico para minimizar as sequelas do trauma, ainda que este possa ser irreparável, assim como para um retorno, o mais breve possível, do próprio ritmo sexual, se for o caso.

## ■ **Cuidados profiláticos**

Durante o aconselhamento, as pacientes devem ser informadas sobre os efeitos físicos e psicológicos do abuso sexual e da necessidade de:

- profilaxia da gravidez
- início da antibioticoprofilaxia para DST
- coleta imediata de sangue para sorologia para sífilis e HIV, hepatites B e C (para conhecimento do estado sorológico, no momento do atendimento, e posterior comparação)
- agendamento do retorno para acompanhamento médico- psicológico e, respeitada a cronologia, realização de sorologia para sífilis (após 30 dias) e HIV (após no mínimo 3 meses)
- vacina para hepatite B

■ profilaxia do HIV.

## **Profilaxia da hepatite B**

Indivíduos imunizados com esquema completo contra hepatite B não necessitam de profilaxia após violência sexual. Indivíduos não imunizados, ou com esquema vacinal incompleto, devem receber uma dose da vacina, e, se necessário, completar o esquema posteriormente.

O uso de gamaglobulina hiperimune (HBIG) é indicado quando o agressor sabidamente tem hepatite B. Na prática, como é difícil a comprovação de tal fato, recomenda-se o uso de HBIG em todas as vítimas não imunizadas ou com esquema vacinal incompleto. A dose deve ser de 0,06 mL/kg IM em local diferente da vacina. Se o total ultrapassar 5 mL, deve-se dividir a aplicação em duas áreas corporais diferentes (Quadro 43.9).

<b>Quadro 43.9</b>	<b>Imunoprofilaxia da hepatite B.</b>	
<b>Vacina anti-hepatite B</b>	<b>Imunoglobulina humana anti-hepatite B</b>	
Aplicar IM no deltoide em 0, 1 e 6 meses após a violência sexual Imunização ativa	0,06 mL/kg	Aplicar IM no glúteo em dose única Imunização passiva

A profilaxia pode ser realizada até, no máximo, 14 dias após a violência sexual, embora se recomende o uso nas primeiras 48 h.

Não devem receber imunoprofilaxia para hepatite B casos de violência sexual nos quais o indivíduo apresenta exposição crônica e repetida ao mesmo agressor, situação frequente em casos de violência sexual intrafamiliar. Também não devem receber a imunoprofilaxia os indivíduos cujo agressor seja sabidamente vacinado ou quando ocorrer uso de preservativo masculino ou feminino, durante o crime sexual.

Não existem alternativas de profilaxia para hepatite C.

## **Profilaxia da gravidez indesejada**

A chance de uma mulher engravidar por ter sofrido violência sexual, varia entre 0,5 e 5%, considerando-se a aleatoriedade da violência em relação ao período do ciclo menstrual, bem como se a violência foi um caso isolado ou se é continuada.

Como primeira escolha de método anticoncepcional de emergência, indica-se o uso exclusivo de um progestágeno, o levonorgestrel, na dose total de 1,5 mg. Nas apresentações comerciais contendo dois comprimidos, cada um com 0,75 mg de levonorgestrel, recomenda-se o uso de dois comprimidos, via oral, em dose única. Nas apresentações com um comprimido de 1,5 mg de levonorgestrel, recomenda-se o uso de um comprimido, por via oral, em dose única. A anticoncepção de emergência deve ser feita o mais rápido possível, dentro do limite de 5 dias da violência sexual. A segunda opção como método de emergência é método de Yuzpe, que utiliza

anticoncepcionais hormonais orais combinados de uso rotineiro em planejamento familiar. O método de Yuzpe consiste na administração de um estrogênio associado a um progestágeno sintético até 5 dias após a violência. A associação mais estudada, recomendada pela OMS, é a que contém dose total de 0,2 mg de etinil-estradiol e de 1 mg de levonorgestrel, dividida em duas doses iguais, em intervalo de 12 h. Existem no mercado apresentações com 0,05 mg de etinil-estradiol e 0,25 mg de levonorgestrel por comprimido. Nesse caso, utilizam-se dois comprimidos, via oral, a cada 12 h, em um total de 4 comprimidos. Nas apresentações comerciais com 0,03 mg de etinil-estradiol e 0,15 mg de levonorgestrel por comprimido, devem ser administrados quatro comprimidos, por via oral, a cada 12 h, em um total de oito comprimidos (Quadro 43.10).

Em caso de gravidez indesejada resultante de estupro, o abortamento é previsto em Lei e pode ser feito pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

## **Profilaxia da infecção por HIV**

A quimioprofilaxia antirretroviral está recomendada em todos os casos de penetração vaginal e/ou anal nas primeiras 72 h após a violência, inclusive se o *status* sorológico do agressor for desconhecido.

Em situações de exposição envolvendo sexo oral exclusivo, mesmo com ejaculação dentro da cavidade oral, a transmissão do HIV é rara e como não existem evidências definitivas para assegurar a indicação profilática dos antirretrovirais nestes casos, a relação risco-benefício deve ser considerada, observando-se lesões na cavidade oral e o conhecimento da sorologia do agressor.

Geralmente não está indicada profilaxia para o HIV no caso de violência sexual em que a mulher, a criança ou a adolescente apresente exposição crônica e repetida ao mesmo agressor em decorrência da possibilidade de a contaminação já ter ocorrido no passado.

A quimioprofilaxia não está indicada nos casos de uso de preservativo durante o ato sexual. O Quadro 43.11 resume os critérios para profilaxia pós-exposição sexual ao HIV.

Quadro 43.11	Critérios para recomendação de profilaxia pós-exposição sexual ao HIV.		
Recomendada	Individualizar decisão	Não recomendada	
Violência sexual com penetração vaginal e/ou anal desprotegida com ejaculação sofrida há menos de 72 h	Penetração oral com ejaculação	Penetração oral sem ejaculação Uso de preservativo durante toda a agressão Agressor sabidamente HIV-negativo Violência sofrida há mais de 72 h Abuso crônico pelo mesmo agressor	

## Esquemas de administração

A profilaxia do HIV deve ser iniciada até, no máximo, 72 h da violência sexual; após esse período, não existem evidências de benefício.

A profilaxia antiretroviral deve ser considerada uma emergência e iniciada imediatamente após a violência, ainda nas primeiras 24 h. O esquema deve ser mantido sem interrupção por 4 semanas consecutivas.

O esquema de primeira escolha deve combinar três antirretrovirais, por sua maior potência na redução da carga viral plasmática, sendo composto por dois inibidores nucleosídios da transcriptase reversa (ITRN), combinados com um inibidor da protease (IP) adicionado de ritonavir (r) como adjuvante farmacológico (*booster*).

### Profilaxia para mulheres adultas e adolescentes

O esquema de primeira escolha deve combinar dois ITRN, como a zidovudina (AZT) associada a lamivudina (3TC) e a um inibidor da protease adicionado de ritonavir (IP/r) coformulado, como o lopinavir/ritonavir (LPV/r).

O esquema de primeira escolha deve ser composto por AZT + 3TC + LPV/r (Quadros 43.12 e 43.13).

Quadro 43.12	Medicamentos e combinações preferenciais e alternativas.	
1ª escolha	2ª escolha	
Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC)	Tenofovir + lamivudina (3TC)	
Lopinavir/retonavir (LPV/r)	Tenofovir	

Quadro 43.13	Profilaxia para mulheres adultas e adolescentes.		
1ª escolha	Apresentação	Via de administração	Posologia
Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3tc)	300 mg/150 mg	VO	1 comprimido a cada 12 h (café e jantar)
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	200 mg/50 mg	VO	2 comprimidos a cada 12 h (café e jantar)

VO = via oral.

Nos casos de intolerância ao AZT, a estavudina é o mais indicado para substituí-lo, sempre combinada com a lamivudina.

### Profilaxia das DST não virais

Doenças como sífilis, gonorreia, infecção por clamídia, tricomoníase e CM podem ser prevenidas com o uso das medicações corretas. A vaginose bacteriana pode estar presente no

momento do exame inicial, mas atualmente não é considerada uma DST.

Algumas DST virais como as infecções por herpes simples e HPV ainda não apresentam profilaxias para situações de violência.

Os esquemas profiláticos das DST não virais são apresentados nos Quadros 43.14 a 43.16.

<b>Quadro 43.14</b>	Profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis não virais em adultos e adolescentes com mais de 45 kg.	
Profilaxia da sífilis	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI IM dose única (aplicar 1,2 milhão UI em cada nádega)	+
Profilaxia da gonorreia	Ciprofloxacino/ofloxacino 500/400 mg VO dose única	+
Profilaxia da clamídia e do cancro mole	Azitromicina 1 g VO dose única	+ ou –
Profilaxia da tricomoníase	Metronidazol 2 g VO dose única	

IM = via intramuscular; VO = via oral.

<b>Quadro 43.15</b>	Profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis não virais em gestantes, crianças e adolescentes (< 45 kg).		
<b>Penicilina G benzatina</b>	<b>IM</b>	<b>Dose única</b>	
Gestantes, crianças e adolescentes	2,4 milhões UI 50 mil UI/kg +	1,2 milhão em cada nádega dose máxima: 2,4 milhões UI	
<b>Ceftriaxona</b>	<b>IM</b>	<b>Dose única</b>	
Gestantes, crianças e adolescentes	+	250 mg 125 mg	
<b>Azitromicina</b>	<b>VO</b>	<b>Dose única</b>	
Gestantes, crianças e adolescentes	20 mg/kg + ou –	1 g Dose máxima: 1 g	
<b>Metronidazol</b>	<b>VO</b>	–	
Gestantes, crianças e adolescentes	250 mg 15 mg/kg/dia	3 vezes/dia durante 7 dias 8/8 h por 7 dias, máximo 2 g	

IM = via intramuscular; VO – via oral.

<b>Quadro 43.16</b>	Alternativas para a profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis.		
<b>Profilaxia</b>	<b>Gestantes</b>	<b>Crianças e adolescentes</b>	<b>Adultos</b>
Penicilina benzatina (sífilis)	Estearato de eritromicina 500 mg VO 6/6 h por 15 dias	Estearato de eritromicina 50 mg/kg/dia VO 6/6 h por 15 dias	Estearato de eritromicina 500 mg VO 6/6 h por 15 dias
Ofloxacino (gonorreia)	Ceftriaxona 250 mg IM dose única	Ceftriaxona 250 mg IM dose única	Ceftriaxona 250 mg IM dose única; tianfenicol 2,5 G VO dose única

Azitromicina (clamídia)	Estearato de eritromicina 500 mg VO 6/6 h por 7 dias	Estearato de eritromicina 50 mg/kg/dia VO 6/6 h por 10 a 14 dias	Amoxicilina 500 mg VO 8/8 h por 7 dias
Azitromicina (cancro mole)	Ceftriaxona 250 mg IM dose única ou estearato de eritromicina 500 mg VO 6/6 h por 7 dias	Ceftriaxona 125 mg IM dose única	Ceftriaxona 125 mg IM dose única
Metronidazol (tricomoníase)	Secnidazol ou tinidazol 2,0 g VO dose única	Secnidazol 10 mg/kg VO dose única	Secnidazol ou tinidazol 2,0 g VO dose única

IM = via intramuscular; VO = via oral.

## ► Bibliografia

### Doenças sexualmente transmissíveis

- Brasil. Ministério da Saúde. GM. Portaria N0104, de 25 de janeiro de 2011. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/nive/pdf/MS2011\\_DNC\\_Port\\_104\\_2501.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/nive/pdf/MS2011_DNC_Port_104_2501.pdf). Acessado em 23/03/2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV – 2008. Suplemento III. Tratamento e Prevenção – Brasília – DF – Outubro 2010. 208 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- Gomez MP, Kimball AM, Orlander H, Bain RM, Fisher LD, Holmes KK. Epidemic crack cocaine use linked with epidemics of genital ulcer disease and heterosexual HIV infection in the Bahamas: evidence of impact of prevention and control measures. *Sex Transm Dis*. 2002 May;29(5):259-64.
- Miranda AE, Figueredo NC, Pinto VM, Page K, Talhari S. Fatores de risco para sífilis, em mulheres jovens, atendidas pelo programa de saúde da família em Vitória (ES), Brasil. *An Bras Dermatol*. 2012 Jan-Fev;87(1):76-83.
- Pettifor A, Walsh J, Wilkins V, Raghunathan P. How Effective is Syndromic Management of STDs? A Review of Current Studies. *Sex Transm Dis*. 2000 Aug;27(7):371-85.
- Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 1992 Mar-Apr;19(2):61-77.

### Cancro mole

- Afomina G, Leduc I, Nepluev I *et al*. Immunization with the *Haemophilus ducreyi* hemoglobin receptor HgbA protects against infection in the swine model of chancroid. *Infect Immun*. 2006 Apr;74(4):2224-32.
- Belda Jr W, Di Chiacchio NG, Di Chiacchio N, Romiti R, Criado PR, Velho PE. A comparative study of single-dose treatment of chancroid using thiamphenicol versus azithromycin. *Braz J Infect Dis*. 2009 Jun;13(3):218-20.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde. 2005. 4.ed.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR – Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59 (RR-12).

- Farhi D, Wendling J, Molinari E, Raynal J, Carcelain G, Morand P, Avril MF, Francès C, Rozenberg F, Pelisse M, Dupin N. Non-Sexually Related Acute Genital Ulcers in 13 Pubertal Girls A Clinical and Microbiological Study. *Arch Dermatol*. 2009 Jan;145(1):38-45.
- Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Mayans MV. 2010 European guideline for the management of chancroid. Disponível em: [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro\\_Guideline\\_Chancroidrev\\_2010.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chancroidrev_2010.pdf)
- Leduc I, Fusco WG, Choudhary N *et al*. Passive immunization with a polyclonal antiserum to the hemoglobin receptor of *Haemophilus ducreyi* confers protection against a homologous challenge in the experimental swine model of chancroid. *Infect Immun*. 2011 Aug;79(8):3168-77.
- Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Infect*. 2003 Feb;79(1):68-71.
- Lewis DA. Diagnostic tests for chancroid. *Sex Transm Infect*. 2000 Apr;76(2):137-41.
- Mbwana J, Bölin I, Lyamuya E, Mhalu F, Lagergård T. Molecular characterization of *Haemophilus ducreyi* isolates from different geographical locations. *J Clin Microbiol*. 2006 Jan;44(1):132-7.
- Mohammed TT, Olumide YM. Chancroid and human immunodeficiency virus infection – a review. *Int J Dermatol*. 2008 Jan;47(1):1-8.
- Passos MRL, Nahn Jr EP, Almeida Filho GL. Cancro Mole. In: Passos MRL. DST 5. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 5<sup>+</sup> ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
- Passos MRL, Nahn Jr EP. Cancro Mole. In: Tavares W, Marinho LAC. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 3<sup>+</sup> ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2012.
- Steen R. Eradicating chancroid. *Bull World Health Organ*. 2001;79(9):818-26. Epub 2001 Oct 23.

## Linfogranuloma venéreo

- Arnold CA, Limketkai BN, Illei PB, Montgomery E, Voltaggio L. Syphilitic and lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis: clues to a frequently mis-sed diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jan;37(1):38-46.
- Bauwens JE, Orlander H, Gomez MP *et al*. Epidemic Lymphogranuloma venereum during epidemics of crack cocaine use and HIV infection in the Bahamas. *Sex Transm Dis*. 2002 May;29(5):253-9.
- Christerson L, de Vries HJ, de Barbeyrac B *et al*. Typing of lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* strains. *Emerg Infect Dis*. 2010 Nov;16(11):1777-9.
- Criado PR, Belda Jr W. Linfogranuloma venéreo. In: Belda Jr W, Chiacchio N, Criado PR (Ed). *Tratado de Dermatologia*. São Paulo: Editora Atheneu; 2010.
- Halioua B, Bohbot JM, Monfort L *et al*. Ano-rectal lymphogranuloma venereum: 22 cases reported in a sexually transmitted infections center in Paris. *Eur J Dermatol*. 2006 Mar-Apr;16(2):177-80.
- Lupi O, Neves RG. In: Passos MRL. DST 5. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 5<sup>+</sup> ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
- Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect*. 2002 Apr;78(2):90-2.
- McLean CA, Stoner BP, Workowski KA. Treatment of lymphogranuloma venereum. *Clin Infect Dis*. 2007 Apr 1;44 Suppl 3:S147-52
- Morré SA, Spaargaren J, Fennema JSA, de Vries HJC, Coutinho RA, Peña AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis*. 2005 Aug;11(8):1311-2.
- Spaargaren J, Fennema HSA, Morré SA, de Vries HJC, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia*



*trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis.* 2005 Jul;11(7):1090-2.

Ward H, Martin I, Macdonald N *et al.* Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44(1):26-32.

White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Feb;22(1):57-66.

Zampese MS, Benvenuto-Andrade C, Cunha Vanessa. Doenças Sexualmente Transmissíveis e Treponematoses Não-sexuais. In: Ramos-e-Silva M, Castro MCR. *Fundamentos de Dermatologia.* Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2009.

## Donovanose

Azulay RD, Azulay DR. Doenças sexualmente transmissíveis de localização vulvar. *An Acad Nac Med.* 1993 Abr-Jun;153(2):96-9.

Belda W Jr, Velho PE, Arnone M, Romitti R. Donovanosis treated with thiamphenicol. *Braz J Infect Dis.* 2007 Aug;11(4):388-9.

Carter JS, Bowden FJ, Bastian I, Myers GM, Sriprakash KS, Kemp DJ. Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1999 Oct;49 Pt 4:1695-700.

Filho AC, Rabelo PC, Martinelli T, Faria C, Rezende RB. Úlcera genital, nem sempre uma clássica DST: relato de um caso de tuberculose vulvar. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 2006;18(1): 85-8.

Galarza C. Donovanosis. *Dermatol Peru.* 2000;10(1):35-8.

Guidelines for the management of sexually transmitted infections. World Health Organization 2003. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/sti/en/stiguuidelines2003.pdf>

Jardim ML. Donovanose. Proposta de classificação clínica. *An Bras Dermatol.* 1987 Mai-Jun; 62(3): 169-72.

Jardim ML, Melo ZO. Tratamento da donovanose com o tianfenicol. *An Bras Dermatol.* 1990 Mar-Abr;65(2):93-4.

Kaliaperumal K. Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. *Dermatol Ther.* 2008 May-Jun;21(3):196-204.

Nadal SR, Framil VMS. Diagnóstico das úlceras ano-retais sexualmente transmissíveis. *Rev Bras Coloproct.* 2005 Out-Dec; 25(4):370-3.

O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect.* 2002 Dec;78(6):452-7.

Passos MRL, Nahn Jr EP, Arze WNC. Donovanose. In: Focaccia R, Diament D, Ferreira MS, Siciliano RF. *Tratado de Infectologia.* 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.

Velho PE, Souza EM, Belda Junior W. Donovanosis. *Braz J Infect Dis.* 2008 Dec;12(6):521-5.

## Gonorreia

Bala M, Sood S. Cephalosporin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Infect Dis.* 2010 Sep;2(3):284-90.

Barbosa MJ, Moherdau F, Pinto VM, Ribeiro D, Cleuton M, Miranda AE. Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection in men attending STD clinics in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Sep-Oct;43(5):500-3.

Barreto NA, Sant'anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimarães RC, Duarte IM, Asensi MD. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 2004;16(3):32-42.

- Belda Jr. W, Fagundes LJ, Siqueira LFG. *Neisseria gonorrhoeae*: resistência cromossômica à tetraciclina em São Paulo, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005 Jan-Fev;80(1):37-40.
- Bignell C, Fitzgerald M; Guideline Development Group; British Association for Sexual Health and HIV UK. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011 Oct;22(10):541-7.
- Bignell C, Garley J. Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect*. 2010 Nov;86(6):422-6.
- Bignell C; IUSTI/WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2009 Jul;20(7):453-7.
- Duarte G, Cosentino LA, Gupta P, Mietzner TAE, Landers DV. Aumento da replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 induzida por *Neisseria gonorrhoeae* na presença de leucócitos polimorfonucleares. *DST – J Bras Doenças Sex Transm*. 2003;15(3):5-9.
- Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* – Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO\\_RHR\\_11.14\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.14_eng.pdf)
- Ferreira WA, Vasconcelos WS, Silva MFP, Gomes JS, Ferreira CM, Benzaken AS, Silva MIS. Resistência da *Neisseria gonorrhoeae* a antimicrobianos em Manaus: período 2005-2006. *DST – J Bras Doenças Sex Transm*. 2007;19(2):65-9.
- Heymans R, Schouls LM, van der Heide HG, van der Loeff MF, Bruisten SM. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol*. 2011 Jan;49(1):354-63.
- O’Neil D, Doseeva V, Rothmann T, Wolff J, Nazarenko I. Evaluation of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* detection in urine, endocervical, and vaginal specimens by a multiplexed isothermal thermophilic helicase-dependent amplification (tHDA) assay. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4121-5.
- Passos MRL, Nahn Jr EP, Giraldo PC, Souza PGC. Gonorreia. In: Focaccia R, Diamant D, Ferreira MS, Siciliano RF. *Tratado de Infectologia*. 4<sup>+</sup> ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
- Penna GO, Hajjar LA, Braz TM. Gonorreia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 Sep-Oct;33(5):451-64.
- Uehara AA, Amorin EL, Ferreira Mde F *et al*. Molecular characterization of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Brazil. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4208-12.
- Wong W, Huang C, Li L, Chiang C, Chen B, Li S. Molecular epidemiological identification of *Neisseria gonorrhoeae* clonal clusters with distinct susceptibility profiles associated with specific groups at high risk of contracting human immunodeficiency virus and syphilis. *J Clin Microb*. 2008 Dec;46(12):3931-4.

## Uretrites não gonocócicas

- Avelar GS, Bertão SAS, Pádua RAF, Cardoso RF, Siqueira VLD. *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma* sp. em amostras do trato genitourinário e sua relação com sintomas de infecção genital. *RBAC*. 2007;39(4):295-8.
- Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR *et al*. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis*. 2006 Feb 1;193(3):336-45.
- Costa MC, Bornhausen-Demarch E, Azulay DR, Périssé ARS, Dias MFRG, Ney JAC. Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades. *An Bras Dermatol*. 2010 Nov-Dez;85(6):767-85.
- Hartmann M. Genital mycoplasmas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Apr;7(4):371-7.
- O’Farrell N, Morison L, Moodley P *et al*. Genital ulcers and concomitant complaints in men attending a sexually transmitted infections clinic: implications for sexually transmitted infections management. *Sex Transm Dis*.

2008 Jun;35(6):545-9.

Oliveira LM, Aguilar N, Mata O, Nery JAC, Lourenço MC. Corrimento uretral: avaliação epidemiológica-clínica-laboratorial. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007;35(4):174-7.

Shahmanesh M, Moi H, Lassau F, Janier M; IUSTI/WHO. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2009 Jul;20(7):458-64.

\**Cunnus* (latim) significa vulva. Cunilíngua é uma prática de sexo oral que consiste na estimulação da genitália feminina com a língua e a boca, principalmente o clitóris e o introito da vagina.

## Micoses Superficiais

*Regina Casz Schechtman, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

As micoses superficiais são doenças provocadas por fungos ou cogumelos que se localizam preferencialmente na epiderme e/ou em seus anexos, podendo, entretanto, eventualmente, invadir a derme e, em raríssimos casos, até mesmo órgãos internos. O contágio inter-humano é frequente. São classificadas em quatro grupamentos: *ceratofitoses*, *dermatofitoses*, *dermatomicoses* e *candidíases*. Estas últimas, embora sejam consideradas oportunistas, serão estudadas neste capítulo, visto que, em pacientes imunocompetentes, se comportam como micose superficial.

### ► **Ceratofitoses**

#### ■ **Conceito**

São micoses essencialmente superficiais, cujos cogumelos localizam-se na queratina da epiderme e dos pelos, normalmente sem provocar fenômenos de hipersensibilidade; por isso, são reconhecidas por alguns autores como protótipos das micoses superficiais. Do grupo, apenas a *Malassezia* é saprófita.

#### ■ **Pitiríase versicolor**

#### ***Epidemiologia***

A pitiríase versicolor (PV) é uma doença de distribuição universal; acomete todas as raças, sem predileção por sexo, com maior prevalência na idade adulta. Essa preferência relaciona-se com uma maior atividade hormonal a partir da adolescência e, conseqüentemente, da maior oleosidade da pele. É mais prevalente nos climas quentes e úmidos.

## Etiologia

É causada por fungos do gênero *Malassezia*. *Pityrosporum ovale* e *Pityrosporum orbiculare* são antigas denominações dessa levedura. A classificação taxonômica atual engloba nove espécies: *dermatis*, *equi*, *furfur*, *globosa*, *obtusa*, *pachydermatis*, *restricta*, *slooffiae* e *sympodialis*. A espécie *pachydermatis* é a única que não requer lipídio para crescimento em meio de cultura. A diferenciação entre as espécies pode ser feita por morfologia e requerimentos nutricionais na cultura, aspectos ultraestruturais e reação em cadeia da polimerase (PCR). A cultura das lesões de PV revela uma maior frequência das espécies *globosa* e *sympodialis* em relação a *furfur*. Para a comunidade médica, entretanto, a *M. furfur* continua sendo considerada o agente etiológico da PV.

*M. furfur* é uma levedura saprófita e lipofílica, encontrada com elevada frequência no couro cabeludo e em regiões de pele glabra ricas em glândulas sebáceas. Apesar de não desencadear manifestações clínicas, esta levedura comporta-se como um oportunista e fator agravante em muitos casos de dermatite seborreica. A incidência baixa de PV entre casais (7,5%) parece demonstrar a necessidade de predisposição individual. Recorrências são frequentes.

## Clínica

As lesões são inicialmente arredondadas, pois surgem a partir da estrutura pilosebácea (em função da lipofilia do agente); no entanto, podem confluir, tornando difícil, por vezes, diferenciar a pele sadia da pele acometida. Em geral, as lesões são hipocrômicas descamativas, mas podem ser hiperocrômicas ou eritematosas, daí o nome versicolor. Alguns pacientes referem prurido, sobretudo após exposição solar, quando então são eritematosas (Figuras 44.1 a 44.4).



Figura 44.1 P. versicolor – manchas hipocrômicas arredondadas e descamativas, por vezes confluentes na localização habitual.



Figura 44.2 P. versicolor – manchas hipocrômicas, descamativas e arredondadas. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)



Figura 44.3 P. versicolor – manchas hipercrômicas arredondadas, por vezes confluentes.



Figura 44.4 *P. versicolor* – manchas hipercrômicas, descamativas e arredondadas. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

Sendo a *M. furfur* uma levedura essencialmente lipofílica, a localização mais frequente da PV é em áreas de maior concentração de glândulas sebáceas, ou seja, na metade superior do tronco e dos braços. Entretanto, pode ocorrer na face, no abdome, nas nádegas e até mesmo nos membros inferiores. Esticando-se distalmente a pele (*sinal de Zireli* ou do *estiramento*) ou atritando-a com a cureta, ou mesmo unha (*sinal da unha* ou de *Besnier*), aparecem escamas furfuráceas. Caso o paciente esteja suado, tenha a pele oleosa ou tomado banho, torna-se bem mais difícil perceber a descamação.

Diversos trabalhos investigam a variação da tonalidade das lesões que podem estar presentes no hospedeiro parasitado. Quanto às lesões hipercrômicas, os estudos indicam aumento do tamanho, alterações da distribuição e incremento na multiplicação dos melanossomos na epiderme. Quanto à hipocromia das lesões, já foi constatado que a levedura produz ácidos dicarboxílicos que inibem a reação dopa-tirosinase, que, por sua vez, diminui a produção de melanina. O eritema seria decorrente da intensidade do processo inflamatório que o fungo é capaz de desencadear.

As recidivas ocorrem mais frequentemente em pacientes com peles oleosas ou que fazem uso contínuo de produtos oleosos e também em pacientes que apresentam lesões predominantemente infundibulares ou foliculares, em que a presença do fungo encontra-se mais profunda, o que dificulta a ação dos antifúngicos tópicos e sistêmicos. Nesses casos, ainda é difícil caracterizar uma predisposição individual decorrente de deficiência imunológica específica.

### **Foliculite pitiroscópica/foliculite por *Malassezia***

Essa entidade não é tão incomum quanto se acreditava anteriormente. Sua distribuição é

universal e acomete mais frequentemente mulheres entre 25 e 35 anos, e pode desencadear prurido moderado a intenso. É mais prevalente em países de clima quente e úmido. Apresenta caráter crônico e, por vezes, ocorre com maior frequência em pacientes com diabetes melito, e após tratamentos prolongados com antibióticos ou corticoides. Manifesta-se por pápulas foliculares e pústulas no pescoço, no tronco e nos membros inferiores. Poucas vezes afeta a face. Acomete preferencialmente doentes acamados, tendo localização preferencial nas áreas de maior atrito, em que ocorre oclusão do folículo piloso. Quando em pacientes com AIDS, as lesões podem ser disseminadas e acompanham-se de febre alta.

É necessário fazer o diagnóstico diferencial com foliculite por *Demodex* spp., foliculite bacteriana e acne medicamentosa. Em pacientes imunossuprimidos, deve-se pensar também em candidíase disseminada e papulopustulose dos usuários de heroína. O tratamento da foliculite por *Malassezia* se faz preferencialmente com antifúngicos sistêmicos. É mais prolongado do que o da PV e apresenta maior chance de recidivas. Existem alguns relatos do uso de isotretinoína em casos refratários.

### **Malasseziose**

É o termo empregado à doença sistêmica causada por leveduras do gênero *Malassezia*. São raramente causas de fungemia e septicemia, tanto em imunodeprimidos quanto em crianças de baixo peso. A introdução do fungo ocorre por meio de cateteres empregados na alimentação lipídica parenteral. Febre é o sintoma mais comum e coração e pulmões são os órgãos mais acometidos.

A *Malassezia furfur* pode, excepcionalmente, colonizar e obstruir o saco lacrimal. Ver Capítulo 66, item *Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud*, e Capítulo 15, item *Dermatite seborreica*.

### **Diagnóstico**

É confirmado pelo exame direto. A coleta pode ser feita com fita gomada (método de Porto, 1953) ou por raspagem. Caracteristicamente, são observados hifas curtas, curvas e largas e elementos leveduriformes arredondados (blastocónídios) agrupados em forma de cacho de uva ou apresentando aspecto de “espaguete com almôndegas” ao microscópio óptico. A cultura é pouco usada com finalidade diagnóstica, porém o cogumelo cresce bem entre 32 e 35°C, em meios com óleo de oliva. À luz de Wood, as lesões aparecem de cor amarelo-ouro (Figura 44.5).





Figura 44.5 *P. versicolor* – exame micológico direto é diagnóstico.

## ***Diagnóstico diferencial***

Eczematide, leucodermia gutata, pseudocicatrices estelares, morfeia e líquen escleroso (apresentação gutata).

## ***Tratamento***

Nas formas localizadas, o tratamento pode ser feito com sulfeto de selênio a 2,5%, propilenoglicol a 50%, cetoconazol a 2% ou outros derivados imidazólicos, como soluções hidroalcoólicas ou xampus por 10 a 20 dias. Essas soluções devem ser sempre aplicadas generosamente muito além das áreas aparentemente acometidas. Em geral, recomenda-se novo tratamento cerca de 2 meses após, a fim de evitar recidivas, que são frequentes. O sulfeto de selênio deve ser aplicado por cerca de 30 min e, depois, removido no banho; dependendo da proximidade ou do envolvimento do couro cabeludo, recomenda-se lavá-lo semanalmente por vários meses. O uso de bucha no banho é bastante eficaz, pois auxilia na remoção mecânica do fungo que está presente na camada córnea.

Nos casos extensos ou recidivantes, utiliza-se por via oral: cetoconazol 200 mg/dia durante 10 a 15 dias; itraconazol 100 mg, 2 vezes por 5 a 7 dias; ou fluconazol 300 mg por semana por 2 semanas.

Nos pacientes com recorrências frequentes, deve-se fazer profilaxia por um período de 6 meses, iniciando-se 30 dias após finalizado o tratamento. Há significativa redução das recidivas após o uso de azólicos sistêmicos. A profilaxia com preparados tópicos a cada 1 ou 2 semanas apresenta respostas variáveis e depende da adesão do paciente à prescrição médica.

## ▪ *Tinea nigra* (ceratofitose negra)

### **Etiologia**

Produzida principalmente pela *Hortaea werneckii* ou *Phaeoanellomyces werneckii* (antigamente *Exophiala werneckii*, *Phaeoanellomyces werneckii* ou *Cladosporium werneckii*), mas também pela *Stenella araguata*. Ocorre mais comumente em crianças do sexo feminino, nas zonas tropicais e subtropicais.

### **Clínica**

Clinicamente, caracteriza-se por mancha enegrecida, de pequena dimensão, com localização geralmente palmar (por isso o nome) ou, mais raramente, plantar ou bordas dos dedos; pode haver uma única lesão ou poucas que coalescem. A dermatoscopia auxilia no diagnóstico ao possibilitar a visualização de espículas finas, superficiais e pigmentadas, formando um aspecto quase reticulado que não segue as linhas naturais da região palmar (Figura 44.6).



Figura 44.6 Tinea nigra – localização típica. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial se faz com melanoma extensivo superficial e púrpura do atleta.

### **Tratamento**

O tratamento é feito com ceratolíticos e antifúngicos tópicos, com cura em poucos dias.

## ▪ Tricomiose nodosa (*pedra*)

### **Piedra negra**

Micose rara no nosso meio, caracteriza-se por pequenos nódulos pretos endurecidos, bem aderidos aos pelos (um ou mais para cada fio de cabelo) do couro cabeludo, das axilas e da região pubiana, sendo causada pela *Piedraia hortai* (Figura 44.7). É a única ceratofitose com reprodução também sexual que se dá por intermédio de ascos que contêm oito ascosporos.

## **Piedra branca**

Caracteriza-se por pequenos nódulos branco-amarelados macios e aderentes aos pelos do couro cabeludo, das axilas e da região pubiana, sendo causada pelo *Trichosporon beigelii* ou *T. cutaneum* (nomenclatura recente). Este último pode produzir lesões cutâneas eritematosas e descamativas nas vizinhanças (região pubiana, raiz das coxas) e, raramente, lesões extracutâneas em imunodeprimidos. É causa frequente de onicomicose em alguns países asiáticos, mas vários casos já foram descritos no Brasil. Foram identificadas, recentemente, seis espécies de *Trichosporon* que podem produzir infecção humana (Figura 44.7).



Figura 44.7 Tricomiose nodosa. Piedra branca e piedra negra.

## **Tratamento**

Nas tricomicoses fúngicas, antifúngicos tópicos sob forma de loções ou xampus são frequentemente utilizados no tratamento associados a agentes esfoliantes e, também, para prevenção de recidivas. Itraconazol por via oral deve ser empregado nos casos extracutâneos. Não há necessidade de cortar os cabelos.

### ▪ **Eritrasma e corinebacteriose (tricomicose) palmelina**

São estudados entre as corinebacterioses (Capítulo 39).

## ▶ **Dermatofitoses**

### ▪ **Conceito**

Embora o termo *dermatofitose* não corresponda à classificação taxonômica, ficou consagrado para designar doenças causadas por um grupo de fungos que, geralmente, em vida parasitária, vivem à custa da queratina da pele, dos pelos e das unhas. Agrupam-se sob essa denominação fungos dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, cujas características morfológicas, fisiológicas e antigênicas os relacionam entre si. Como sinonímia, há *tinea* ou *tinha*.

## ▪ Epidemiologia

Atualmente, são descritas mais de 40 espécies de dermatófitos. Destas, 30 são patogênicas para o homem. Têm distribuição universal, mas com certas peculiaridades (*T. soudanense*, na África; *T. concentricum*, na Ásia, na América Central e no Brasil); essas variações de frequência dependem de migrações. A prevalência é maior nas zonas tropical e subtropical, em regiões de clima quente e úmido. A mesma espécie pode produzir quadros clínicos bem diferentes e, inclusive, com seletividade de grupos etários; assim, o *T. tonsurans* pode produzir *tinea* do couro cabeludo na infância e dermatofitose *corporis* no adulto. A dermatofitose *capitis* (*tinea* do couro cabeludo) é quase exclusiva da criança e regride espontaneamente com a puberdade, à exceção da produzida pelo *T. schoenleinii* (*tinea favosa*), que pode persistir por toda a vida. As onicomicoses são típicas dos idosos. O *T. rubrum* é, de longe, o agente etiológico mais frequente. Portadores assintomáticos existem e tornam complexa, pelo menos parcialmente, a interpretação dos dados epidemiológicos.

## ▪ Etiopatogenia

Os dermatófitos, na sua fase assexuada, que é a do parasitismo, são constituídos por três gêneros: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*; na fase sexuada (saprofitismo no meio ambiente), já foram descritos dois gêneros: *Nannizzia* (corresponde ao *Microsporum*) e *Arthroderma* (corresponde ao *Trichophyton*).

No gênero *Microsporum*, devem ser consideradas as seguintes espécies: *M. audouinii*, com localização preferencial no couro cabeludo; *M. canis*, acometendo couro cabeludo e pele glabra; *M. ferrugineum* e o *M. gypseum*, acometendo couro cabeludo e tronco. Podem, raramente, acometer a unha, ocorrendo com maior frequência em pacientes imunodeprimidos. Há casos de onicomicoses em pacientes imunocompetentes por meio do contágio de gatos domésticos doentes.

No gênero *Trichophyton*, devem ser consideradas as seguintes espécies: *T. rubrum*, podendo produzir praticamente quase todos os quadros clínicos de dermatofitose e tendo como característica principal certa resistência aos tratamentos; *T. schoenleinii*, poupando apenas as dobras naturais, os pés e as mãos; *T. tonsurans*, poupando a área da barba e das pregas dos pés e das mãos; *T. yaoundei*, comprometendo exclusivamente o couro cabeludo. Outras espécies são: *T. soudanense*, *T. megninii* e *T. mentagrophytes*, que apresenta duas variedades: *interdigitale* (antropofílico) e *mentagrophytes* (zoofílico).

O gênero *Epidermophyton* só tem uma espécie patogênica para o homem: *E. floccosum*, com

preferência pelas dobras e pelos pés, podendo atingir também tronco e unhas, porém não acomete o couro cabeludo e a barba.

A exuberância das manifestações clínicas depende do grau de hipersensibilidade celular (linfócito T). Além do hospedeiro, esse aspecto é inerente à virulência e às espécies que, por conseguinte, têm também *habitat* natural próprio. Com relação ao *habitat*, os dermatófitos podem ser divididos em três grupos: *antropofílicos*, *zoofílicos* e *geofílicos*. Os antropofílicos, adaptados ao homem, produzem, em geral, pouca ou nenhuma reação de hipersensibilidade (*T. rubrum*, *T. concentricum*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *M. audouinii* e outros), sendo, portanto, mais resistentes ao tratamento, exigindo uma dose por vezes maior de antifúngico, ou um tratamento mais prolongado; recidivas são frequentes. São a principal etiologia das infecções crônicas; os zoofílicos (*M. canis*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*) e os geofílicos (*M. gypseum*) provocam no homem quadros mais inflamatórios e exuberantes, inclusive com tendência à cura espontânea. As fontes de infecção podem ser, conseqüentemente, o homem, determinados animais (cão, gato, porco, gado etc.) e o solo. As epidemias de *tinea capitis* em creches e orfanatos são causadas por dermatófitos antropofílicos, geralmente o *T. tonsurans*.

A hipersensibilidade celular específica é dada pelo teste intradérmico à tricofitina (extrato de várias culturas de dermatófitos), com resposta papuloeritematosa, em 24 a 48 h. Foi comprovado em estudos de imuno-histoquímica com marcadores linfocitários e moléculas de adesão intercelular que existe modulação *in situ* da imunidade celular em pacientes com dermatofitose crônica. Ocorre também imunidade humoral revelada por anticorpos séricos: fixadores do complemento, aglutininas e reagentes específicas.

Outro aspecto de interesse é a chamada *ceratinofilia* dos dermatófitos; isto é, esses cogumelos teriam facilidade de cultivo na queratina, daí o uso de cabelos para “pesca” de dermatófitos no solo. Os dermatófitos dispõem de queratinase, o que possibilita a invasão da camada córnea, mas lá ficariam restritos por um bloqueio em decorrência de fatores naturais fungistáticos séricos, como a  $\alpha_2$ -macroglobulina e a transferrina insaturada, que impediriam a sua penetração no organismo. Em casos raros, em geral por deficiência imunológica específica ou sistêmica, os dermatófitos podem atingir a derme, a hipoderme e até mesmo os ossos, a não ser por inoculação direta (depilação, fazer barba etc.).

## ■ Clínica

Diversos quadros clínicos bem individualizados podem ser descritos.

### ***Dermatofitose do corpo (tinea corporis)***

O quadro clássico é representado por lesões eritematoescamosas, circinadas, isoladas ou confluentes, uma ou várias com crescimento centrífugo, de modo que a parte externa é mais ativa; por vezes pode ter aspecto concêntrico. Para se obter um resultado fidedigno em um exame

micológico da lesão de dermatofitose, deve-se procurar obter a amostra na periferia da lesão circinada. Há casos com predominância de vesícula e, até mesmo, pústula; outras vezes, a lesão é em placa eritematoescamosa e de evolução lenta; o prurido está sempre presente. São localizações usuais os braços, a face e o pescoço (Figuras 44.8 a 44.13).

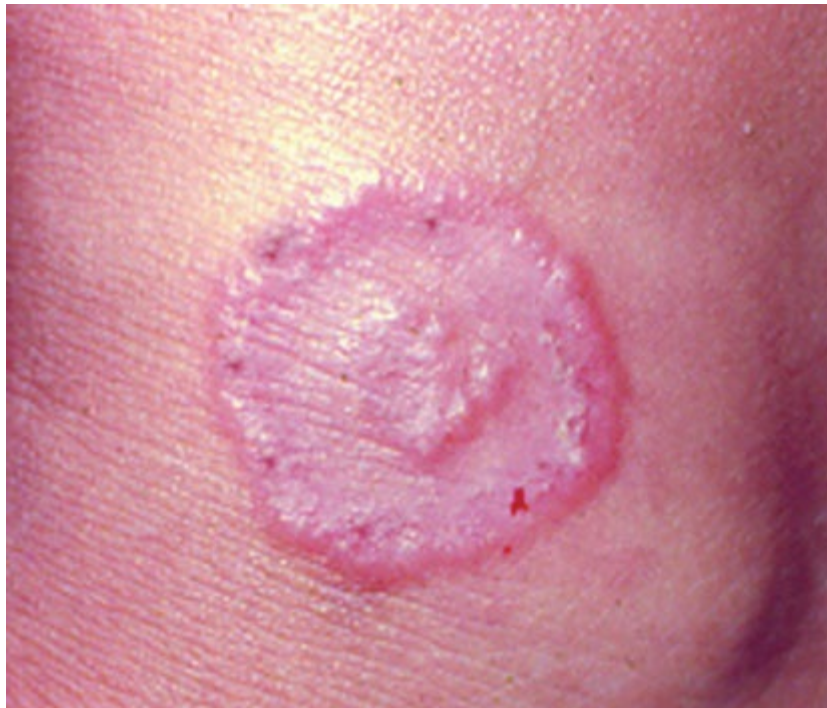


Figura 44.8 Dermatofitose – lesão com clareamento central, arredondada, circinada, concêntrica e com bordas papulocrostosas. (Cortesia do Dr. Roberto Maués.)



Figura 44.9 Dermatofitose – lesão com clareamento central, arredondada, circinada e com bordas papulopustulocrostosas.



Figura 44.10 Dermatofitose – lesão eritematosa, com crescimento centrífugo, bordas papulosas e discreta descamação. Lesão típica.



Figura 44.11 Dermatofitose extensa. A presença de circinação, descamação e prurido possibilita o diagnóstico.



Figura 44.12 Dermatofitose por *Trichophyton rubrum*. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 44.13 Tinea manuum. Lesão ceratósica, aspecto incomum. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

### ***Dermatofitose marginada (tinea cruris)***

Caracteriza-se por lesão eritematoescamosa, a partir da prega inguinal. Avançando sobre a coxa, com nitidez de borda (daí o nome marginada), a lesão pode invadir o períneo e propagar-se para as nádegas, a região pubiana e, até mesmo, o baixo-ventre. É muito pruriginosa e, por isso, a liquenificação é frequente. O não acometimento da pele da bolsa escrotal demonstra a especificidade da ceratinofilia dos dermatófitos e ajuda no diagnóstico diferencial com a candidíase.

### ***Dermatofitose dos pés (tinea pedis)***

Três formas são descritas: a *aguda*, eczematoide, representada por vesículas em geral plantares e digitais, é causada pelo *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* e manifesta-se com vesículas, sendo bastante pruriginosa; a forma *intertriginosa* é causada pelo *T. mentagrophytes* var.



*interdigitale* (ver item *Pé de atleta*, adiante), de localização nas pregas interdigitais, caracterizada por fissuras e maceração; e a forma *crônica*, caracterizada por lesões descamativas pouco pruriginosas, acometendo praticamente toda a região plantar. É peculiar e rara a apresentação em “mocassim e/ou em luva”; não necessariamente simétrica e causada pelo *T. rubrum*. A *tinea pedis* pelo *T. rubrum* pode acometer crianças mais frequentemente do que se suspeita. Geralmente se apresenta sob a forma intertriginosa e tem como diagnóstico diferencial eczema atópico, eczema de contato e psoríase plantar (Figuras 44.14 a 44.16).



Figura 44.14 Tinea pedis – o acometimento do oco plantar e a não bilateralidade excluem o diagnóstico de eczema de contato.



Figura 44.15 Tinea pedis. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 44.16 Tinea pedis. Aspecto eczematoide. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

### ***Dermatofitose imbricada (tinea imbricata)***

Apresenta lesões escamosas em círculos concêntricos ou que formam arabescos, atingindo grandes áreas do corpo e muito pruriginosas. O agente etiológico é o *T. concentricum*. É típica de determinadas regiões, como a Polinésia (“tokelau”); no Brasil (Mato Grosso e Amazônia) tem o nome de “chimberê”. Parece ter um caráter genético (Figura 44.17).

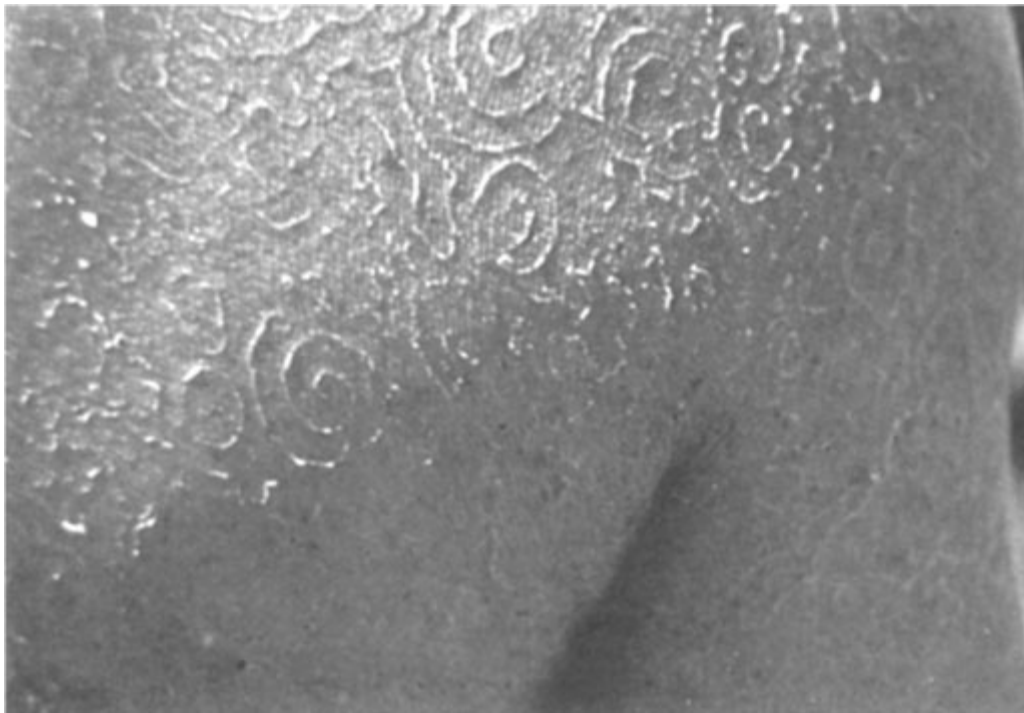


Figura 44.17 Tinea imbricata.

### ***Dermatofitose ungueal (tinea unguium) ou onicomiose***

Caracteriza-se por lesões destrutivas e esfarinhentas das unhas, iniciando-se pela borda livre, de cor branco-amarelada, como o marfim velho; geralmente, há ceratose do leito ungueal. É doença eminentemente crônica, comprometendo uma ou várias unhas dos pés (preferentemente as do hálux) ou, com frequência bem menor, das mãos. O acometimento ungueal é, em geral, secundário ao plantar (ver item *Onicomioses*, adiante).

### ***Dermatofitose da face***

Tem um aspecto peculiar e, às vezes, de difícil diagnóstico. São lesões eritematoescamosas de crescimento centrífugo, às vezes com disposição em asa de borboleta, lembrando o lúpus e a dermatite seborreica; em geral, o prurido é discreto (Figura 44.18).



Figura 44.18 Dermatofitose da face. Durante certo tempo o paciente foi tratado com corticoide para dermatite seborreica, o que gerou, posteriormente, o quadro de tinea incógnita.

### ***Dermatofitose do couro cabeludo (tinea capitis)***

Caracteriza-se pelo comprometimento dos cabelos, que são invadidos e lesados; há também lesões eritematoescamosas do couro cabeludo. Os cabelos são fraturados próximo à pele, produzindo as típicas áreas de tonsura, caracterizadas por pequenos cotos de cabelos ainda implantados. Na *tinea tricoftica*, as áreas de deglbração são pequenas, ao contrário das microspóricas, cuja área em geral é única e grande. Nessas duas, os cabelos voltam ao normal com o tratamento ou com a involução espontânea, na época da puberdade. A explicação para essa regressão seria o início da produção de ácidos graxos com propriedades fungistáticas. Na variedade favosa, entretanto, ocorre atrofia com alopecia definitiva ou cicatricial. Essa variedade apresenta um aspecto morfológico muito característico: as escútuas fávicas (*godet*) – crosta constituída por micélio, esporos, células, sebo e exsudato. A alopecia definitiva é mais frequentemente causada pelo *T. schoenleinii*, porém agentes de origem zoofílica e geofílica, como *T. violaceum* e *M. gypseum*, também são capazes de causá-la por reação inflamatória intensa com posterior fibrose e atrofia folicular (Figuras 44.19 a 44.21).



Figura 44.19 Tinea capitis – lesão única e grande com tonsura; tipicamente causada por *Microsporum*.



Figura 44.20 Tinea capitis – lesões múltiplas e menores com tonsura; tipicamente causada por *Trichophyton*.



Figura 44.21 Tinea capitis. Observe em detalhe a tonsura. (Cortesia do Dr. Paulo Sérgio Emerich.)

A *tinea capitis* pode ser classificad

a, também, em função do local de comprometimento do pelo, em parasitismo *ectothrix* e *endothrix*. No primeiro tipo, a produção de artrosporos se dá na superfície externa da bainha do pelo. Quando a matriz do pelo encontra-se recheada de esporos grandes é provavelmente causado por fungos do gênero *Trichophyton* (*verrucosum*, *mentagrophytes* var. *mentagrophytes* etc.), e quando forem pequenos, por *Microsporum* sp. que pode evoluir para *endothrix*. No entanto, no segundo, as hifas fragmentam-se em artrosporos confinados no interior da bainha do pelo (*T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii* etc.). Os pelos afetados tornam-se frágeis e quebradiços e, portanto, sofrem fratura. Os denominados *black-dots* correspondem aos pontos enegrecidos que surgem no local de fratura dos pelos (*sinal do ponto de exclamação*) e são tipicamente desencadeados pelos agentes causadores do parasitismo *endothrix*.

Os principais agentes de *tinea capitis* no Brasil são *M. canis* (parasitismo *ectothrix*) e *T. tonsurans* (parasitismo *endothrix*). Há uma variante seborreica “não tonsurante” de *tinea capitis*, produzida pelo *T. tonsurans*, que deve ser diferenciada em crianças da dermatite seborreica no couro cabeludo e da *pseudotinea* amiantácea (ver *Kerion*, no item *Dermatofitose inflamatória*, adiante, e Figura 7.4). A dermatoscopia possibilita o achado de cabelos em “vírgula” e também, descritos nos melanodérmicos, pelos em “saca-rolha”; há diferenças dermatoscópicas que podem diferenciar infecções pelo *T. tonsuras* do *M. canis* (Schechtman *et al.*, em publicação).

## **Dermatofitose inflamatória**

Há três tipos principais: (1) *kerion*, localizado no couro cabeludo ou na barba, representado por placa de foliculite aguda ou subaguda, eminentemente hiperérgica, com intensa supuração e cura

espontânea, às vezes com alopecia cicatricial; (2) *sicose tricofítica*, representada por pústulas centralizadas por pelos na região da barba e do bigode. Às vezes são isoladas e, outras vezes, formam conglomerados; a evolução é, em geral, crônica; (3) *folliculitis capitis abscedens et suffodiens*, caracterizada por lesões de foliculite com túneis intercomunicando abscessos, no couro cabeludo; a etiologia em geral é estafilocócica, porém, quando micótica, o agente mais frequente é o *T. tonsurans*, e denomina-se perifoliculite abscedante de Hoffmann, descrita por Ramos e Silva em 1956 (Figuras 44.22 a 44.25).



Figura 44.22 Kerion – lesão inicial. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen- Demarch.)





Figura 44.24 Tinea favosa – geralmente causada pelo *T. schoenleinii*, leva à alopecia definitiva. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

## ***Dermatofitoses granulomatosas***

São representadas por manifestações clínicas variadas, mas com características comuns, como dermatófito na derme com reação granulomatosa, com ou sem hipersensibilidade à tricofitina.

Podem ser localizadas ou generalizadas. As localizadas são: (1) tipo *Majocchi*: ocorrem naturalmente em situações de oclusão ou por uso indiscriminado de corticosteroides, levando à quebra da barreira cutânea. Apresentam-se como nódulos com tendência à fistulização; foram descritas na face (queixo) ou nos punhos e são frequentemente diagnosticadas por exame histopatológico da lesão, demonstrando hifas no interior de folículos distendidos e infiltrado inflamatório granulomatoso; (2) tipo *Wilson-Cremer*: nódulos eritematosos, com tendência à ulceração nos membros inferiores, em geral de mulheres, provavelmente por trauma decorrente da raspagem de pelos. Segundo Lacaz, essa variante corresponde ao granuloma tricofítico de Majocchi (Figura 44.26).





Figura 44.25 Sucose tricofítica. (Cortesia da Dra. Vivian Vianna.)



Figura 44.26 Reação granulomatosa tipo Majocchi. (Arquivo IDPRDA- SCMRJ.)

As generalizadas são: (1) tipo *Azulay*: erupção generalizada, eritematoescamosa, com pápulas, tubérculos e comprometimento ungueal; (2) tipo *Artom*: quadro eritrodérmico com lesões tumorais e adenopatia generalizada; (3) tipo *Pelevine-Tchermogouboff*: erupção generalizada, com lesões eritematoescamosas, placas de infiltrações, nódulos, alguns dos quais ulcerados, adenopatia e comprometimento ósseo.

## **Tinea incógnita**

O uso de corticoide tópico, ou mesmo sistêmico, pode mascarar o quadro clínico em função da falta de características clínicas da lesão, porém, por ser pruriginosa e pela história de recidivas quando da suspensão do corticoide, suspeita-se do diagnóstico, que é confirmado pelo exame micológico.

## **Ides ou dermatofíides**

Quadros hiperérgicos, agudos ou subagudos, de morfologia variada, com tendência a simetria e decorrentes de disseminação hematogênica de produtos antigênicos de dermatófito, com propensão a recidivas no portador de dermatofitose. O aspecto disidrosiforme é o mais comum; entretanto, têm-se descrito erupções liquenoides, psoriasiformes, morbiliformes, eritemas multiforme e nodoso, púrpura, eritema anular e outros. Três são os fundamentos para este diagnóstico: as lesões serem desabitadas, o fungo ser demonstrado em foco a distância e o quadro

desaparecer com a cura da dermatofitose (Figura 44.27).



Figura 44.27 Dermatofitose inguinopubiana, lesões palmares (ides) e tricofitina positiva no antebraço.

## ***Tinea no paciente imunodeprimido***

Ver Figuras 44.28 e 64.12.



Figura 44.28 Dermatofitose generalizada por *T. rubrum* em paciente HIV+.

## **▪ Diagnóstico**

É feito comumente e, com muita fidelidade, pelo exame direto (micélios septados e artrosporos). A cultura é importante para fazer o diagnóstico da espécie (problemas de prognóstico e epidemiológicos) e, portanto, rastrear a fonte de contágio. O material para exame é obtido por raspado. Miranda (2003) introduziu o método da coleta com fita gomada, aplicação de KOH ou KOH/DMSO na lâmina onde vai ser colocada a fita gomada, que deve ser recoberta por lamínula, método que pode ser aplicado também na candidíase. Tem como vantagem evitar o traumatismo local, o que pode ser útil para crianças e, também, por medida de segurança, para pacientes portadores de doenças infecciosas com possibilidade de transmissão sanguínea (Figuras 7.1, 7.3, 7.4, 7.7 e 7.8). A luz de Wood também é um método útil; torna os cabelos fluorescentes esverdeados nas *tineas* favosa e microspórica (a tricofítica não fluoresce). É um método excelente para acompanhamento do tratamento e para coleta de espécimes.

## ■ Diagnóstico diferencial

Medalhão da pitíriase rósea, psoríase plantar ou vulgar, eczema de contato, eczema numular, alopecia *areata*, onicodistrofia de várias naturezas, síndrome vesicular das mãos e/ou pés, dermatite seborreica etc.

## ■ Tratamento

A conduta terapêutica varia com a forma clínica e espécie causadora. Em geral, processos inflamatórios mais intensos são causados pelas espécies zoofílicas e geofílicas, e são de fácil tratamento, podendo haver mesmo cura espontânea, ao contrário das infecções causadas pelos fungos antropofílicos, que podem ser crônicas e recorrentes como a *tinea pedis* e as onicomicoses pelo *T. rubrum*. O estudo pormenorizado dos fármacos antimicóticos é feito no Capítulo 82.

### **Tratamento tópico**

A clássica solução alcoólica de iodo (1%), ácido salicílico (2%) e ácido benzoico (3%) foi por muito tempo a primeira escolha terapêutica, sobretudo nas lesões da pele glabra, dos pés e das unhas. Outros medicamentos mais eficazes e atuais são: terbinafina tópica a 1%; derivados imidazólicos (miconazol a 2%, oxiconazol a 1%, tioconazol a 1%, isoconazol a 1%, flutrimazol a 1%) em 1 ou 2 aplicações diárias. Existem nas seguintes apresentações: creme, loção, *spray* e pó. Tolciclato a 1%, ciclopiroxolamina a 1% e amorolfina a 0,025% são outras opções. Ver *Tratamento das onicomicoses por dermatófitos e fungos filamentosos não dermatófitos*, adiante. O uso de vaselina salicilada ou ureia a 20%, na *tinea pedis* com descamação, é de grande valia.

### **Tratamento sistêmico**

Essa modalidade não dispensa o tratamento tópico. É mandatório fazê-lo nos casos de *tinea capitis*, *tinea corporis* extensa e onicomicoses com grau de acometimento maior que 50% da superfície ungueal e/ou acometimento de matriz ungueal, bem como na *tinea pedis* crônica. Embora a griseofulvina continue sendo de grande utilidade, ela é suplantada, em eficácia (à

exceção do tratamento da *tinea capitis* especialmente causado pela espécie *Microsporum*) e menor toxicidade, por todos os novos antifúngicos, porém pode ser a única opção, em termos de custo. A dose para crianças é de 10 a 20 mg/kg/dia, e, para adultos, de 1 g/dia dividida em 2 tomadas, devendo ser ingerida logo após as refeições. O tempo para o tratamento da *tinea capitis* é de cerca de 30 a 45 dias; *tinea corporis*, de 20 dias; *tinea pedis*, de 45 dias. Várias cepas de *T. rubrum* são resistentes à griseofulvina. Itraconazol 100 mg/dia, fluconazol 150 mg/semana e terbinafina 250 mg/dia são superiores em termos de eficácia; devem ser utilizados da seguinte forma: *tinea corporis*, 2 a 4 semanas; *tinea capitis*, 4 a 6 semanas; *tinea unguium*, ver item *Onicomioses*, a seguir, e Capítulo 82, item *Antifúngicos*.

## ▶ Onicomioses

### ■ Conceito e etiologia

Correspondem a qualquer infecção da unha causada por fungos. Os principais agentes etiológicos são os dermatófitos. Leveduras como *Candida* spp. têm seu papel bem estabelecido como agentes causadores de onicomioses juntamente com outras leveduras bem menos frequentes, como *Trichosporon* spp. Quando *Candida* spp. constituem o agente etiológico, deve-se levar em conta a investigação clínica do quadro de candidíase mucocutânea crônica. A levedura *T. beigelii* é causa importante de onicomiose na Coreia. Existe a possibilidade de coinfeção por esses agentes. *Candida* spp. são a principal causa de paroníquia crônica.

### ■ Epidemiologia

São raras na infância, embora tenha sido verificado um aumento recente na prevalência nesta faixa etária. A incidência é de cerca de 5% em adultos com 55 anos, com tendência a aumentar com a idade.

Como fatores predisponentes podem ser mencionados: *tinea pedis*, hiperidrose, uso de chuveiros públicos, sapatos, meias sintéticas, unhas morfologicamente alteradas e com crescimento lento (o que explica a maior prevalência nos idosos), diabetes, má circulação e deficiência imunológica, inclusive por terapia imunossupressora.

### ■ Clínica

As onicomioses são classificadas clinicamente em: *subungueais distais e/ou laterais* (representam a maioria dos casos), *subungueais proximais*, *superficiais brancas* e raramente por *FFND* e *onicomiose por Candida*. Todas, com o tempo, evoluem com distrofia, que pode ser parcial ou total.

Em quaisquer das onicomioses, exceto as por *Candida*, é mais prevalente o envolvimento das unhas dos pododáctilos, provavelmente em função de traumatismo local associado a crescimento mais lento da unha.

## ***Dermatofitoses das unhas***

As onicomicoses por dermatófitos, que têm como sinonímia *tinea unguium*, são a principal causa de alteração ungueal vista nos consultórios. Em geral, acometem mais de uma unha, sobretudo dos pododáctilos. O acometimento exclusivo de unha do quirodáctilo é extremamente raro. Por serem crônicas e recalcitrantes à terapia, as onicomicoses por dermatófitos representam uma fonte endógena para o acometimento de outras áreas.

Os principais dermatófitos causadores são: *T. rubrum* (71%), *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (20%), *E. floccosum* e *T. tonsurans*. É absolutamente incomum ser causada por dermatófitos do gênero *Microsporum*. O *T. rubrum* é quase sempre o agente das onicomicoses dos quirodáctilos.

A apresentação clínica mais comum é a subungueal distal e/ou lateral. Estas têm início pela camada córnea do hiponíquio e do leito ungueal distal que leva a uma opacidade amarelada e ceratósica. Com a progressão da infecção para o interior da unha, esta vai se tornando cada vez mais espessada e distrófica (Figuras 44.29 a 44.31).



Figura 44.29 *Tinea unguium* – acometimento a partir da borda distal. Fase inicial.



Figura 44.30 Tinea unguium por *Trichophyton rubrum*.



Figura 44.31 Tinea unguium por *T. rubrum* em paciente com dermatofitose generalizada e pelagra (sinal da sandália). (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

A apresentação superficial branca é decorrente da invasão direta da superfície dorsal da lâmina ungueal que gera uma coloração esbranquiçada bem demarcada. É geralmente causada pelo *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* e raramente por FFND (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium*, *Scytalidium hyalinum*) (Figuras 44.32 e 44.33).



Figura 44.32 Onicomicose superficial branca. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 44.33 Onicomicose superficial branca causada pelo *T. mentagrophytes* (paciente hígido). (Cortesia do Dr. Felipe Aguinaga.)

Em pacientes HIV-positivos, o acometimento das unhas se dá em aproximadamente 25% dos casos. É múltiplo e mais frequentemente do tipo subungueal proximal e superficial branca (*T. rubrum* e raramente pelo *T. megninii*), sendo considerado um marcador para imunodeficiência. O acometimento inicia-se na dobra subungueal proximal que se manifesta pela opacidade

esbranquiçada/bege que vai progredindo até surgir ceratose subungueal, leuconíquia e onicólise proximal. O tratamento tem que ser sistêmico e mais prolongado nos casos em que haja imunossupressão.

*Dermatofitoma* é a manifestação microscópica de uma infecção fúngica na unha observada pelo exame micológico direto. Caracteriza-se pela grande quantidade filamentos fúngicos, esporos grandes ou ambos, que chegam a formar uma “bola” de fungos. Este é um mecanismo que o fungo utiliza para proteger-se do hospedeiro, formando uma barreira, ou seja, um enovelado fúngico de difícil penetração das medicações tópicas e sistêmicas. O dermatofitoma é uma das causas mais frequentes de falha terapêutica no tratamento das onicomioses dos pododáctilos.

O exame direto, quando positivo, revela micélios septados ramificados e artrósporos. A cultura promove a diferenciação entre as espécies, além de viabilizar o rastreamento. Eventualmente, a fonte de contágio torna possível uma melhor avaliação prognóstica.

No diagnóstico diferencial devem ser considerados psoríase, traumatismo e doenças genéticas das unhas.

### ***Onicomiose por fungos filamentosos não dermatófitos***

Os agentes das denominadas *dermatomioses* são fungos geofílicos, filamentosos, *hialinos* (*Scytalidium hyalinum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium* spp. etc.) ou *demáceos* (*Scytalidium dimidiatum*), e causam infecção ungueal mais frequentemente do que se suspeita. O diagnóstico de onicomioses por FFND vem crescendo nos grandes centros em função do aperfeiçoamento do diagnóstico desses cogumelos. Esses fungos, em geral, são contaminantes, porém também podem produzir infecção ativa, muitas vezes em imunodeprimidos. Já está comprovado que esses cogumelos invadem a queratina danificada, causando onicomiose, e, no caso de *Scytalidium* spp., podem invadir a queratina sã. Atualmente, os FFND têm sido valorizados como agentes causais, e não meramente contaminantes ou colonizadores secundários (Figura 44.34) (Capítulo 45, itens *Hialo-hifomicose* e *Infecções fúngicas em imunodeprimidos*).





Figura 44.34 Tinea manum por FFND (*Scytalidium dimidiatum*) faz diagnóstico diferencial com tinea manum por *T. rubrum*.

Mesmo com etiologia variada, a apresentação clínica é semelhante, a não ser quando o FFND for um fungo demáceo, ou seja, de paredes escuras e que produzem lesões igualmente escuras nas unhas. A apresentação mais característica é semelhante à distal/lateral por dermatófito, porém, muitas vezes, acompanhada de paroníquia. Alguns FFND também são capazes de causar a apresentação superficial branca. Assim como os dermatófitos, a localização mais frequente é a do 1<sup>o</sup> pododáctilo.

No laboratório é importante a utilização de meios de cultura sem ciclo-hexidine, pois esta substância impede o crescimento da maioria dos FFND. As hifas dos FFND são mais largas e tortuosas do que as dos dermatófitos, que são mais finas e delicadas.

A conjunção do aspecto clínico semelhante à dermatofitose, acompanhado de paroníquia, exame micológico direto positivo (hifas mais tortuosas e largas) e meios de cultura, possibilita que o médico faça o diagnóstico de onicomiose por um FFND.

Os FFND não respondem bem à terapêutica sistêmica convencional. Em geral, são invasores secundários da queratina previamente danificada, sendo necessária a realização de uma avulsão química nos casos mais extensos, inclusive de maneira repetida, a fim de melhorar a resposta terapêutica aos antifúngicos tópicos e sistêmicos.

## ▪ Diagnóstico

O exame micológico direto, ainda que corretamente realizado, frequentemente é negativo (há índices que chegam a 60% de falso-negatividade) e, quando positivo, a cultura muitas vezes é negativa, requerendo repetição por até três vezes se a suspeita for forte para considerá-lo, de fato,

negativo. O material a ser coletado deve estar no limite entre a unha sadia e a acometida. Ao colocar o material na potassa (KOH) a 20%, é importante esperar pelo menos 15 min para aumentar o índice de positividade do exame. O uso de alicates, cortadores de unha ou pequenas tesouras bem afiados, assim como pequenas curetas, é necessário para a coleta adequada do material.

Para a obtenção de resultados fidedignos, deve-se proceder de maneira adequada do momento da coleta ao momento da semeadura nos meios de cultura. Esta deve ser feita, de preferência, em local apropriado para este propósito dentro do próprio laboratório, ou ser transportada o mais rapidamente possível, a fim de não prejudicar a viabilidade de crescimento do fungo na cultura e, sobretudo, minimizar a contaminação bacteriana. Como exceção, podem ser citadas as dermatofitoses, em que as espécimes coletadas possam ser armazenadas em local apropriado por cerca de 2 semanas sem perda da viabilidade.

Nem sempre é fácil discernir entre patógenos e contaminantes, por isso devem-se seguir as regras: (1) dermatófito isolado de uma cultura deve sempre ser considerado patógeno; (2) se um fungo filamentosso não dermatófito (FFND) ou levedura crescer na cultura, deve ser considerado significativo apenas se hifas, esporos ou leveduras forem vistos ao exame microscópico; (3) a confirmação de uma infecção por FFND requer, no mínimo, três isolamentos sucessivos no meio de cultura ou 5 a 20 inoculações sem o achado de dermatófito.

A coloração pelo PAS do *clipping* ungueal é o método mais sensível (85%) para o achado de dermatófito, embora a cultura seja o método mais específico (32%). Se uma biopsia for realizada, a coloração pelo PAS ou a impregnação pela prata tornam as estruturas fúngicas mais visíveis.

## ■ Tratamento das onicomicoses por dermatófitos e fungos filamentosos não dermatófitos

A apresentação em esmalte tornou obsoletas as loções e as soluções, ainda que permaneçam eficazes, são menos dispendiosas. Amorolfina a 5%, aplicada semanalmente, e ciclopiroxolamina a 8%, aplicada nas 2 primeiras semanas a cada 3 dias e, então, semanalmente, podem ser capazes de curar sozinhas as onicomicoses menos exuberantes. Antes da aplicação, recomenda-se lixar a área a ser aplicada. Tioconazol a 28% em solução, 2 vezes/dia, é também eficaz. Oxiconazol a 1%, miconazol a 1%, isoconazol a 1% e ciclopiroxolamina a 1% são menos eficazes. Esta última é a melhor opção para o tratamento da onicomicoses por FFND, assim como o ácido benzoico a 2 a 3%.

Se o grau de distrofia ungueal for muito importante, recomendam-se avulsão, cirúrgica ou química (preparados tópicos de ureia a 30 a 40%, ureia a 20% associada ou não a ácido salicílico a 20%), e tratamento sistêmico associado. A primeira escolha terapêutica mais eficaz para fungos dermatófitos é a terbinafina na dose de 250 mg/dia. O itraconazol é um antifúngico de amplo espectro e tem apresentado ótimos resultados em onicomicose como pulsoterapia, ou seja, 200

mg, 2 vezes/dia durante 7 dias ao mês, por 3 a 9 meses, mas também pode ser empregado 100 mg/dia com resposta semelhante. O fluconazol também é eficaz nas onicomicoses por fungos dermatófitos na dose de 300 mg por semana, obtendo-se melhor resposta quando associado à avulsão química prévia. A griseofulvina pode ser empregada por tempo mais prolongado na dose de 500 a 1.000 mg/dia; além de apresentar maiores índices de recidiva e resistência, é a opção de menor custo; há maior risco de hepatotoxicidade.

O triazólico de segunda geração voriconazol não está indicado em função de sua toxicidade e relação custo/benefício imprópria, assim como as equinocandinas no tratamento das onicomicoses pelos FFND em pacientes imunocompetentes.

O tempo de tratamento é de cerca de 6 meses ou mais, quando a unha a ser tratada é a dos pododáctilos. Em geral, as unhas das mãos requerem menor tempo de tratamento por terem crescimento mais rápido.

Recomenda-se sempre a associação do tratamento tópico ao tratamento sistêmico. Pacientes imunodeprimidos requerem terapia mais prolongada. Recorrências são frequentes mesmo em imunocompetentes (Capítulo 82).

## ► Pé de atleta

É a designação para o intertrigo interpododáctilo. Caracteriza-se clinicamente por maceração, eritema, descamação e fissura. É a principal porta de entrada para erisipela dos membros inferiores. Na etiologia, são encontrados dermatófitos, *Candida* e bactérias, que podem agir isoladamente ou, com frequência, associados. Quanto mais exuberantes, mais provável a etiologia bacteriana. Em geral, o tratamento com antimicóticos tópicos é suficiente. Costuma ser recorrente. Deve-se recomendar sempre secar bem os espaços interdigitais e mesmo o uso profilático de pós antimicóticos (Figura 44.35).



## ▶ **Candidíases**

### ▪ **Conceito**

Micose produzida essencialmente pela *Candida albicans* (70 a 80%) e, poucas vezes, por outras espécies de *Candida*, comprometendo, isolada ou conjuntamente, mucosas, pele e unhas e, raramente, outros órgãos.

### ▪ **Epidemiologia**

É de distribuição universal, atingindo, com muita frequência, recém-natos (Figura 44.36); pode ocorrer em adultos e idosos; certas profissões, como empregados domésticos, lavadores de pratos, cozinheiros, enfermeiros, são mais atingidos. A candidíase esofágica e a das vias respiratórias superiores são doenças definidoras da AIDS.



Figura 44.36 Candidíase – estomatite em recém-nato.

### ▪ **Etiopatogenia**

O gênero *Candida* compreende mais de 200 espécies, sendo a maioria incapaz de infectar o homem. A *Candida albicans* existe normalmente como saprófita no tubo gastrintestinal, na orofaringe (50%) e na mucosa vaginal (20 a 25%, e, em grávidas 30%). Outras espécies (*parapsilosis*, *tropicalis*, *stellatoides*, *glabrata*, *krusei*, *guilliermondi* etc.) também podem produzir manifestações clínicas de candidíase.

São fungos oportunistas que agredem o homem em determinadas condições, dentre as quais destacam-se:

- modificações fisiológicas, como na gravidez, quando os glicídios existem em maior quantidade na vagina; doenças como o diabetes também predis põem à candidíase
- deficiências imunológicas e endocrinopatias
- tratamento prolongado por antibióticos (alteração da flora) ou por corticoides e imunossuppressores
- estados de umidade prolongada (lavadeiras, fraldas dos bebês).

Existe, em condições normais, um *fator sérico natural anticândida* que dificulta a invasão do cogumelo.

## ■ Clínica

Os quadros clínicos são apresentados a seguir.

### **Candidíase oral**

Mais comum nos recém-natos e, também, em idosos, debilitados e pacientes com AIDS; as lesões são erosivas e esbranquiçadas (Capítulo 64, item *Síndrome da imunodeficiência adquirida* e Figura 64.11).

### **Candidíase intertriginosa**

Atingindo as dobras naturais (interdigitais, inframamárias, inguinais, axilares), é caracterizada por lesões erosivas, fissurais, úmidas, com induto esbranquiçado, pruriginoso, e também por pequenas lesões satélites arredondadas, eritematoescamosas, e, até mesmo, por pústulas abacterianas (Figuras 44.37 a 44.39).



Figura 44.37 Candidíase inframamária. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 44.38 Candidíase – maceração esbranquiçada e pústulas satélites, próprias da candidíase.



Figura 44.39 Candidíase – o acometimento também se faz na bolsa escrotal, que é poupada, caracteristicamente, na tinea marginada ou crural.

### ***Candidíase ungueal e periungueal***

Há intensa lesão eritematoedematosa periungueal (*paroníquia*), que é dolorosa e pode levar à onicólise. Caracteristicamente, acomete a borda proximal da unha. As unhas dos quirodáctilos, por estarem mais em contato com a água, são caracteristicamente acometidas. É a principal causa

de paroníquia (Figura 44.40).



Figura 44.40 Onicomiose por cândida acompanhada de panarício. (Cortesia do Dr. Roberto Maués.)

## **Perlèche (queilite angular)**

A queilite angular está relacionada com lesões fissuradas no canto da boca, muito comuns nas modificações da arquitetura da boca por prótese e, por isso, frequentes em pessoas idosas; tem também elevada incidência em neonatos (especula-se sobre uma contaminação vaginal); em geral, há associação bacteriana.

## **Vaginites e balanites**

Lesões erosivas esbranquiçadas, úmidas e pruriginosas, na vagina e no sulco balanoprepucial. Corrimento esbranquiçado vaginal é característico; não ocorre em circuncidados. Podem ser adquiridas por contato sexual. A balanite, quando recorrente, o que é a regra, só se resolve com a postectomia.

## **Candidíase mucocutânea crônica**

É a designação para um grupo heterogêneo de síndromes clínicas, muitas vezes genéticas, caracterizadas por infecção crônica e recorrente da pele, unha e orofaringe. Não existe tendência à disseminação ou ao envolvimento visceral. Em geral, inicia-se antes dos 3 anos e caracteriza-se clinicamente por lesões orais, *perlèche*, envolvimento ungueal e paroníquia com importante distrofia, vulvovaginite e acometimento cutâneo. Em alguns casos, observam-se lesões ceratósicas com tendência à formação de verdadeiros cornos cutâneos ou de granulomas que predominam no couro cabeludo, na face, nas sobrancelhas e nas extremidades.

Os defeitos imunológicos que determinam o quadro clínico variam de efeitos específicos a quadros de falência generalizada. A associação a síndromes de endocrinopatias múltiplas é frequente. Timoma está relacionado com uma rara forma de início na idade adulta.

## **Candidíase visceral**

Pulmões, coração e outros órgãos podem ser invadidos por disseminação hematogênica, sobretudo em pessoas em uso prolongado de imunossuppressores ou usuários de drogas injetáveis. Existe também a forma septicêmica.

## ▪ Diagnóstico

No exame direto, é fundamental o achado de hifas finas ou, mais caracteristicamente, pseudo-hifas para confirmação diagnóstica, já que a simples presença de blastosporos (esporos arredondados) sugere apenas colonização. Na cultura em meio adequado, como ágar Sabouraud com antibiótico, crescem colônias cremosas e brancas em 2 a 5 dias. A diferenciação entre as espécies é realizada por meio de provas bioquímicas, morfologia e mais recentemente por PCR e ELISA, porém não são necessárias ao diagnóstico.

## ▪ Tratamento

No tratamento da candidíase, devem-se considerar fatores predisponentes locais e gerais (diabetes), peculiaridades topográficas e forma clínica (superficial ou sistêmica); nesse particular, o manuseio dos casos pode ser feito empregando-se preparados tópicos antifúngicos e, também, tratamento sistêmico, se necessário (Capítulo 82), como:

- paroníquia e intertrigo: fluconazol ou itraconazol oral complementando com terapia tópica antifúngica com derivados azólicos, nistatina 100.000 UI creme, timol a 4% em clorofórmio por 2 a 3 meses para prevenir recidivas
- balanite: creme com nistatina 100.000 UI e ácido bórico a 2%; para balanites recidivantes, a postectomia está indicada
- dermatite das fraldas: cuidados gerais de higiene local e troca de fraldas, hidrocortisona a 1% associada a nistatina creme 25.000 a 100.000 UI, para alívio do quadro inflamatório em caso de maceração, ou imidazólicos nas trocas de fraldas. Protetores de barreira são úteis, assim como a exposição diária ao sol
- vaginite: comprimidos vaginais ou óvulos (nistatina 100.000 UI, clotrimazol 500 mg, miconazol 1.200 mg), tioconazol creme a 6,5%, itraconazol e fluconazol
- candidíase oral, estomatite, *perlèche*: violeta de genciana a 2% (3 a 4 vezes/dia); solução de 400.000 a 500.000 UI nistatina 3 a 4 vezes/dia ou associação das duas; fluconazol oral ou itraconazol oral
- visceral: anfotericina B, 5-fluorocitosina
- gastrointestinal: nistatina oral, cetoconazol oral
- brônquica: nistatina e pimaricina em aerossóis, cetoconazol oral, itraconazol e fluconazol
- mucocutânea crônica: itraconazol e fluconazol contínuos, pois, caso contrário, recidiva em pouco tempo.

## **Recorrências**



O fracasso no tratamento das micoses superficiais decorre de vários fatores, como: irregularidade no tratamento (frequência, doses); defeito de absorção (griseofulvina); falta de correção das concausas; eliminação das complicações inflamatórias (corticoide) e bacterianas (antibacterianas); resistência microbiana; reexposição; imunodeficiência.

## ► Bibliografia

### Ceratofitoses

- Arce M, Arenas R. Infecções dermatológicas por *Trichosporon beigelii*: estudo retrospectivo de 13 casos em pacientes imunocompetentes. *An Bras Dermatol*. 1998;73(1):13-5.
- Bäck O, Faergemann J, Hörnqvist R. Pityrosporum Folliculitis: a common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Jan;12(1 Pt 1): 56-61.
- Criado PR, Delgado L, Pereira GA. Dermatoscopia no diagnóstico da *tinea nigra*. *An Bras Dermatol*. 2013 Jan-Feb;88(1):128-9.
- Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Mar-Apr;1(2):75-80.
- Faergemann J. Pityrosporum yeast: what's new? *Mycoses*. 1997;40(Suppl 1):29-32.
- Gueho E, Guillot J. Taxonomy and phylogeny of *Malassezia furfur* and *Trychosporon* genera. In: *Congress of International Society for Human and Veterinary Mycology*, 12, Adelaide, South Australia P D31 (Abstract S 29.1), 1994.
- Guillot J, Gueho E, Lesoud, M, Midgely G, Chérvier G, Dupont B. Identification of *Malassezia furfur* species. A practical approach. *J Mycol Med*. 1996;6:103-10.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov;51(5):785-98.
- Odom Rb, James WD, Berger TG. Diseases resulting from *Fungi* and *Yeasts*. In: *Andrew's diseases of the skin-clinical dermatology*. 9 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- Porto JA. The use of cellophane tape in the diagnosis of *tinea versicolor*. *J Invest Dermatol*. 1953 Oct;21(4):229-31.
- Schechtman RC, Midgley G, Hay RJ. Molecular typing of *Malassezia* isolates from human skin: a study with *Malassezia*-related disorders. In: *Congress of the International Society for Human and Animal Mycology*. 13 ed. Parma, Italy (Abstract O46), 1997.
- Zaitz C. Micoses propriamente ditas. In: Zaitz C, Campbell I, Marques AS, Ruiz LRB, Souza VM. *Compêndio de micologia médica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1998.
- Zaitz C, Ruiz LBR, Souza VM. Dermatoses associadas às leveduras do gênero *Malassezia*. *An Bras Dermatol*. 2000;75(2):129-39.
- Zireli OV, Cardoso AS, Cardoso AC, Ferreira F. Nova manobra para o diagnóstico da Pitiríase Versicolor. XXXV Congresso Brasileiro de Dermatologia e II Jornada Brasileira de Dermatologia Sanitária. Poços de Caldas, 13-15 de setembro de 1979.

### Dermatofitoses

- Clayton YM, Midgley G. Identification of agents of superficial mycoses. In: Evans EGV, Richardson MD. *Medical*

*mycology: a practical approach*. Oxford: IRL Press, 1989.

Clayton Y, Midgley G, Hay RJ. Superficial mycoses. In: *Medical mycology*. London: Mosby-Wolfe, 1997.

Gavazzoni MFR, Bernardes F, Quaresma MVP, Amorim AGF, Schechtman RC, Azulay DR. Atualização terapêutica das micoses superficiais: artigo de revisão parte II\*. *An Bras Dermatol*. (em publicação).

Gavazzoni MFR, Quaresma MVP, Bernardes F, Amorim AGF, Schechtman RC, Azulay DR. Atualização terapêutica das micoses superficiais: artigo de revisão parte I\*. *An Bras Dermatol*. (em publicação).

Jang KA, Chi DH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. *Tinea pedis* in korean children. *Int J Dermatol*. 2000 Jan;39(1):25-7.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Dermatophytoses. In: *Medical mycology*. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1992.

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo TN. Micoses superficiais. In: *Tratado de micologia médica Lacaz*. 9 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

Marques AS, Camargo RMP, Fares RMT, Stolf HO. *Tinea capitis*: epidemiologia e ecologia dos casos observados entre 1983 e 2003 na Faculdade de Medicina de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005;80:597-602.

Miranda MF, Silva AJ. New uses of vinyl tape for reliable collection and diagnosis of common superficial mycoses. *Skinmed*. 2003 May-Jun;2(3):156-8.

Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases resulting from fungi and yeasts. In: *Andrew's diseases of the skin-clinical dermatology*. 9 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

Pinheiro AMC, Lobato LA, Varella TCN. Achados dermatoscópicos na *tinea capitis*. Relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2012 Mar-Apr;87(2):313-4.

Roberts SOB, Mackenzie DWR. Mycology. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH. *Textbook of dermatology*. 4 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ., 1986.

Schechtman RC, Allen MH, McGregor JM, Hay RJ. Skin inflammation in chronic dermatophyte infections caused by *Trichophyton rubrum*: lack of epidermal expression of ICAM-1. *J Med Vet Mycol*. 1993;31:459-62.

White TC, Oliver BG, Gräser Y, Henn MR. Generating and testing molecular hypotheses in the dermatophytes. *Eukaryot Cell*. 2008 Aug;7(8):1238-45.

Zaitz C. Dermatofitoses. In: Zaitz C, Campbell I, Marques AS, Ruiz LRB, Souza VM. *Compêndio de micologia médica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1998.

## Onicomioses

Chi C-C, Wang S-H, Chou M-C. The causative pathogens of onychomycosis in Southern Taiwan. *Mycoses*. 2005 Nov;48(6):413-20.

Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R, European Onychomycosis Observatory. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Sep;19 Suppl 1:8-12.

Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R *et al*. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Oct;43(4):641-8.

Guilhermetti E, Takahachi G, Shinobu CS, Svidzinski TI. *Fusarium spp.* as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. *Int J Dermatol*. 2007 Aug;46(8):822-6.

Gupta AK, Tabora P, Tabora V *et al*. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals.

- Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Nov;43(5 Suppl):S135-42.
- Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for diagnosing onychomycosis: a comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2000 Sep;136(9):1112-16.
- Martinez-Herrera E, Moreno-Coutiño, Fernández-Martinez, Finch J, Arenas R. Dermatophytoma: description of 7 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jun;66(6):1014-6.
- Romano C, Papini M, Ghillardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: a survey of 46 cases. *Mycoses.* 2005 Nov;48(6):430-7.
- Schechtman RC. Nondermatophytic filamentous fungi infection in South America: reality or misdiagnosis? *Dermatol Clin.* 2008 Apr;26(2):271-83.
- Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jun; 40(6 Pt 2):S21-6.
- Verma S, Heffernan MP. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, *tinea nigra*, *pieira*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 2008.

## **Candidíases**

- Buckley HR. Identification of yeasts. In: Evans EGV, Richardson MD. *Medical mycology: a practical approach*. Oxford: IRL Press, 1989.
- Clayton Y, Midgley G, Hay RJ. Superficial mycoses. In: *Medical mycology*. London: Mosby-Wolfe, 1997.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Candidiasis. In: *Medical mycology*. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1992.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo TN. Micosis superficiais. In: *Tratado de micologia médica Lacaz*. 9 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases resulting from fungi and yeasts. In: *Andrew's diseases of the skin-clinical dermatology*. 9 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- Roberts SOB, Mackenzie DWR. Mycology. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH. *Textbook of dermatology*. 4 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ., 1986.
- Segal E. Candida, still number one: what do we know and where we are going from there? *Mycoses.* 2005;48 Suppl 1:3-11.
- Zaitz C. Candidíases. In: Zaitz C, Campbell I, Marques AS, Ruiz LRB, Souza VM. *Compêndio de micologia médica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1998.

## Micoses Subcutâneas e Sistêmicas

São doenças produzidas por diferentes cogumelos que invadem a derme e/ou hipoderme e órgãos internos, com reação inflamatória, na maioria das vezes granulomatosa, e com diversos anticorpos séricos. Não há contágio inter-humano.

Do ponto de vista clínico, alguns agentes das denominadas micoses subcutâneas podem causar infecções sistêmicas, sobretudo quando associados à imunodepressão, enquanto algumas apresentações de micoses sistêmicas podem ficar localizadas, até exclusivamente na pele, por longo período de tempo. Na verdade, o que define os 2 grupamentos é a via de penetração; nas subcutâneas, o trauma desempenha papel fundamental e a propagação ocorre por contiguidade ou por disseminação linfática, enquanto nas sistêmicas, é essencialmente por inalação e a propagação ocorre por via linfática ou, principalmente, por via hematogênica. As micoses oportunistas são causadas por fungos termotolerantes, de baixa virulência, em hospedeiros com imunodepressão, alterações endócrinas, metabólicas etc. A porta de entrada é variável.

Várias das doenças estudadas neste capítulo são causadas por fungos denominados dimorfos, que se caracterizam por apresentarem aspectos micro e macromorfológicos (cultura) distintos à temperatura ambiente (25°C, tipo filamentosos) e a 37°C (tipo leveduriforme). São eles: *Sporothrix schenckii* (esporotricose), *Blastomyces dermatitidis* (blastomicose), *Paracoccidioides brasiliensis* (paracoccidioidomicose), *Histoplasma capsulatum* (histoplasmose) e *Coccidioides immitis* (coccidioidomicose).

### ► Micoses subcutâneas

#### ■ Esporotricose

*Carmélia M.S. Reis, Regina Casz Schechtman e David R. Azulay*

#### Conceito

Esporotricose é uma infecção subaguda ou crônica, causada por um fungo dimórfico denominado *Sporothrix schenckii*. A doença caracteriza-se por lesões polimórficas da pele e do tecido subcutâneo, com frequente comprometimento dos linfáticos adjacentes. A maioria dos casos

envolve primariamente a pele e, eventualmente, mucosas e órgãos internos (pulmão e vísceras). A disseminação para outros órgãos e tecidos – como ossos, músculos e articulações – ocorre em pacientes imunodeprimidos (p. ex., alcoólatras, com AIDS, com diabetes, em uso de corticosteroides).

## **Epidemiologia**

É universal, embora apresente maior ocorrência nos climas tropical e subtropical. Prevalente na América do Norte, a esporotricose é a micose mais frequente na região central do México, diferentemente da Europa, onde atualmente a ocorrência é rara em todo o continente. Também foi observado aumento da incidência no Japão. Surtos epidêmicos têm sido descritos na África do Sul, tendo o mais conhecido ocorrido na década de 1940, em Witwatersrand, quando 3.000 mineiros foram infectados durante suas atividades ocupacionais. Nas Américas Central e do Sul (Colômbia, Brasil e Peru), a maioria dos casos relatados é procedente do Brasil. No Uruguai, 80% dos casos de esporotricose foram diagnosticados em caçadores de tatu. As taxas de infecção nas zonas rurais se aproximam de 1:1.000 habitantes. Trata-se de uma doença preferencialmente de zona rural e endêmica em certas regiões.

É a micose subcutânea de maior prevalência. Ocorria, com maior frequência, entre jardineiros e empalhadores; portanto, pode ser vista como doença profissional. Nos últimos anos, sobretudo no Rio de Janeiro, tem sido observado um aumento progressivo, no decorrer dos anos, de casos de esporotricose em pessoas que lidam com gatos. De fato, trata-se de uma epidemia/endemia e, por essa razão, tornou-se doença de notificação compulsória nesse município.

## **Etiopatogenia**

Por muitas décadas, a esporotricose foi atribuída a um único patógeno. Recentemente, vários estudos moleculares envolvendo uma série de isolados de *Sporothrix schenckii* de diferentes regiões geográficas demonstraram uma grande variedade genética com diversas linhagens filogenéticas, levando à conversão do *S. schenckii* em um complexo de 6 espécies, complexo *Sporothrix*. O estudo genético teve como base a análise da sequência  $\beta$ -tubulina quitina sintetase e do gene camodulina (CAL). Dentro do complexo *Sporothrix*, estariam 3 espécies já descritas: *S. schenckii*, *S. albicans* e *S. lurie*. Três novas espécies foram evidenciadas: *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana*. A *S. brasiliensis* estaria relacionada com o Brasil, provavelmente circulando na epidemia do Rio de Janeiro; a *S. globosa* teria uma distribuição mundial e a *S. mexicana* estaria restrita ao México. Marinon propôs uma chave de identificação das espécies do complexo *Sporothrix* mediante estudos fenotípicos que incluíam morfologia do conídio, medida do diâmetro das colônias, termotolerância e assimilação de carboidratos, restringindo os estudos genéticos a casos de dúvida. Atualmente, estudos estão em andamento, envolvendo um número maior de isolados para confirmar esta nova abordagem, sendo a definição do complexo *Sporothrix* e suas diferentes espécies restritas à pesquisa e não à prática clínica.

O *S. schenckii* é um saprófito com reservatório natural no solo (solo das tocas do tatu – *Dasipus septemcinctus*), vegetais, palhas e madeira apodrecida. A influência ambiental, como o clima, a temperatura e a umidade relativa, é fator que favorece o crescimento do fungo no seu estado saprófito. A inoculação no homem ocorre principalmente pela penetração do fungo na derme após traumatismo com objetos pontiagudos infectados, palha, espinho, madeira, farpa, arame, ferramenta de jardinagem, flores ou, raramente, por mordida ou arranhadura de determinados animais.

A transmissão zoonótica tem sido descrita em casos isolados ou em pequenas epidemias, cujos animais envolvidos são gatos e tatus. Um grande número de casos humanos está relacionado com a caça de tatus. Em geral, os gatos com esporotricose desenvolvem lesões ricas em parasitas, com sinais e sintomas graves e progressão para a morte. Além da menor resistência natural dos gatos, parece ocorrer atualmente uma síndrome de imunodeficiência felina, o que, em conjunto, explica o grande número de casos dessa origem em determinadas cidades brasileiras. Atualmente, já se sabe que o genótipo do *S. schenckii* envolvido nesta grande epidemia do Rio de Janeiro tem características próprias (origem comum) e que diferem daquelas dos controles (causadores da doença não relacionada com felinos) de várias cidades brasileiras (inclusive Rio de Janeiro), além de Madri. Por meio do fungigrama, essas cepas apresentaram maior suscetibilidade aos vários antifúngicos testados (o iodeto de potássio não foi testado). A erradicação desta endemia é complexa e idealmente seria resolvida por meio do desenvolvimento de uma vacina para os felinos, além de castração de animais abandonados. Os gatos falecidos desta doença deveriam ser cremados, pois se forem enterrados ou simplesmente abandonados, perpetuam a proliferação do fungo no meio ambiente.

Outros animais (cavalos, cães, cobras, ratos e passarinhos) são descritos como transmissores da doença; no entanto, sem significativo potencial zoonótico.

O período de incubação é de 3 dias a 12 semanas (em torno de 3 semanas), surgindo, na área traumatizada, lesão que costuma ser bloqueada pelo sistema imunológico, permanecendo localizada ou invadindo os linfáticos regionais. Quando a resistência é alta, não há o desenvolvimento da doença; a intradermorreação (IDR) com a esporotriquina é positiva em pessoas saudáveis de áreas endêmicas. Esporadicamente, a infecção pode processar-se também pelas vias respiratórias ou por via digestiva e, nesse caso, o resultado é o aparecimento de doença sistêmica. Anticorpos séricos podem ser evidenciados por provas de imunofluorescência e aglutininas. Atualmente, vem sendo utilizado o RFLP (limitação do polimorfismo do comprimento do fragmento) e o mtDNA (DNA mitocondrial) como métodos de identificação, taxonomia, tipagem e epidemiologia do *S. schenckii*. Com isso, certos fatores de virulência foram elucidados. O fungo dispõe de melanina, que parece ter papel protetor contra a fagocitose e morte promovida pelos monócitos e macrófagos humanos e proteinases extracelulares.

## **Clínica**

Clinicamente, pode se apresentar de várias maneiras. A mais comum é a *cutaneolinfática*, seguida pelas formas *cutânea localizada* (20%), *disseminada* (cutânea ou sistêmica) e *extracutânea* (mucosa, óssea, ocular, articular, visceral).

### Forma cutaneolinfática

É a mais comum (cerca de 70% dos casos); a lesão inicial (cancro de inoculação) pode ser pápula, nódulo/goma que ulcera, surgindo então novos nódulos/gomas ao longo de um ou até mesmo mais de um trajeto linfático até a cadeia ganglionar regional (cordão linfangítico centrípeto); pode ocorrer adenopatia regional discreta. Localiza-se preferencialmente nos membros superiores nos adultos e na face de crianças. Este arranjo é tão característico que certas doenças (micobacterioses atípicas, leishmaniose e sarcoma epitelióide) – cujas lesões podem assumir aspecto semelhante – são denominadas *esporotricoides* (Figuras 45.1 a 45.4).



Figura 45.1 Esporotricose – múltiplas inoculações após arranhaduras por gato, há 14 dias. (Cortesia do Dr. Felipe Aguinaga.)



Figura 45.2 Esporotricose. A. Cancro esporotricósico com início da linfangite. B. Forma cutaneolinfática com aspecto e localização mais característicos no adulto.



Figura 45.3 Esporotricose. A. Forma cutaneolinfática clássica com exuberância clínica. B. Forma cutaneolinfática exuberante. (Cortesia da Dra. Adriana Walteros.)





Figura 45.4 Esporotricose – lesão cutânea acompanhada de artrite. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

### **Forma cutânea localizada (verrucosa ou fixa)**

Decorrente de uma boa resistência, caracteriza-se por lesão papulosa ou papulotuberosa, por vezes formando placa verrucosa com ou sem ulceração; podem existir lesões-satélites mínimas e lesões eritematoescamosas. A face é o local de eleição. A apresentação verrucosa impõe o diagnóstico diferencial com as doenças que compõem o grupamento PLECT, ou seja, paracoccidioidomicose, leishmaniose, esporotricose, cromomicose e tuberculose (Figura 45.5).



Figura 45.5 Esporotricose – forma verrucosa. A. Faz parte do grupamento PLECT. B. Lesão ulceroverrucosa – gato com lesão.

## Forma disseminada

Pode ser *cutânea* ou *sistêmica* e está sempre associada a algum tipo de imunodepressão (AIDS, alcoolismo, terapias imunossupressoras etc.). Ambas decorrem de inoculação, ingestão ou inalação do *S. schenckii*; a primeira com lesões papulopustulofoliculocrostosas, placas ou úlceras em qualquer parte do tegumento por disseminação hematogênica e com cultura positiva para o *S. schenckii* em cada lesão. Apesar da disseminação de lesões, em geral, é assintomática. Recentemente, os autores puderam acompanhar um caso com lesões umbilicadas, apresentação excepcionalmente rara, não descrita anteriormente em paciente alcoólatra. A forma disseminada sistêmica caracteriza-se por 2 ou mais sistemas acometidos (os principais: SNC, pulmão, osteoarticular, medula óssea), com cultura positiva, além da ocorrência de febre e comprometimento do estado geral. Algumas raríssimas publicações demonstram a esporotricose como passível de ser apresentação da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica quando da terapia antirretroviral no tratamento da AIDS (Figuras 45.6 a 45.8).



Figura 45.6 Esporotricose – forma cutânea disseminada em paciente com AIDS.



Figura 45.7 Esporotricose – forma disseminada cutaneomucosa em paciente com AIDS. (Cortesia da Dra. Mariane Bueno.)



Figura 45.8 Forma disseminada cutânea com lesões umbilicadas (excepcionalmente raras). (Cortesia da Dra. Giselly de Crignis.)

### Formas extracutâneas

A ausência de lesões cutâneas torna o diagnóstico mais difícil e demorado. Em geral, são por disseminação hematogênica e se associam à forma disseminada, ou seja, a algum tipo de imunodepressão. As manifestações clínicas serão as decorrentes do aparelho ou órgão envolvido.

Os ossos são as estruturas mais frequentemente acometidas e, por ordem decrescente de frequência, podem ser mencionados: tíbia, ossos da mão, rádio e ulna. As lesões podem ir de simples granuloma localizado à lesão gomosa. Artrite é bem rara e também pode variar de um simples derrame à franca destruição articular. Em geral, é monoarticular, e o joelho é a articulação mais acometida.

A localização mucosa pode ser por inoculação direta (primária) ou secundária à forma disseminada, assim como o olho. O acometimento pode ser na conjuntiva e no aparelho lacrimal, boca e faringe, laringe, traqueia, intestino, vagina etc. por meio de nódulos, vegetação e ulceração (Figura 45.9).



Figura 45.9 Esporotricose – tipo mucoso com acometimento de conjuntiva. (Cortesia do Dr. Antônio C. Francesconi do Valle.)

### **Formas viscerais**

Pulmões (bronquite, pneumonite e cavernas), rins (nefrite), fígado, baço, pâncreas e outros.

### **Diagnóstico diferencial**

Deve-se considerar a leishmaniose, na qual se observa úlcera grande e linfangite pequena, ao contrário da esporotricose em que há úlcera pequena e linfangite grande (regra das proporções de Azulay), as demais doenças que compõem o grupamento PLECT, outras micoses e mesmo tumores como basocelular, espinocelular e ceratoacantoma. Sobretudo em crianças com lesões na face, pode lembrar ectima, cisto infectado ou mesmo abscesso.

### **Diagnóstico**

#### **Cultura**

Os espécimes (pus aspirado de nódulos flutuantes e biópsia da lesão – Figura 45.10) são inoculados nos meios de ágarSabouraud-glicose e ágar-Mycosel à temperatura ambiente e ágar-BHI a 37°C, sendo encontradas, respectivamente, as formas miceliana e leveduriforme. O tempo de crescimento é caracteristicamente rápido (3 a 5 dias); deve-se aguardar até 14 dias para descartar esse diagnóstico (Figura 45.11). As colônias apresentam aspecto membranoso, inicialmente brancas e, mais tarde, tonalidade enegrecida, formando um halo ao redor da colônia em formato de “ferradura”. *Sporothrix schenckii* é um fungo dimorfo, ou seja, apresenta, de acordo com a temperatura ambiente (25°C), aspecto filamentososo, e a 37°C como levedura (em tecidos do hospedeiro). O exame direto do espécime não tem aplicação, pois excepcionalmente é positivo.



Figura 45.10 Esporotricose – aspiração de goma.

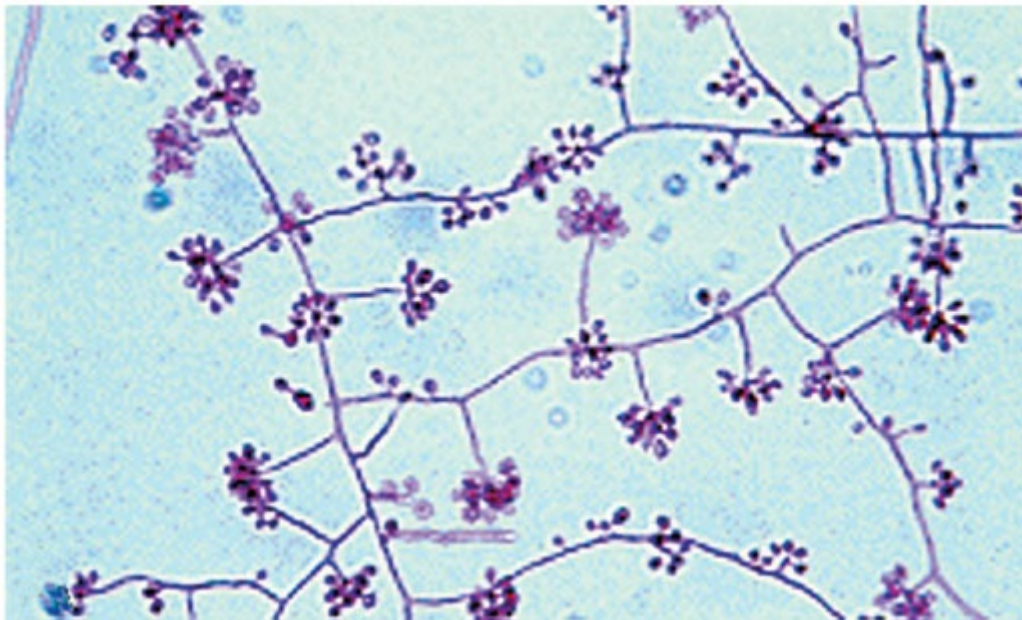


Figura 45.11 Exame direto da cultura à temperatura ambiente (forma miceliana) com hifas hialinas, septadas, delicadas e ramificadas com conidióforos e conídios do *S. schenckii*.

### Exame histopatológico

Formação de granuloma muito peculiar; uma zona externa com linfócitos e plasmócitos

(sifiloide), uma intermediária de células epitelioides e uma central de polimorfonucleares. Os parasitas são raros, exceto nos casos disseminados, vistos em forma de navetas (ou “charutos”) e/ou arredondados, simulando o *Paracoccidioides brasiliensis*.

### **Imunofluorescência direta**

O parasita é revelado com certa facilidade, mesmo nos tipos localizados. Gezuele *et al.* (2005) destacam o valor diagnóstico de visualização de corpos asteroides esporotricósicos, a partir do pus obtido das lesões e examinado ao microscópio em estado fresco, colhido profundamente.

### **Intradermoreação com esporotriquina**

Esporotricose, infecção positiva IDR 1; deficiência da imunidade celular R, formas disseminadas, IDR 2.

### **Teste de aglutinação**

Utiliza-se antígeno filtrado, 95%, sensível para as formas cutânea, subcutânea e extracutânea.

### **Evolução e prognóstico**

Pode haver cura espontânea, sobretudo nas formas localizadas; as sistêmicas são graves. Eritemas nodoso e multiforme já foram descritos acompanhando a infecção e, excepcionalmente, a síndrome de Sweet.

### **Tratamento**

Iodeto de potássio KI (2 a 4 g diários) é eficaz e barato; a solução saturada KI é uma boa maneira de administração. Inicie com 5 gotas em cada refeição (3 vezes/dia) e aumente gradativamente, conforme a tolerância do indivíduo, até chegar à dose ideal de 20 a 30 gotas em cada refeição. Para alcançar a saturação, é necessário adicionar 142,85 g de KI para cada 100 mL de água; logo, 1 mL, aproximadamente 20 gotas, contém 1,4 g de KI. O tempo de tratamento é de 4 a 8 semanas; manutenção de 1 a 2 meses após a cura clínica. Crianças: 1 a 10 gotas; 3 vezes/dia durante 2 a 3 meses. O mecanismo de ação do iodeto de potássio na esporotricose é desconhecido. Como efeitos colaterais, temos: gosto metálico, coriza e expectoração, urticária, petéquias, erupções bolhosa e acneiforme, pruridermia, foliculite, vasculite, eritema nodoso, efeito Wolff-Chaikoff (indução de hipotireoidismo) e fenômeno de Jod-Basedow (indução de hipertireoidismo). Está contraindicado na gestação (hipotireoidismo congênito).

O itraconazol é empregado também com grande eficácia; contudo, é bem mais dispendioso, além de apresentar grande número de interações medicamentosas, sendo igualmente indicado nos casos de intolerância ao iodeto. A dose varia segundo a gravidade de 100 a 400 mg/dia em 1 ou 2 tomadas por via oral, até a cura clínica; crianças: 5 mg/kg/dia. Nas formas cutaneolinfática e localizada, a dose é de 100 a 200 mg/dia. O fluconazol 400 mg/dia durante 3 a 6 meses é uma alternativa para os tipos resistentes. A anfotericina B é utilizada nos tipos sistêmicos graves (0,5 a 1,0 mg/kg/dia). Terbinafina 500 mg, em 2 tomadas/dia. Injeções intradérmicas de esporotriquina

têm ação curativa nas formas localizadas. Calor local (termoterapia) é de reconhecida eficácia, por 2 a 3 meses, assim como a criocirurgia usada nas formas fixas, 20" a 40"/2 ciclos/intervalo de 21 dias/4 a 12 sessões/controle de 5 anos.

## ▪ Cromomicose

*Carmélia M. S. Reis e David R. Azulay*

### Conceito

É uma infecção fúngica, crônica, polimórfica, da pele e do tecido celular subcutâneo, causada por várias espécies de fungos demáceos (que produzem pigmento escuro), cujas formas parasitárias são denominadas corpos escleróticos, acastanhados ou fumagoides.

É encontrada mais frequentemente nas regiões tropicais e subtropicais, principalmente na zona rural. É provável que o uso de calçados nas populações de climas temperados esteja relacionado com a baixa frequência da doença nessas regiões mais frias. Os fungos responsáveis por essa micose são isolados em todas as partes do mundo.

### Etiologia

Os corpos escleróticos têm membrana espessa, são arredondados e apresentam divisão planada, pois seguem vários planos, perpendiculares entre si, resultando em várias células-filhas, que persistem agrupadas, mesmo após a separação. Não se dividem por brotamento nem por cissiparidade (divisão binária), porque, nesse tipo de divisão, aparece apenas um septo, dando origem somente a 2 células-filhas. As espécies *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa* e *Cladophialophora ajeloi* são as mais comumente encontradas. Contudo, a espécie *Fonsecaea pedrosoi* é a mais frequente no Brasil. A identificação das espécies é realizada exclusivamente por meio da cultura.

### Clínica

A penetração do fungo ocorre por traumatismo, sendo, por isso, mais frequente nos membros inferiores. Cerca de 1 a 2 meses após o trauma, surge, inicialmente, pápula e, mais raramente, nódulo. Posteriormente, as lesões tornam-se vegetantes, com aspecto condilomatoso e/ou verrucoso (ver PLECT, anteriormente) e de crescimento contínuo, o que pode levar à impotência funcional da região afetada após anos (Figura 45.12 A). Uma apresentação incomum é o aspecto infiltrativo e circinado (Figura 45.12 B). Pode desenvolver infecção secundária grave, linfedema, elefantíase e, por vezes, tardiamente, carcinoma espinocelular.





A

B

Figura 45.12 Cromomicose. A. Lesão verrucosa e exulcerada. B. Lesão infiltrada com aspecto circinado que faz diagnóstico diferencial com dermatofitose (apresentação menos comum).

## **Diagnóstico**

**Exame direto**

Feito em crostas e fragmentos de pele, dissociados e clarificados pela potassa a 10% ou 20% e lactofenol, revela a existência dos corpos escleróticos, isolados ou agrupados com sua septação característica. A preparação, quando aquecida, torna possível a visualização mais rápida. As estruturas vistas no exame direto são comuns a todas as espécies (Figura 7.5).

## Cultura

Os espécimes são inoculados nos meios de ágar-Czapek-Dox, ágar-Sabouraud-glicose e ágar-Mycosel à temperatura ambiente e a 37°C; crescimento lento de colônias escuras, oliváceas ou negro-acinzentadas, de aspecto aveludado, superfície plana e centro elevado. São distintos os seus tipos de frutificação (conidiação), que são responsáveis pela diferenciação das espécies: tipo *Cladosporium*, tipo *Rhinocladiella* ou tipo *Acroteca* e tipo *Phialophora*; os 3 tipos podem ser encontrados na espécie *Fonsecaea pedrosoi*, embora predomine o tipo *Cladosporium*.

## Exame histopatológico

A epiderme mostra hiperplasia pseudoepiteliomatosa característica; na derme, visualizam-se processo inflamatório misto granulomatoso e supurativo, infiltrados linfoplasmocitários, células eosinofílicas e células gigantes; são observados, dentro de microabscessos intraepidérmicos, parasitas arredondados, acastanhados, chamados de corpos fumagoides, que apresentam paredes grossas, isolados ou agrupados, com divisão em mais de um plano, medindo entre 6 e 12 µm de diâmetro.

## Provas imunológicas

Não têm aplicação prática, embora anticorpos específicos sejam produzidos na resposta humoral contra o fungo. Quando o tratamento é bem-sucedido, as precipitinas desaparecem.

## Tratamento

Uma das características dessa doença é a difícil resposta aos diversos tratamentos existentes e, inclusive, com suscetibilidade diferenciada em função do agente. Eletrocoagulação de lesões pequenas e iniciais; remoção cirúrgica de lesões vegetantes; termoterapia local; itraconazol 100 a 200 mg/dia, 12 a 24 meses; anfotericina B 1 mg/kg, 3 vezes/semana IV, dose total 1.750 mg + 5-fluorocitosina VO; criocirurgia, aplicação de nitrogênio líquido com ponteiros do tipo cone-spray durante 90" a 240"/2 ciclos a cada 21 dias, 2 a 13 sessões são todos métodos úteis, assim como o tratamento com laser CO<sub>2</sub> e a associação de fármacos itraconazol 200 a 400 mg/dia alternando com terbinafina (250 a 500 mg/dia).

## ▪ Feoifomicose

*Carmélia M. S. Reis e David R. Azulay*

## Conceito

Termo usado em 1974 por Ajello *et al.* para designar um conjunto heterogêneo de micoses do homem ou de animais, causadas por fungos que podem se apresentar nos hospedeiros, em qualquer

combinação, como hifas ou pseudo-hifas, de paredes escuras, ou seja, fungos demáceos.

Nos últimos anos, tem sido observado o aumento de casos de feoifomicoses em pacientes imunodeprimidos, o que sugere que tais fungos sejam considerados patógenos emergentes na população. A feoifomicose sistêmica está geralmente associada à doença crônica debilitante e a pacientes imunocomprometidos: com AIDS, receptores de transplantes, diabéticos e tratados com corticoides ou em uso de medicação imunossupressora – ainda que também possa ocorrer em indivíduos imunocompetentes. A feoifomicose é uma infecção pouco comum; é observada principalmente em zonas temperadas e acomete com mais frequência homens adultos da área rural.

Em 1983, MacGinnis estendeu o conceito das feoifomicoses acrescentando às duas já anteriormente descritas a forma superficial (*piedra negra* e *tinea nigra*) e a apresentação cutânea ou corneana (alguns tipos de dermatomicoses, onicomicoses e ceratites micóticas). Uma crítica a essa classificação é sobre o fato de ela ter como base apenas o aspecto da cor dos fungos, ignorando os gêneros e espécies, bem como a respectiva clínica. A cromomicose caracteriza-se, do ponto de vista micológico, pela existência de corpos fumagoides, que são estruturas arredondadas, de paredes grossas e escuras e que, por serem multisseptadas, não entrariam nessa classificação.

## **Clínica**

### **Forma subcutânea**

Nesses casos, os pacientes referem uma história de traumatismo local ou inoculação de material estranho; as lesões permanecem localizadas dando lugar à formação de abscessos, em que, ocasionalmente, se encontram restos de matéria vegetal. A apresentação mais comum deste tipo de feoifomicose é em nódulo ou cistos subcutâneos sem sintomas sistêmicos e/ou inflamação de tecidos moles; a localização preferencial é nas extremidades, caracterizando-se clinicamente por lesão em geral única, demonstrada como cisto, nódulo, tubérculo, placa ou abscesso, por vezes flutuante e de cor eritematosa; raramente tem aspecto de couve-flor, lembrando a cromomicose; as lesões crescem lentamente e com frequência são confundidas com granulomas produzidos por corpo estranho, cistos de inclusão epidérmicos ou gânglios (Figura 45.13). O diagnóstico diferencial dessa apresentação é feito com lipomas, cisto epidérmico ou sinovial, fibromas, granuloma de corpo estranho e abscessos bacterianos. Os agentes etiológicos mais frequentes são *Exophiala jeanselmei* e *E. dermatitidis* (*Wangiella dermatitidis*) e *Pleurophomopsis lignicola* (formação de picnídia). Esses fungos são isolados do solo e de detritos orgânicos.



Figura 45.13 A. Feoifomicose – placa eritematoinfiltrada. B. Feoifomicose por *Exophiala jeanselmei*.

### Forma sistêmica ou disseminada

A feoifomicose sistêmica é pouco frequente, muito grave em pacientes com alteração do sistema imune. Pode ter sua origem em uma primoinfecção pulmonar adquirida, por vezes inaparente e, posteriormente, dissemina-se para outros órgãos. O agente mais frequente é o *Cladosporium bantianum*, que é altamente neurotrópico. As lesões do cérebro são isoladas ou múltiplas e apresentam-se como abscessos encapsulados ou infiltrações inflamatórias generalizadas; a pesquisa no liquor é negativa. As manifestações clínicas podem ser: cefaleia, náuseas, vômitos, febre, rigidez da nuca e coma.

## Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente histopatológico ou, mais raramente, por meio do exame direto; para esclarecimento etiológico, é necessário isolamento em cultivo.

As escamas obtidas por raspado mediante bisturi com KOH a 10% ou azul de lactofenol possibilitam o exame direto a fresco e a detecção de elementos fúngicos por meio de hifas de cor escura, tabicadas, ramificadas ou em cadeias moniliformes, de longitude variável e também células leveduriformes.

A biopsia dos nódulos removidos e corados pelo HE e pelo método de Fontana-Masson revela o pigmento acastanhado da parede do fungo.

Para o diagnóstico definitivo, realizam-se cultivos da amostra em ágar-Sabouraud-glicose, ágar-fubá, ágar-batata-dextrose-glicerinado e ágar-Czapeck-Dox. O material obtido deve ser incubado à temperatura ambiente ou a 30°C. O crescimento das colônias é lento (3 a 4 semanas) e, ao final de 14 dias, estas aumentam de tamanho e adquirem coloração característica de negra olivácea a marrom-escuro.

## Tratamento

O tratamento das infecções por fungos do gênero *Exophiala* é controvertido; os escassos ensaios de sensibilidade *in vitro* existentes demonstram que *E. dermatitidis*, *E. jeanselmei*, *E. moniliae* e *E. spinifera* são sensíveis a anfotericina B, itraconazol e voriconazol; *E. pisciphila* é sensível a itraconazol e voriconazol, embora resistente à anfotericina B; *E. dermatitidis* tem mostrado também sensibilidade a cetoconazol e terbinafina e resistência ao fluconazol e 5-fluorocitosina, diferentemente da *E. jeanselmei*, que se mostra sensível à terbinafina. Os tipos superficiais são tratados com tópicos ceratolíticos, como unguentos com ácido salicílico e benzoico e fungicidas tópicos, como a terbinafina.

O tratamento de escolha para lesões localizadas é a completa ressecção cirúrgica. Ainda assim, muitas vezes se associa itraconazol na dose de 200 a 400 mg/dia, por pelo menos 6 meses. Nos casos disseminados, utiliza-se anfotericina B 1 mg/kg/dia/IV associada à 5-fluorocitosina 75 mg/kg/dia/VO por 3 semanas, que deve ser complementada com itraconazol 200 mg/dia/3 a 6 meses. Se for possível, é necessário considerar os testes de sensibilidade e resistência observados nos fungigramas. A infiltração intralesional de anfotericina B nas apresentações localizadas é outra opção; as associações de medicamentos antifúngicos é prática atual e têm sido utilizadas com êxito no tratamento das feoifomicoses.

### ▪ Hialo-hifomicose

*Carmelia M. S. Reis, Ana Guiomar M. S. Reis e David R. Azulay*

## Conceito

Grupo de doenças causadas por vários fungos hialinos presentes nos tecidos por meio de hifas

septadas.

Pode ser causada por vários gêneros de hifomicetos. As principais espécies são: *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *Penicillium marneffeii*, *Scopulariopsis* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium recifei*, *Paecilomyces* spp. e *Scytalidium* spp.

## **Epidemiologia**

São fungos distribuídos amplamente na natureza, sendo encontrados em qualquer tipo de solo, madeira e restos de vegetais em decomposição. Acomete pacientes de ambos os sexos, de qualquer faixa etária e, para o seu aparecimento, não requer imunossupressão.

## **Clínica**

Pode ser classificada em 3 formas, detalhadas a seguir.

### **Forma superficial**

As formas superficiais (FS) são dermatomicoses e onicomiose (Capítulo 44, assunto *FFND*); entre os agentes etiológicos, estão: *Scopulariopsis brevicaulis*, manifestando-se com onicólise distal, sendo o mais frequentemente isolado; *Fusarium candidum* e *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, que geralmente produzem onicomioses subungueais brancas com perionixes; *Geotrichum candidum*, *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp., dentre outros.

Na literatura esses agentes são descritos em trabalhadores rurais e pescadores, correlacionando com a ocupação os portadores de onicomioses por fungos filamentosos não dermatófitos (*FFND*). *F. solani* tem sido isolado nos espaços interpododáctilos. Ainda é observada a colonização desses fungos em grandes queimados e prematuros.

### **Forma subcutânea**

Na forma subcutânea (FSC), a inoculação ocorre por trauma, desencadeando abscessos, lesões císticas, tumorações, micetoma-símile. As ceratites e a endoftalmite são descritas e causadas por *F. moniliforme*, *F. solani*, *Acremonium* spp.

### **Forma sistêmica**

A forma sistêmica (FSI) é pouco frequente, muito grave e ocorre em pacientes com alteração do sistema imune. Pode ser fatal; acomete primordialmente pulmão e SNC, com disseminação hematogênica e linfática; endocardite já foi descrita.

## **Diagnóstico**

Nas FS e FSC, é feito por meio do exame micológico direto, realizado a partir de escamas de pele, unha, secreção ou fragmento de biopsia, que revelam hifas hialinas septadas. Na FSI, o diagnóstico somente é confirmado com o reconhecimento de hifas nos cortes de tecido; por ser um fungo considerado anemófilo, costuma estar presente com frequência nas culturas como contaminante de laboratório, daí a necessidade de ser isolado em pelo menos 3 amostras, colhidas em momentos diferentes. O aspecto macroscópico da cultura em ágar-Sabouraud varia de acordo

com o agente etiológico. O exame histopatológico revela hifas hialinas septadas com angulação de 45°.

## **Diagnóstico diferencial**

### **Tratamento**

► **FS e FSC.** Em pacientes imunocompetentes, o tratamento pode ser realizado com derivados triazólicos, terbinafina, bifonazol + ureia a 40%, ciclopiroxalamina, tópicos; excisão cirúrgica nos casos possíveis.

► **FSI.** Para pacientes imunodeprimidos, o fármaco de escolha é a anfotericina B + itraconazol 200 mg/dia/VO/6 meses ou fluconazol 150 mg/2 vezes/sem/6 meses (ver item *Fusariose* ao final deste capítulo).

## **▪ Doença de Jorge Lobo**

*Sinésio Talhari, Carolina C. Talhari e Rubem D. Azulay*

### **Conceito**

Micose cutânea, eminentemente crônica, em geral restrita à pele e ao tecido celular subcutâneo. Na maioria dos casos, apresenta lesões com aspecto queilodiforme. O quadro histológico é predominantemente histiocitário, havendo riqueza de leveduras arredondadas com dupla membrana, birrefringente, multiplicando-se por brotamento simples.

### **Epidemiologia**

É exclusiva das Américas e predomina na região Amazônica; nunca foi encontrada fora da zona intertropical. Os casos registrados fora do continente americano adquiriram a enfermidade durante a sua permanência neste continente. Dos 490 casos relatados até 2006, 318 foram diagnosticados no Brasil; foram encontrados na natureza (golfinhos com micose de Jorge Lobo – *Tursiops truncatus (bottle nosed)*, na costa da Flórida e na costa do Suriname, *Sotalia guianensis*. Há relato de caso humano adquirido por traumatismo ao manusear golfinho com lobomicose, capturado na baía de Biscaia (Espanha).

A doença de Jorge Lobo, também conhecida como lobomicose ou, mais recentemente, lacaziose predomina em trabalhadores rurais e extrativistas do sexo masculino – 10 homens para 1 mulher.

### **Etiopatogenia**

É produzida por levedura não cultivável, pelo menos até o presente momento; apresenta-se abundantemente nos tecidos parasitados, como elementos arredondados, medindo 10 a 30 µm de diâmetro, multiplicando-se por brotamento simples ou múltiplo (disposição em cadeia). À microfotografia em *scanning*, o fungo apresenta-se arredondado, com formações espiculares, lembrando ouriço. Provavelmente, a contaminação ocorre por traumatismos em fragmentos vegetais; prolifera intensamente na derme e, excepcionalmente (7%), invade gânglios regionais. A

infecção *in anima nobili*, acidental e experimental, já foi verificada. O agente etiológico da lobomicose é pouco patogênico; no entanto, lesões localizadas já foram obtidas por meio de inoculações experimentais no testículo de rato branco, *hamster*, quelônios e em tatu. O parasita não cresce nos meios de cultura. De acordo com estudos recentes de biologia molecular, o agente etiológico da micose de Jorge Lobo está muito próximo do *P. brasiliensis*, sugerindo-se a denominação *Lacazia loboi*.

## Clínica

É característico o aspecto queloidiforme, embora tenham sido observadas lesões vegetantes, infiltrativas, ulceradas, gomosas e tubercircinadas. As lesões têm consistência sólida, de coloração rósea ou amarronzada, lisas ou com pequenas escamas ou crostas, de crescimento lento. Localizam-se preferencialmente nos membros inferiores, pavilhões auriculares e membros superiores (Figura 45.14); são menos frequentes na face, tórax, ombros e nas regiões glútea, sacra e plantar. Em geral, são assimétricas e circunscritas a uma região; raramente são generalizadas, e estas provavelmente decorrem de autoinoculações exógenas. Os gânglios linfáticos regionais, quando comprometidos, são duros e sem flutuação. As mucosas são excepcionalmente acometidas. Não há comprometimento sistêmico e o estado geral é bom.

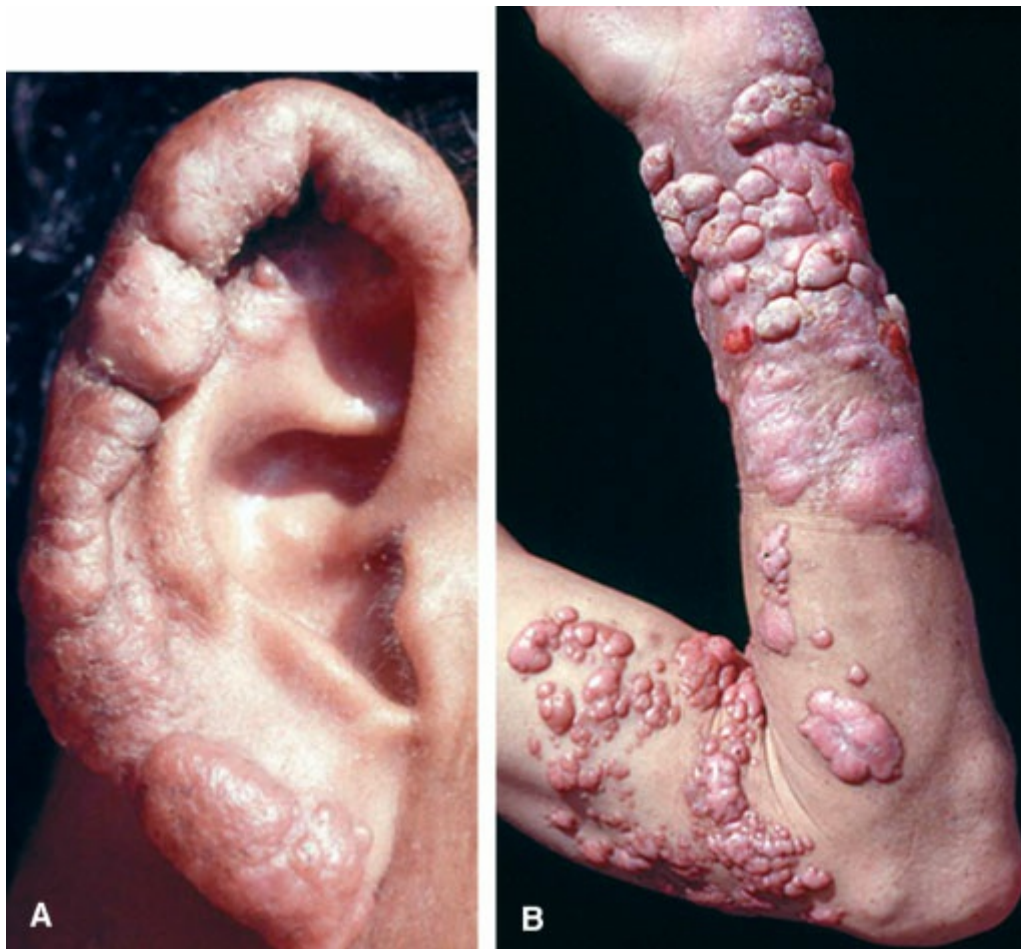


Figura 45.14 Doença de Jorge Lobo. A. Nódulos em localização característica e vários anos de evolução. B. Dez anos de evolução da doença.

## Histopatologia



A histopatologia revela verdadeira histiocitomatose, cujos histiócitos são espumosos, devido a polissacarídios e/ou lipídios intracelulares; são encontradas células gigantes com grande número de parasitas, linfócitos e alguns eosinófilos; há microabscessos, e os parasitas, sempre abundantes, encontram-se nos interstícios tissulares; corpos asteroides raramente são vistos (Figura 45.15).

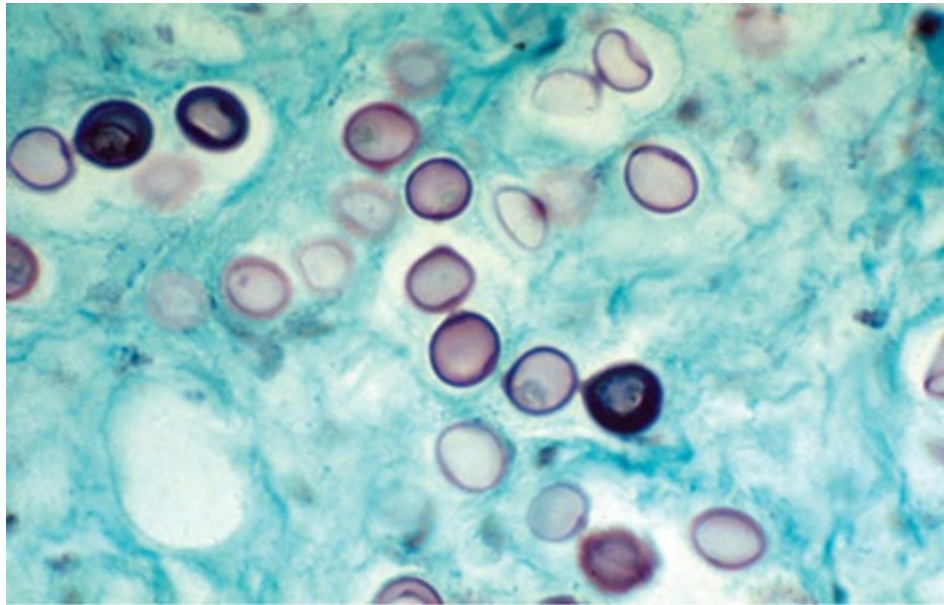


Figura 45.15 Doença de Jorge Lobo – exame anatomopatológico, com impregnação pela prata, mostrando a grande riqueza de fungos de mesmo tamanho com disposição em cadeia (catenular), com paredes grossas e aspecto, por vezes, de “bico de limão”.

## **Diagnóstico**

É simples e seguro: existência de parasita abundante ao exame direto, a fresco; a histopatologia é também diagnóstica.

## **Diagnóstico diferencial**

Devem ser considerados queloide, hanseníase e leishmaniose anérgica.

## **Evolução e prognóstico**

A evolução é eminentemente crônica, em geral com lesões circunscritas a determinado local, prognóstico bom quanto à vida e, quase sempre, desfavorável quanto à estética e/ou movimentação dos membros afetados.

## **Tratamento**

Eletrocoagulação, exérese cirúrgica e criocirurgia são indicadas com sucesso, particularmente nas lesões de pequeno porte. A clofazimina (200 mg/dia, durante muitos meses) tem certa ação resolutive. A associação de clofazimina 100 mg/dia a itraconazol 100 mg/dia, durante 1 ano, tem propiciado bons resultados em pacientes com lesões em placa. Em geral, as lesões queloidiformes não respondem aos medicamentos; nesses casos, quando possível, indica-se a remoção cirúrgica.

## ■ Micetomas

*Carmélia M.S. Reis e Regina Casz Schechtman*

### Conceito

Síndrome clinicopatológica, caracterizada por aumento de volume de determinada região, à custa de gomas em várias fases evolutivas, por cujas fistulas é eliminado material necrótico exsudativo, com grãos; tem evolução crônica. Trata-se de um termo impreciso, pois, na realidade, seus agentes etiológicos não são exclusivamente cogumelos, sendo também bactérias. Por motivos didáticos, serão estudados conjuntamente. Há 3 grandes grupos:

■ maduromicoses (eumicetomas, micetomas eumicóticos): origem exógena, produzidas por cogumelos imperfeitos de gêneros diferentes (*Madurella*, *Allescheria*, *Cephalosporium* e outros)

■ actinomicetomas: produzidos por bactérias elevadas da família Actinomycetaceae – origem endógena – actinomicetos anaeróbios (espécie *israelii*); origem exógena (nocardiose) – actinomicetos aeróbios (gêneros: *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptomyces* e *Actinomadura*)

■ botriomicose (micetomas eubacterianos): produzida por várias bactérias (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* e outras).

### Etiopatogenia

Conforme já mencionado, inúmeros microrganismos (cogumelos e bactérias) podem produzir quadro clínico semelhante ao micetoma, uma vez que se apresentam no material patológico como grãos, cuja ocorrência é fundamental para o diagnóstico. Os *grãos* são pequenas formações arredondadas, visíveis à vista desarmada, medindo, em geral, de 0,5 a 2 mm de diâmetro e constituídos de filamentos enovelados de aspecto microscópico variado, conforme o microrganismo em causa. Na realidade, são microcolônias e apresentam-se de colorações diferentes, que servem na orientação diagnóstica da etiologia.

A penetração desses microrganismos no homem ocorre de 2 maneiras: *exógena* (a mais frequente), por meio de traumatismo, em geral com vegetal (é o que ocorre em todos os casos de eumicetomas e na maioria dos casos de actinomicetoma); e *endógena*, que ocorre nos casos de infecção pelo *A. israelii* e outros menos frequentes, que existem nas cavidades naturais (boca, intestino, árvore respiratória) como saprófitas. São oportunistas que, após um trauma (tiro, facada, extração de dentes), passam a patogênicos, provocando micetomas regionais e podendo, até mesmo, por disseminação hematogênica, invadir órgãos a distância (cérebro, rins, suprarrenais), com sintomatologia diversa da do micetoma. Certas doenças imunodepressoras (leucemias, Hodgkin etc.) ou tratamentos com imunossupressores facilitam essa patogenia.

Nos casos de botriomicose, parece haver um defeito imunológico que facilita o desenvolvimento das bactérias *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* e outras, de modo a formar grãos; têm sido

descritos casos em crianças com fibrose cística; às vezes, ocorre disseminação hematogênica (fígado, coração, pulmão, rins, próstata etc.).

Do ponto de vista imunológico, encontram-se aglutininas, precipitinas, anticorpos fixadores de complemento, sem correlação diagnóstica ou prognóstica; há, contudo, possibilidade de a técnica da difusão em gel ter utilidade diagnóstica. Todos os micetomas existem em animais (boi, gato, cão, cavalo, porco) sem qualquer influência na epidemiologia da doença humana. Por outro lado, a reprodução experimental de micetoma em animais tem sido obtida raramente.

### **Micetomas eumicóticos ou eumicetomas**

Podem ser classificados da seguinte maneira:

- grãos esbranquiçados e/ou branco-amarelados: *Scedosporium apiospermum* ou *Pseudallescheria boydii*, *Indiella brumpti*, *Acremonium falciforme*, *Acremonium recifei*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans* e outros
- grãos vermelhos: *Rubromadurella langeroni*
- grãos pretos: *Exophiala jeanselmei*, *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Madurella oswaldoi*, *M. ramiroi*, *Pullularia pullulona*, *Aspergillus bouffardi*. Dos agentes de eumicetoma, os cogumelos da espécie *M. mycetomii* predominam no Brasil e na Índia. Em Dacar, o *M. mycetomii* e o *L. sinegalensis*.

### **Micetomas actinomicóticos ou actinomicetomas**

Podem ser classificados conforme apresentado a seguir:

- grãos esbranquiçados e/ou branco-amarelados: *Actinomyces israelii*, *Nocardia brasiliensis*, *N. asteroides*
- grãos amarelo-amarronzados: *Streptomyces somaliensis*
- grãos brancos, amarelos ou róseos: *Actinomadura madurae* (sin. *Streptomyces madurae*)
- grãos vermelhos: *Actinomadura pelliertieri*
- grãos pretos: *Streptomyces paraguayensis*. No Brasil, México e Venezuela, predomina a *Nocardia brasiliensis*; na Europa e EUA, o *A. boydii*; na Índia, o *A. madurae*; em Dacar, o *A. pelliertieri*.

## **Clínica**

É doença crônica, cujo aspecto clínico é exteriorizado por aumento de volume de determinada área à custa de nódulos e gomas que se intercomunicam por trajetos fistulosos; estes terminam em pequenas lesões ulceradas com bordas minadas, eliminando um material espesso esbranquiçado e com grãos visíveis a olho nu; são, pois, processos circunscritos com localização, dependendo da etiologia podal, cervicofacial, abdominal e torácica.

A frequência dessas localizações varia com a região geográfica e, conseqüentemente, com os seus agentes etiológicos e também com os hábitos de vida das populações. Embora possa ocorrer

esporadicamente em qualquer região, há áreas endêmicas, dentre as quais destacamos a África Equatorial, Índia, México, Brasil, Argentina e Venezuela, no continente americano. Os grandes focos situam-se nas regiões tropicais e intertropicais, com grandes índices pluviométricos (50 a 500 mm/mês); é doença rural que acomete o adulto do sexo masculino; no entanto, há casos em crianças e mulheres; é indiferente quanto à etnia e acomete preferencialmente lavradores.

A assimetria é a regra; o acometimento do membro inferior é mais comum que o superior (8:1); preferencialmente, o processo localiza-se no pé (dorsal ou ventral); a progressão é lenta, podendo afetar toda a perna e, até mesmo, todo o membro inferior depois de muitos anos de evolução (Figura 45.16); adenopatia só ocorre por infecção bacteriana sobreposta.



Figura 45.16 Micetoma por *Nocardia brasiliensis*.

A invasão dos planos profundos, inclusive ósseo, é questão de tempo, sendo mais destrutiva nos casos de actinomicetomas por *Actinomadura* do que nos eumicetomas por *Madurella*.

Nos eumicetomas podálicos, as lesões são relativamente superficiais, embora com intensa fibrose, de modo a dificultar os movimentos (Figura 45.17), ao passo que, nos actinomicetomas, o

processo inflamatório sobrepõe-se à fibrose e as gomas são mais profundas (Figura 45.18).



Figura 45.17 Eumicetoma por *Madurella grisea*.



Figura 45.18 Micetoma por *Nocardia brasiliensis*.

A localização podal inferior é a mais frequente no Brasil e no México (actinomicetomas por *N. brasiliensis*); é também a mais usual na África, no entanto, com igualdade de frequência dos actinomicetomas e eumicetomas. A forma podálica é sempre exógena, aparecendo geralmente após traumatismo com vegetal.

O actinomicetoma endógeno é doença universal; contudo e, principalmente, na forma cervicofacial, eleger pessoas com más condições dentárias. Há 3 tipos de apresentação.

O tipo cervicofacial predomina na Europa e é relativamente comum na Argentina; é sempre endógeno e devido principalmente ao *Actinomyces israelii*, que existe em condições normais na boca; em geral, após trauma, há aumento de volume da região, com dor, no nível mandibular; a pele torna-se eritematosa e infiltrada, acabando por ulcerar-se; a propagação ocorre por contiguidade, podendo acometer, se não for tratada, pescoço, ossos regionais, crânio, meninges, cérebro, globo ocular, orelha média, glândulas salivares sublinguais, vias respiratórias e pulmões.

O tipo torácico é relativamente raro em qualquer parte do mundo; pode penetrar por aspiração ou por via hematogênica a partir de foco cervicofacial; pode acometer pleura, costelas e pele, formando-se então o micetoma. De outras vezes, a localização torácica é exógena após traumatismo e, nesse caso, pode se tratar de micetoma maduromicótico, que também pode invadir os pulmões, ou de uma *nocardiose pulmonar primitiva*.

O tipo abdominal também tem frequência baixa e, em geral, é endógeno e actinomicótico; os actinomicetos vivem como saprófitas no intestino e, após trauma (ingestão de osso de galinha, facada, tiro), invadem a cavidade abdominal; o processo pode ficar circunscrito à cavidade abdominal, sendo o diagnóstico possível após laparotomia exploradora ou pós-morte; de outras vezes, o processo propaga-se para os órgãos da cavidade abdominal e/ou para a pele, na qual então se instala o micetoma. Excepcionalmente, outras localizações podem ocorrer: anorretal, vaginal (o DIU é um grande facilitador), nádegas, couro cabeludo e outros.

Qualquer actinomicetoma endógeno pode estar acompanhado de febre, calafrios, astenia, perda de peso, anorexia etc. Laboratorialmente, há velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada, leucocitose, em geral discreta, e anemia.

A *botriomicose* é causada por bactérias não filamentosas (*Eubacteriales*) e tem como principais agentes o *Staphylococcus aureus* (40%) seguido de *Pseudomonas* sp. (20%), *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus* spp. etc. (Figura 45.19). A localização das lesões cutâneas predomina nas áreas expostas, o que torna possível supor que o traumatismo seja um agente desencadeante. Outros fatores predisponentes são: diabetes, complicações pós-operatórias, imunodepressão, fibrose cística etc.; pode acometer inclusive o osso. No tipo visceral, o comprometimento pode ocorrer, de modo isolado, em vários órgãos (pulmão, fígado, coração etc.); a penetração é por inalação ou ingestão, sendo em geral associada a alguma imunodeficiência. A explicação para a circunscrição do processo seria a baixa virulência da cepa bacteriana causal.



Figura 45.19 Botriomicose por *Staphylococcus aureus*. (Cortesia da Dra. Carolina Belo.)

## **Histopatologia**

A histopatologia é semelhante para todos os tipos de micetomas; é representada por área central de inflamação rica em polimorfonucleares (verdadeiros abscessos), em cujo interior há formações patogênicas – os *grãos*; em torno, observam-se fibrose, macrófagos, células epitelioides e até mesmo células gigantes. Os grãos eumicóticos apresentam-se como massas de aspecto bastante heterogêneo, sendo possível notar em seu interior hifas entremeadas com esporos alargados, os clamidoconídios. Já os grãos actinomicóticos apresentam massa homogênea no seu interior, podendo-se, por vezes, visualizar, por meio de microscópio óptico no maior aumento, as bactérias filamentosas. Os grãos da *N. brasiliensis* podem apresentar franjas periféricas características, denominadas clavadas. Há autores que julgam que as clavadas dos grãos são consequentes a imunocomplexos.

## **Diagnóstico**

Grãos são lavados em água destilada, esmagados, clarificados, pelo KOH/lactofenol, vistos pelo microscópio; nas biopsias, os fragmentos são retirados profundamente da pele, corados por HE e PAS (Figura 7.2). Nas culturas, os fragmentos de tecido são inoculados nos meios ágar-Sabouraud-glicose (com ou sem penicilina/estreptomicina), ágar-batata glicerinado, meio nutritivo de gelatina a ágar-Czapeck-Dox, ágar-chocolate, ágar-BHI; temperaturas de 25 a 37°C.

O diagnóstico é feito pelo achado dos *grãos*, tanto em exame direto a fresco quanto em cortes histopatológicos. O simples exame do grão já é capaz de possibilitar, por vezes, a distinção dos agentes etiológicos; grãos de filamentos finos não septados e às vezes com ramificações laterais –

actinomicetoma; grãos de micélios grossos e septados com clamidosporos – eumicetoma; grãos com formações cocoides ou bacilares – botriomicose.

Completa-se o diagnóstico com a cultura e a identificação de cogumelo ou bactéria; ressalta-se a necessidade, em determinados casos (*A. israelii*), de cultivo em anaerobiose. Características macro e micromorfológicas e atividade bioquímica tornam possível classificar gêneros e espécies.

Para complementação da investigação diagnóstica, é possível utilizar técnicas de diagnóstico por imagens. Atualmente, além dos clássicos raios X, há um arsenal mais moderno, que possibilita diagnósticos mais precisos: tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintigrafia óssea. Visualizam-se aumento das partes moles, lesões osteolíticas, anquilose e espessamento da cortical.

## **Evolução e prognóstico**

São processos essencialmente crônicos que incapacitam parcialmente o homem; raramente levam à morte.

## **Tratamento**

É orientado de acordo com o isolamento dos seus agentes etiológicos, sejam bacterianos ou fúngicos.

Sulfas e sulfonas, nas doses usuais, durante meses a anos, dão resultados nos actinomicetomas por *Nocardia*, enquanto a penicilina em doses elevadas (10 milhões de UI por dia), durante longo tempo (meses), é o tratamento de escolha para os produzidos por *Actinomyces*. Trabalho recente mostra grande eficácia de imipeném como monoterapia ou associado à amicacina em casos refratários às sulfonamidas e de longa duração. Respectivamente, as doses foram de 500 mg/dia, 3 vezes, e de 500 mg/dia, 2 vezes, ou 15 mg/kg, por 3 semanas por via parenteral. Para alguns pacientes, foram necessários 2 ciclos com intervalos de 6 meses, e para todos foi mantida a diaminodifenilsulfona (DDS – 100 a 200 mg/dia) em associação a sulfametoxazol-trimetoprima (SMX/TMP – 800/160 mg/dia); o emprego desta associação é feita por muitos meses, por vezes até 4 anos. A estreptomicina (3 g, seguida de 2 g/dia, várias semanas) é indicada para os micetomas por *S. somaliensis*, *A. pelliertieri* e *A. madurae*.

Para os casos de eumicetoma e actinomicetomas com invasão óssea, a terapêutica de escolha é a cirurgia. A anfotericina B e o itraconazol têm sido referidos como úteis em alguns casos de eumicetoma. A prednisona tem sido revelada eficaz como coadjuvante quando a doença está excessivamente exsudativa, em geral por actinomicetoma.

Nos casos de botriomicose, o isolamento da bactéria e o seu antibiograma ditam a escolha do antibiótico.

Em casos específicos de actinomicetona e eumicetona, devemos proceder conforme a seguir:



- actinomicetoma exógeno: *actinomadura*, *nocardia* e *Streptomyces*:  
diaminodifenilsulfona (dapsona; DDS); 3 a 5 mg/kg/dia, por 12 a 24 meses; sulfametoxazol 400 mg/trimetoprima 80 mg VO 12/12 h, por 2 anos. Efeitos colaterais: metaglobulinemia  
sulfametoxazol 800 mg/trimetoprima 160 mg IM, 12/12 h, por 30 dias; manutenção: 6 a 15 meses, 60 a 70% de cura (Talhari). Efeitos colaterais: distúrbios gastrintestinais e hematológicos
- actinomicetoma exógeno: *Nocardia brasiliensis*:  
amicacina 15 mg/kg/dia, 3 ciclos de 21 dias, intervalo de 10 dias IV, associada ao sulfametoxazol 35 mg/kg/VO/dia 12/12 h, 2 anos/trimetoprima 7 mg/kg/dia 12/12 h, 2 anos/VO/cirurgia conservadora (Reis, 1996)  
sulfisoxazol 0,1 mg/kg/dia, por 100 dias  
amicacina 500 mg 3 vezes/dia durante 6 meses, associada ao ácido clavulânico 125 mg 3 vezes/dia/VO por 6 meses
- eumicetoma:  
itraconazol 200 mg VO 12/12 h (Londero *et al.*, 1998)  
itraconazol 200 a 300 mg/VO/dia  
anfotericina B 0,25 mg a 1,0 mg/kg/dia IV, 3 vezes/semana – dose total: 2,5 a 3,0 g (contraindicada em pacientes idosos)
- eumicetoma por *Acremonium kiliense*:  
iodeto de potássio 1,5 g VO ao dia por 3 meses. Manutenção: 3,5 g VO 3 vezes/dia, por 2 anos
- eumicetoma por fungos demáceos:
  - itraconazol 400 mg/dia VO, por 12 meses e fluorocitosina 1 g VO ao dia, também por 12 meses. Associar cirurgia conservadora – desbridamento superficial e profundo (Reis, 1996).

## ■ Zigomicoses

*Carmélia M. S. Reis e Rubem D. Azulay*

### Conceito

Grupo heterogêneo de infecções fúngicas causadas por agentes oportunistas: os zigomicetos, classe Zygomycetes, ordem *Mucorales*, gêneros *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* e *Rhizomucor*; outros agentes podem estar envolvidos, como *Saksenaea* e *Syncephalastrum*. Os zigomicetos têm pouca capacidade de produzir doenças no ser humano, a não ser que existam fatores predisponentes. Na maioria das vezes, trata-se de infecções graves, de evolução fulminante. Os mucorales são saprobióticos no organismo humano, no solo, nos alimentos e em materiais orgânicos. A espécie *Rhizopus* é responsável por 70% dos casos, apresentação mais comum e frequentemente fatal.

A outra ordem, *Entomophthorales*, apresenta 2 gêneros de interesse médico, *Basidiobolus* e *Conidiobolus*, que causam, respectivamente, a zigomicose subcutânea (basidiobolomicose) e a nasofacial (conidiobolomicose). Desse modo, podemos dividir a zigomicose em 2 grupos:

mucormicose (ou zigomicose simplesmente quando o diagnóstico é feito sem confirmação em cultura) e entomoforomicose.

## ***Mucormicose ou zigomicose sistêmica***

Os fungos têm localização visceral; fatores responsáveis pela redução da resistência do hospedeiro tornam possível a instalação da doença. Na mucormicose rinocerebral, os microrganismos penetram pelo nariz ou seios paranasais, seguindo para o cérebro e mucosa ocular; está muito associada à cetoacidose ou a diabetes melito descompensado. Outros fatores predisponentes relacionados com a imunodepressão e, conseqüentemente, com a doença, são as neoplasias, neutropenia, quimioterapia, corticoterapia, desnutrição, hemodiálise, gastroenterite, trauma, transplante renal, terapia com desferroxamina, queimaduras e usuários de drogas ilícitas venosas. As apresentações clínicas dividem-se em rino-orbitocerebral (50%), cutânea (15%), pulmonar (10%), disseminada (5 a 10%) e trato gastrointestinal (< 10%). A mortalidade é alta e ocorre nas formas disseminada e trato gastrointestinal em 100% dos casos, pulmonar em 83%, rino-orbitocerebral em 67% e cutânea em 16%. A forma originária no nariz e seios paranasais tem caracteristicamente febre baixa, dor local, secreção sanguinolenta e embotamento do sensório, que pode ser devido à cetoacidose diabética. A forma rinocerebral tem evolução aguda e letal, sendo fundamentais o diagnóstico e o tratamento precoces (Figura 45.20).



Figura 45.20 A. Entomofthoromicose por *B. ranarum*. B. Entomofthoromicose por *B. ranarum* – após 14 dias de tratamento com iodeto de potássio. Paciente apresentou iodismo e posteriormente continuou a apresentar melhora com itraconazol 200 mg/dia. (Cortesia da Dra. Luciana de Abreu.)

### ***Entomofthoromicoses ou zigomicose subcutânea***

A zigomicose subcutânea é causada por zigomiceto que invade principalmente a gordura do tecido celular subcutâneo, causando um granuloma eosinofílico.

Os agentes são espécies de 2 gêneros: *Basidiobolus* e *Conidiobolus*. São infecções crônicas, de progressão lenta e geralmente restrita ao tecido subcutâneo. A ausência de invasão vascular e intensa resposta inflamatória – geralmente com halo eosinofílico (*fenômeno de Splendore-Hoeppli*) em torno da hifa – é outra característica que separa essa infecção daquelas causadas pelos fungos do grupo das mucormicoses.

Zigomicose subcutânea causada pelo *Basidiobolus ranarum* é uma doença inflamatória ou granulomatosa crônica, geralmente restrita ao tecido subcutâneo, que ocorre primariamente nos membros inferiores, região peitoral e glúteos. Acomete crianças, com predominância no sexo masculino. As lesões evoluem mais tarde, com hiperpigmentação sem ulceração. Não há necessidade de baixa resistência para sua ocorrência (Figura 45.21).

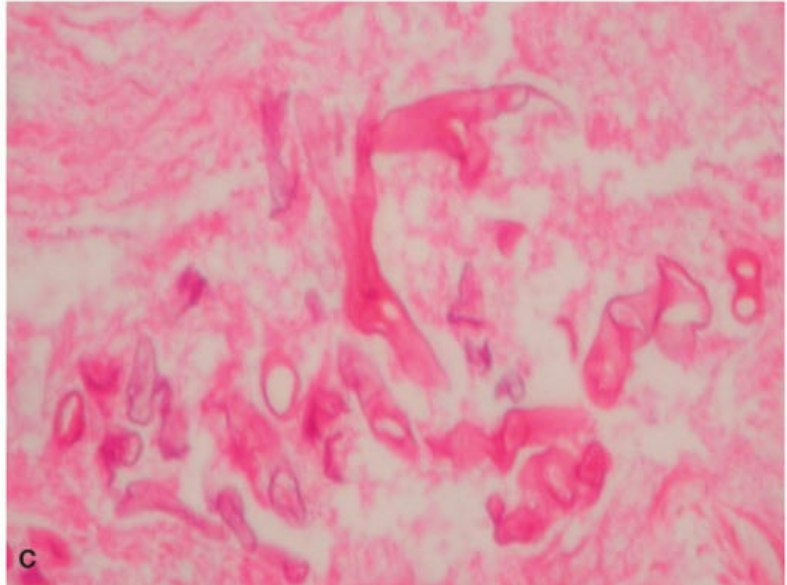
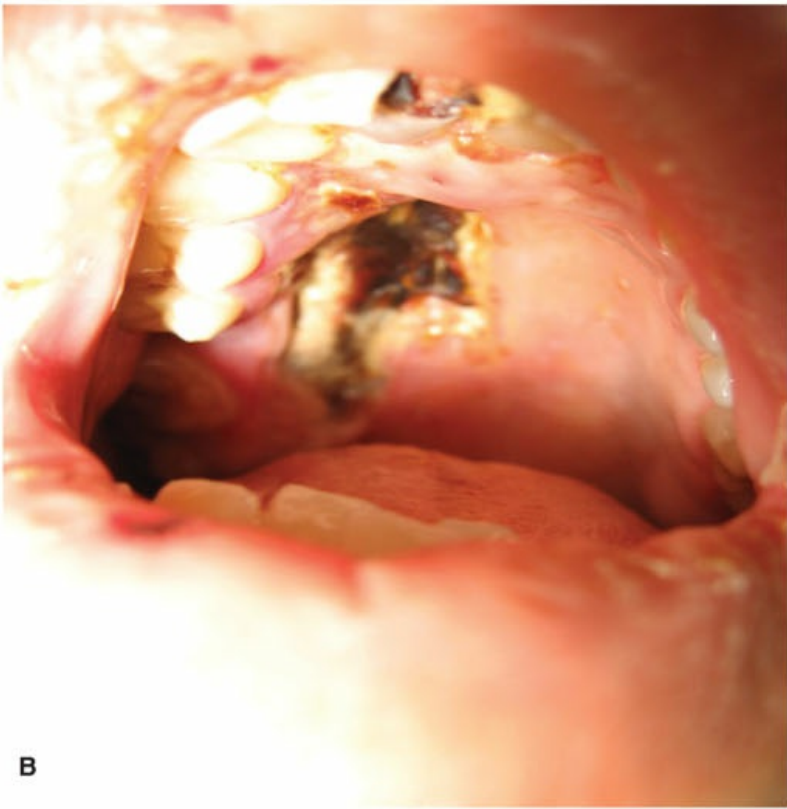


Figura 45.21 Mucormicose. A. Erosão na narina direita e edema periorbitário à direita. B. Lesão necrótica na região mediana do palato. C. Hifas cenocíticas nos tecidos e na parede vascular. (Cortesia da Dra. Daniele Ceperuelo.)

Zigomicose subcutânea causada por *Conidiobolus coronatus* ou *C. incongruus* é uma doença crônica inflamatória ou granulomatosa, caracterizada por nódulos na região nasal e seios paranasais, com edema e deformação da face. Foram descritas variantes clínicas associadas ao quadro subcutâneo, que incluem infecção sistêmica abdominal e pulmonar. As variantes disseminadas ocorrem, na maioria das vezes, em adultos, predominando em homens (80% dos casos). Muitos desses casos são oriundos de regiões tropicais e subtropicais da América do Sul ou Central. As infecções iniciam geralmente com envolvimento unilateral da mucosa nasal. Os sintomas incluem obstrução nasal, dor e drenagem dos seios paranasais. Os nódulos subcutâneos apresentam amolecimento progressivo e generalizado nas regiões nasal e paranasal; também pode ocorrer infecção em cavalo e em outros animais, com desenvolvimento de grande quantidade de lesões nasais.

## Histopatologia

Zigomicoses profundas: na HE, observa-se envolvimento dos vasos sanguíneos; o fungo invade grandes e pequenas artérias, bem como veias; a invasão causa trombose e necrose dos tecidos vizinhos. Podem ser vistas hifas largas (10 a 20  $\mu\text{m}$ , alcançando até 50  $\mu\text{m}$ ), paredes finas, irregulares, ramificadas, sem ou com poucos septos (hifas cenocíticas).

## Diagnóstico

Microscopia de material de lesões necróticas, esputo, lavado broncoalveolar e raspados de lesões cutâneas, aspirados dos seios nasais (lesões rinocerebrais) e biopsias de tecido de lesões pulmonares, gastrintestinais e/ou disseminadas. Usa-se KOH a 10% + tinta Parker ou calcoflúor mounts.

## Tratamento

O sucesso do tratamento das zigomicoses requer diagnóstico precoce, controle dos fatores predisponentes, terapia antifúngica e desbridamento agressivo, que pode ser repetido até que todo tecido necrótico tenha sido removido.

Procede-se ao tratamento adequado conforme se segue:

- forma rinocerebral: controle da acidose diabética, cirurgia agressiva com desbridamento de todo tecido necrótico. Anfotericina B 1,0 a 1,5 g/kg/dia, dose total 30 a 40 mg/kg; AmBisome® 5 mg/kg/dia (Capítulo 82)
- forma pulmonar: anfotericina B 1,0 a 1,5 g/kg/dia; ressecção de tecido necrótico do pulmão
- infecções subcutâneas causadas pelo *B. ranarum*: a terapia de escolha é o iodeto de potássio, solução saturada, 30 mg/kg/dose única, ou 3 vezes/dia, 6 a 12 meses; alguns pacientes

respondem ao uso oral de cetoconazol e fluconazol, no entanto, anfotericina B raramente tem sido útil; ressecção cirúrgica não é curativa

■ infecção submucosa causada pelo *Conidiobolus* spp.: os resultados terapêuticos têm sido desapontadores; também não tem sido útil a ressecção cirúrgica, pois pode acelerar a infecção. Além disso, emprega-se a solução de iodeto de potássio, anfotericina B e trimetoprima-sulfametoxazol. O posoconazol tem se mostrado uma alternativa útil (Capítulo 82).

## ▶ **Micoses sistêmicas**

### ■ **Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana, micose de Lutz)**

*Maria Fernanda R. Gavazzoni, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

#### **Conceito**

Micose crônica, subaguda ou raramente aguda, produzida pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, com comprometimento tegumentar e visceral. É doença granulomatosa sistêmica potencialmente letal e considerada a micose endêmica mais importante da América.

É possível que nenhuma doença tenha tido uma contribuição brasileira tão importante para o seu entendimento como a paracoccidioidomicose. Esta denominação foi oficializada a partir de 1971 pela OMS. O prefixo acrescido *para* foi decorrente de certas semelhanças com a já então conhecida coccidioidomicose (1908), daí as denominações iniciais de micose pseudococcídica, recebendo posteriormente as denominações: granuloma coccidióidico, blastomicose brasileira, blastomicose sul-americana, doença de Lutz-Splendore-Almeida. A identificação do agente etiológico, sua melhor caracterização, a descrição da estomatite moriforme, o tratamento com sulfá, anfotericina B e cetoconazol correspondem a nossa participação (Apêndice 1).

#### **Epidemiologia**

Doença endêmica exclusiva da América Latina entre México (23°N) e Argentina (34°S), com exceção de Chile, Suriname, Guiana e Guiana Francesa. Os países mais afetados são Brasil, Venezuela, Colômbia e Argentina, sendo o Brasil responsável por 80% dos casos notificados. Segundo dados do Ministério da Saúde, a paracoccidioidomicose é a 7<sup>a</sup> causa de mortalidade entre as doenças infectoparasitárias predominantemente crônicas e, dentre as micoses sistêmicas, é a que apresenta taxa de mortalidade mais elevada.

No Brasil, há registro da taxa de mortalidade por paracoccidioidomicose de 1,45 a cada 1.000.000 de habitantes no período de 1980 a 1995 e de 0,9 a 1,0 no período de 1996 a 2002.

A manifestação clínica crônica acomete preferencialmente adultos do sexo masculino, e a aguda/subaguda acomete indistintamente crianças e jovens de ambos os sexos. Mulheres em idade fértil são menos acometidas pela doença, devido à existência, no *P. brasiliensis*, de receptor

citoplasmático para o hormônio  $\beta$ -estradiol, que impede a transformação do micélio inalado para o tipo patogênico leveduriforme. A forma fúngica na fase de micélio é mais facilmente eliminada pela fagocitose de macrófagos e neutrófilos do que a célula leveduriforme. A doença distribui-se de maneira desigual em um mesmo país, obedecendo a características geográficas e climáticas da região em questão. Por este motivo, as áreas com maior número de casos de paracoccidioidomicose são denominadas “reserváreas” em vez de áreas endêmicas. No Brasil, a região Centro-Sudoeste é a mais afetada, especialmente as áreas rurais localizadas próximo a rios, com temperatura média anual entre 17 e 24°C, invernos curtos e pouco rigorosos, índice pluviométrico entre 500 e 2.500 mm/ano e altitude máxima de 1.500 m. Tabagismo e etilismo crônico parecem desempenhar papel facilitador de doença na forma crônica do adulto.

## **Etiopatogenia**

O *P. brasiliensis* é um fungo dimorfo, de nicho ainda não totalmente conhecido, tendo sido isolado de vegetais e solo de regiões úmidas, em que permanece como micélio; desconhece-se infecção inter-humana. É rico em  $\beta$ -1,3 glucana no modo de micélio e rico em  $\alpha$ -1,3 e  $\alpha$ -1,6 glucana na fase leveduriforme, sendo estas importantes na virulência do fungo. Seu principal antígeno é a glicoproteína de 43 kDa denominada Gp43. Em geral, penetra no organismo pela via respiratória, sendo questionável sua penetração através da pele e mucosas (higiene anal com vegetais). A infecção é adquirida por inalação de propágulos infectantes, ocorrendo, em geral, nas 2 primeiras décadas de vida. Alguns casos podem evoluir para a permanência do fungo viável, latente. A doença pode surgir logo após o contágio, sendo estas formas as mais agressivas, ocorrendo em geral na criança ou adulto jovem. A gravidade da infecção dependerá do estado imunológico do hospedeiro, havendo um polo hiperérgico, outro anérgico e tipos intermediários; o primeiro é representado pela paracoccidioidomicose – infecção (paracoccidioidina positiva na ausência de doença) e pelas formas circunscritas e autolimitadas da doença nas quais a imunidade celular é preservada (paracoccidioidina positiva) e os títulos de anticorpos específicos são baixos; no polo anérgico, o quadro clínico é grave e progressivo, a imunidade celular está comprometida (paracoccidioidina negativa) e os títulos de anticorpos específicos são elevados. Testes realizados em animais de experimentação revelam um padrão de resposta imunológica predominantemente Th1 em camundongos resistentes à paracoccidioidomicose e um padrão predominantemente Th2 em camundongos sensíveis. Neutrófilos e macrófagos têm importante papel protetor por meio da realização da fagocitose do fungo, principalmente nas fases iniciais de doença. Pela frequência de testes de paracoccidioidina positivos encontrados em levantamentos epidemiológicos, parece ser significativo o percentual de casos de paracoccidioidomicose – infecção, sem doença.

## **Clínica**

A classificação clínica da paracoccidioidomicose é dividida em 4 grandes grupos: *infecção*, sem lesões clínicas; *crônica do adulto*, resultante da reativação de um foco latente de infecção,



podendo ser unifocal (acometimento de um único órgão) ou multifocal (acometimento de vários órgãos); *aguda ou subaguda juvenil*; e *cicatricial*, que corresponde a pacientes tratados, com cicatrizes. A classificação crônica do adulto manifesta-se após longo período de incubação, podendo chegar a anos. O principal órgão acometido é o pulmão (80 a 90%). Podem ocorrer lesões nas mucosas oral e nasal, laringe, suprarrenais, pele, SNC, intestinos e sistema esquelético. Na classificação juvenil, ocorre comprometimento predominantemente do sistema reticuloendotelial.

### **Lesões mucosas**

A estomatite moriforme de Aguiar Pupo é típica e a mais comum, caracterizando-se por lesões eritematoexulceradas com pontilhado finamente hemorrágico semelhante à superfície de uma amora (Figura 45.22); outros aspectos, como lábio trombiforme, lesões infiltrativas, vegetantes e ulcerativas, podem ocorrer nas mucosas oral, nasal, faríngea e laríngea; as lesões orais e/ou nasais podem afetar a pele circunvizinha; sialorreia é frequente (Figura 45.23).



Figura 45.22 Paracoccidioidomicose – estomatite moriforme de Aguiar Pupo. (Cortesia da Dra. Carolina Martinez.)



Figura 45.23 Paracoccidioidomicose – lesões erosiva e vegetante, infiltração nas narinas e nos lábios.

### **Lesões cutâneas**

O número de lesões varia desde uma a inúmeras; morfologicamente, podem ser papulosas, papulopustulosas, papulotuberosas, vegetantes, ulcerovegetantes e ulceradas; predominam na metade superior do corpo (Figura 45.24). É necessário chamar atenção para o fundo das lesões, que se mostra mamilonado, com pontilhado hemorrágico e aspecto moriforme (Figura 45.25); em casos excepcionais, podemos ter lesões tuberosas, em placa, lembrando sarcoidose ou lúpus vulgar (lesões sarcoídicas ou lupoides).



Figura 45.24 Paracoccidioidomicose – lesões ulcerovegetantes.



Figura 45.25 Paracoccidioidomicose – lesão ulcerovegetante. Observe o detalhe. (Cortesia da Dra. Carolina Martinez.)

## Adenopatias

Podem ser regionais ou generalizadas, simulando linfoma. Na maioria das vezes, há amolecimento e fistulização, lembrando a tuberculose ganglionar; pode existir adenopatia

subclínica (Figuras 45.26 e 45.27).



Figura 45.26 Paracoccidioidomicose (adenopatia e lesões cutâneas).

### Lesões pulmonares



Figura 45.27 Paracoccidioidomicose (adenopatia e lesões cutâneas). (Cortesia da Dra. Carolina Martinez.)

Ocorrem em 80 a 90% dos casos. Os padrões radiológicos podem ser:

- micronodular (10%) (miliar): lesões intersticiais caracterizadas por pequenas nodulações, com diâmetro variando de 1 a 2 mm, disseminadas em ambos os hemitórax
- nodular (11%): lesões intersticiais caracterizadas por vários nódulos, variando de 4 a 5 mm, difusamente distribuídos em ambos os hemitórax
- infiltrativo (40%): lesões intersticiais disseminadas em ambos os hemitórax, geralmente simétricas, com maior evidência no terço médio
- pneumônico (16%): comprometimento alveolar com focos de condensação de aspecto broncopneumônico, flocoso, bilateral e simétrico, frequentemente comparado a asas de borboleta
- cavitário (8%): engloba as cavidades de conteúdo aéreo no interior do parênquima pulmonar. Este tipo de lesão é mais bem evidenciada em estudos tomográficos
- fibrótico ou estriado (5%): caracterizado por estrias e faixas densas de aspecto fibrótico, que se dirigem dos hilos para a periferia dos campos pulmonares. Esta fase corresponde à evolução do processo de fibrose pulmonar
- misto (20%): associação de 2 ou mais padrões. Em 12 a 15% dos casos, pode haver associação com tuberculose pulmonar, principalmente quando há comprometimento alveolar ao exame radiológico.

### **Envolvimento de outros órgãos**

Em geral, representa generalização da doença, podendo mesmo haver septicemia. Tubo gastrintestinal, fígado, baço e suprarrenais são os mais comprometidos; no entanto, qualquer órgão pode estar envolvido, inclusive o SNC (Figura 45.28). Atenção para apresentações infantis graves com predominância de adenopatias generalizadas (95%), hepatomegalia (40%), esplenomegalia (23%), febre, lise de ossos, acometimento do estado geral, geralmente poupando os pulmões. É a apresentação clínica de maior taxa de mortalidade. Os autores, inclusive, já presenciaram um caso de choque.



Figura 45.28 Paracoccidioidomicose. A. Lesões ulcerovegetantes em paciente com icterícia por compressão de colédoco por linfadenite. B. Forma aguda com hepatoesplenomegalia e adenite.

### Pacientes imunodeprimidos

Pacientes com AIDS ou outras doenças imunossupressoras apresentam variações clínicas da paracoccidioidomicose com características da forma aguda juvenil, no entanto, com lesões de mucosa iguais às vistas na forma crônica com aspecto granuloso e também com envolvimento pulmonar intersticial difuso em 74%. Nesses casos, a doença provavelmente resulta da reativação de um foco latente (como na forma crônica), contudo, em geral, apresenta grave acometimento multifocal, principalmente do sistema reticuloendotelial. Achados de histopatologia mostraram uma resposta granulomatosa fraca nos doentes com AIDS, tal qual observado nas formas juvenis clássicas. Outros aspectos já relatados na literatura, embora pouco observados, são aspecto de

linfoma, pneumotórax, calcificações e acometimento pleural.

### Forma cicatricial

Como consequência de um tratamento adequado, devido ao processo de fibrose, os pacientes podem apresentar complicações, como *cor pulmonale*, devido ao intenso acometimento pulmonar, principalmente em tabagistas com DPOC. Pode haver acometimento de suprarrenais, como resultado de embolismo de pequenos vasos por grandes células fúngicas, além de endovasculite, granulomas e necrose de caseificação local devido à embolia. A paracoccidioidomicose é a mais frequente causa de doença de Addison nas “reserváreas”. Resultado de necropsia revela acometimento das suprarrenais em 90% dos casos.

Outras complicações: disfonia, traqueostomia definitiva, microstomia (Figura 45.29), perfuração do palato, síndrome disabsortiva, edema linfático, linfangiectasias, insuficiência respiratória.



Figura 45.29 Paracoccidioidomicose – microstomia residual.

### Histopatologia

O exame histopatológico revela duplicidade reativa, isto é, infiltração exsudativa, por meio de microabscessos de neutrófilos e granuloma gigantocitário e/ou tuberculoide, com parasitas no interior dos microabscessos e das células gigantes. Podemos observar ainda a característica criptoesporulação, com aspecto em roda de leme (gemulação múltipla e simultânea em torno do parasita). Nos pacientes com testes de paracoccidioidina positivos, encontramos granulomas bem constituídos de poucos parasitas, ao contrário do tipo anérgico.

### Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se primordialmente na visualização e no isolamento do fungo por meio do

exame direto; contudo, outros parâmetros devem ser averiguados.

### Exame direto

No exame micológico direto, a fresco (secreções) ou corado pelo Giemsa (esfregaços), observam-se, com relativa facilidade, células arredondadas com membrana de duplo contorno, gemulação única ou múltipla. A cultura é realizada em ágar-sangue a 37°C, com crescimento, em 15/20 dias, de colônias cerebriformes de coloração creme, microscopicamente semelhantes às formas encontradas nos tecidos ou em Sabouraud a 25°C com crescimento de colônias filamentosas, esbranquiçadas e penujentas, cuja microscopia revela elementos micelianos em cerca de 20 dias (Figuras 45.30 e 7.6).

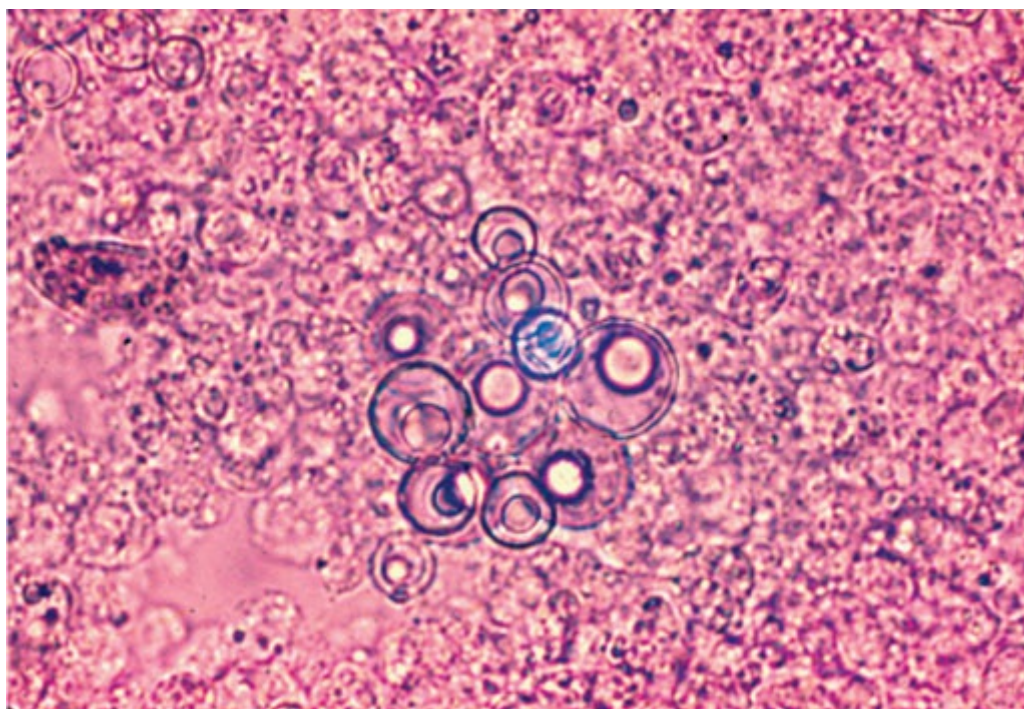


Figura 45.30 Exame micológico direto do *Paracoccidioides brasiliensis* com a típica criptoesporulação e membrana de duplo contorno.

### Exame histopatológico

Os fungos são mais bem evidenciados pelas técnicas argênticas ou pelo PAS.

### Provas imunológicas

As provas sorológicas, identificadoras de anticorpos anti-*P. brasiliensis* (contra o antígeno Gp43), são importantes para auxílio diagnóstico e, por meio de titulação seriada, na avaliação de atividade da doença. As provas clássicas de precipitação em tubo e fixação de complementos têm sido substituídas por outras de maior sensibilidade, especificidade e praticidade, tais como a ELISA, imunodifusão, imunodifusão radial, imunofluorescência indireta e, especialmente, a imunoeletroforese. Por este último método, Yarzabal identificou mais de 25 frações antigênicas do *P. brasiliensis*; contudo, apenas uma fração com atividade de fosfatase alcalina que migra para o polo catódico, em que forma, em soro, um grande arco de precipitação (arco  $E_2$ ), foi sempre (exceto em um soro) evidenciada e não ocorreu com antígenos de outros fungos com os quais pode



haver reação cruzada (*Histoplasma*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Emmsonia* e *B. dermatitidis*), conferindo a esse arco  $E_2$  especificidade de 100% e sensibilidade altíssima e, portanto, valor diagnóstico. Trabalhos de Valle *et al.* indicam a utilização da imunodifusão dupla como método ideal para seguimento dos pacientes como controle de cura. A sorologia tende a manter-se em níveis baixos até 1:4 após o tratamento, podendo chegar à negatificação. A elevação de 2 ou mais diluições sugere reativação da doença.

Quanto à imunidade celular, a interpretação do teste da paracoccidioidina deve ser cuidadosa, pois sua positividade pode significar apenas infecção ou doença prévia, enquanto, no polo anérgico, é sempre negativa. Os pacientes de paracoccidioidomicose podem apresentar uma depressão de todo esse setor.

### **Outros exames**

Radiografia de tórax (em busca do frequente comprometimento pulmonar); tomografia computadorizada pulmonar para observação de acometimento não visualizado aos raios X de tórax convencional, hemossedimentação (elevada e guardando relação direta com a atividade da doença); hemograma (oligocitemia normocrômica, leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda, eosinofilia, linfócitos atípicos e monocitose); eletroforese de proteína (hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, especialmente nos casos graves). No escarro, deve-se pesquisar também bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) devido à associação com tuberculose. A pesquisa do antígeno Gp43 na urina pode ser de especial importância nos pacientes imunodeprimidos.

### **Evolução e prognóstico**

Os casos de cura espontânea devem ser mais frequentes do que se supõe; a doença, quando instalada, costuma ter um curso progressivo e, muitas vezes, grave; antes da sulfamidoterapia, a mortalidade aproximava-se dos 100%.

### **Tratamento**

Sulfonamidas são eficazes. O que mais se utiliza no momento é a associação sulfametoxazol e trimetoprima. As formulações para uso oral são utilizadas nas formas leves e moderadas da paracoccidioidomicose. Utiliza-se como dose de ataque o equivalente a 2.400 mg/dia de sulfametoxazol (SMZ) e 480 mg/dia de trimetoprima (TMP). Após 2 meses, reduz-se para 1.600 mg/dia de sulfametoxazol e 320 mg/dia de trimetoprima por 22 meses. O seu uso venoso é utilizado na neuroparacoccidioidomicose ou nas formas graves. As sulfas solúveis, na dose de 3 g diários; as de retardo, sobretudo pela facilidade do manejo, na dose de 500 mg [1 comprimido por dia de sulfametoxipiridazina ou 1,5 g (3 comprimidos por dia de sulformetoxina)]. O tratamento deve ser contínuo e, no mínimo, por 2 anos, apesar de a resolução das lesões ocorrer em poucos meses. Existe sulforresistência. Os fármacos que podem ser empregados nos casos graves são a anfotericina B, na dose de 1 mg/kg/dia ou solução intravenosa de sulfametoxazol/trimetoprima, na dose de 2 ampolas cada 8 h até melhora clínica do paciente que possibilita a introdução da

medicação antifúngica oral.

O consenso de paracoccidioomicose de 2006 indica esquemas de tratamento conforme a gravidade do quadro clínico (Quadro 45.1). É interessante ressaltar que tanto o tratamento com SMZ + TMP quanto com o itraconazol oral são indicados como primeira escolha para adultos, dependendo da disponibilidade das substâncias, experiência do médico e interações medicamentosas com outros fármacos usados pelo paciente. O tempo de duração parece ser menor com o uso do itraconazol (18 meses) do que com SMZ+TMP (24 meses). Para crianças, a primeira escolha permanece sendo SMZ+TMP.

Quadro 45.1		Esquema de tratamento ambulatorial para quadros leves e moderados de paracoccidioomicose.*
Medicamento	Dose	Duração
Itraconazol**	Adultos: 200 mg/dia logo após umas das refeições principais (almoço ou jantar). Dose única Crianças com menos de 30 kg e mais de 5 anos, 5 a 10 mg/kg/dia. Ajustar a dose não abrindo a cápsula***	6 a 9 meses nas formas leves e 12 a 18 meses nas moderadas
Sulfametoxazol/trimetoprima**	Adultos: trimetoprima – 160 a 240 mg; sulfametoxazol – 800 mg a 1.200 mg (VO a cada 12 h) Crianças: trimetoprima – 8 a 10 mg/kg; sulfametoxazol – 40 a 50 mg/kg (VO a cada 12 h)	12 meses nas leves e de 18 a 24 nas formas moderadas

\*Casos graves devem ser encaminhados a centros de maior resolatividade.

\*\*Primeira escolha para adultos, com base na facilidade de administração, melhor aderência e tolerabilidade. Crianças não deglutem cápsulas de itraconazol; é possível utilizar a solução oral de sulfametoxazol/trimetoprima.

\*\*\*Maior experiência em crianças é com sulfametoxazol/trimetoprima.

Consenso em Paracoccidioomicose (2006).

O uso de corticosteroides sistêmicos como terapia adicional é relatado na literatura médica como sendo possível em doenças infecciosas. Sua utilização visa evitar reações imunológicas exuberantes no início do tratamento quando a doença afeta órgãos vitais cuja fibrose aguda pode ameaçar a vida do paciente. Exemplo de indicação é o acometimento da laringe, com possibilidade de estenose e limitação da passagem de ar ou o acometimento do SNC. Benard *et al.* (2012) descrevem a observação de 4 casos: estenose de laringe, granuloma cerebral, massa abdominal e destruição aguda e necrose de linfonodos na doença avançada. Os autores utilizaram prednisona 1 mg/kg/dia durante 2 a 3 semanas com diminuição progressiva da dose para suspensão em, no máximo, 30 dias. Também indicam o uso da dexametasona ou hidrocortisona para pacientes com indicação de tratamento IV. É importante a exclusão de tuberculose e estrogiloidíase para utilização segura da corticoterapia.

A anfotericina B está indicada principalmente nos casos extensos ou graves (Capítulo 82, item *Anfotericina B*); no entanto, muitos autores preferem a combinação de sulfametoxazol e trimetoprima mesmo para casos graves. Os corticoides podem ser associados no soro glicosado para diminuir ou evitar os efeitos colaterais, além de terem ação no sentido de evitar a fibrose (o

que é muito comum na cura da doença com os efeitos terapêuticos paradoxais – fibrose pulmonar, falência cardíaca direita).

Outras opções são o cetoconazol VO 400 mg/dia durante 30 dias e, a seguir, 200 mg/dia até completar 2 anos, que também apresenta bons resultados, sendo indicado sobretudo nos quadros crônicos ou subagudos. O fluconazol venoso é indicado como primeira escolha para tratamento da neuroparacoccidioidomicose na dose de ataque de 400 a 800 mg/dia.

O voriconazol, um novo antifúngico triazólico de segunda geração, uso oral e venoso, tem sido usado como opção de tratamento da paracoccidioidomicose. Sua boa penetração no sistema nervoso central torna possível a indicação desta substância para a neuroparacoccidioidomicose na dose de 200 mg 12/12 h.

### **Critérios de cura**

Na ausência de cura biológica, é fundamental acompanhar a evolução do tratamento também por meio de parâmetros laboratoriais (VHS e eletroforese de proteínas). Mesmo após a interrupção do tratamento, é importante monitorar os pacientes na expectativa de uma eventual recidiva.

Cura clínica, com resolução dos sinais e sintomas; cura micológica, com eliminação do agente ou comprovação de inviabilidade; cura radiológica, com estabilização das imagens radiológicas durante o acompanhamento; cura sorológica, com negatização ou diminuição e manutenção de níveis sorológicos baixos por, no mínimo, 2 anos. O ideal é o acompanhamento vitalício do paciente uma vez ao ano após a alta terapêutica com avaliação comparativa sorológica e radiológica em relação ao ano anterior.

## **■ Coccidioidomicose**

*Carmélia M. S. Reis e David R. Azulay*

### **Conceito**

Micose sistêmica produzida pelo *Coccidioides immitis*, fungo dimórfico, em que predomina o quadro pulmonar, comprometendo, com menor frequência, pele, laringe, ossos, articulação, meninges, dentre outros. Após a contaminação, 60% dos indivíduos apresentam infecção inaparente (intradermorreação +); geralmente, os demais apresentam infecção moderada ou levemente grave.

### **Epidemiologia**

O reservatório é o solo, especialmente em locais secos e com pH alcalino. A doença acomete o homem e outros animais (gados bovino, ovino, caprino, dentre outros). A infecção é adquirida após inalação de artroconídios do *C. immitis* de solo de áreas endêmicas; a transmissão por inoculação (inclusive em acidente de laboratório) não é comum; transmissão durante a gravidez é rara e, quando ocorre, pode haver mortalidade neonatal.

O período de incubação varia de 1 a 4 semanas. É endêmica no sudoeste dos EUA, região norte

do México e norte da Argentina, Paraguai, Colômbia e Venezuela. Até o final da década de 1970, o Brasil era considerado área indene para essa doença. A partir do relato de vários casos, todos procedentes da região Nordeste brasileira (em especial Piauí), tornou-se imperativo que essa infecção entre no diagnóstico diferencial de doenças com quadro clínico semelhante. Afeta qualquer idade, raça ou gênero (ocorrendo mais em homens); incide mais no verão. Nas áreas endêmicas, é doença importante entre arqueólogos, recrutas militares, caçadores de tatu e trabalhadores cuja atividade profissional leva a migrações constantes para áreas onde está o agente etiológico. A doença ocorre frequentemente em chimpanzés (*Pan trogloditas*) e tem sido descrita em gorilas e outros primatas como macacos do sul do Texas.

## **Clínica**

As manifestações mais comuns são: comprometimento respiratório baixo, febre, sudorese noturna, dor pleural, dispneia, tosse produtiva, artralgia e anorexia. Eritema nodoso, polimorfo e reações exantemáticas podem ocorrer em até 20% dos casos. Os achados radiológicos revelam adenomegalia hilar e infiltração pulmonar com derrame pleural. A infecção residual, em quadros de coccidioidoma (lesão nodular) ou em cavitação, persiste em até 5% dos casos que desenvolveram infecção primária, podendo estar associada a fibrose e calcificações.

A forma disseminada é rara, embora fatal, e é observada em pacientes de alto risco (p. ex., AIDS). Clinicamente, caracteriza-se por lesões pulmonares, acompanhadas por abscessos em todo o corpo, especialmente nos tecidos subcutâneos, pele, ossos e SNC. A disseminação da doença ocorre de maneira bastante complicada; por esse motivo, os pacientes soropositivos para HIV ou com AIDS devem ser seguidos criteriosamente.

## **Diagnóstico diferencial**

É realizado com tuberculose, meningite tuberculosa, paracoccidioidomicose, esporotricose, histoplasmose, neoplasias, dentre outras.

## **Diagnóstico**

A coleta e o processamento de material para exame direto e cultura devem ser feitos por pessoal treinado, em laboratório de segurança nível IV.

### **Exame direto**

Esférulas medindo até 60  $\mu\text{m}$ , contendo endósporos vistas no pus, escarro, líquido cefalorraquidiano (LCR), raspado de lesão de pele, biopsia e sangue (pouco comum).

### **Cultura**

Meios ágar-BHI, ágar-Sabouraud-glicose, ágar-sangue; as colônias são inicialmente úmidas e glabras; no entanto, rapidamente passam a ser filamentosas e branco-acinzentadas, com reverso amarronzado, após incubação a 25 a 30°C por 2 a 7 dias. A microscopia revela artroconídios hialinos separados uns dos outros por uma célula disjuntora. A histopatologia pode ser útil com

achado de esférulas com endósporos.

## Provas imunológicas

Os testes sorológicos são empregados na detecção de anticorpos IgM específicos, nos quadros agudos (aparecem após 4 semanas e desaparecem após 2 a 6 meses). São detectados pela aglutinação (látex) ou imunodifusão; IgG nas fases tardias da doença. Os testes cutâneos com esferulina têm pouco valor diagnóstico, pois permanecem positivos, mesmo após a infecção. A identificação pelo teste de exoantígeno é agora o método de escolha.

## Tratamento

Anfotericina B, 0,5 a 0,7 mg/kg/dia, 2 g dose total, seguida de fluconazol 400 mg/dia, 6 a 12 meses ou itraconazol, 300 mg/dia, pelo mesmo período. O critério de cura é clínico, agregado à negatização do exame micológico. O fluconazol está especialmente indicado nos quadros que comprometem o SNC, pela sua excelente difusão cerebral. Posaconazol, antifúngico triazólico, tem demonstrado ser eficaz, seguro e com boa tolerância em coccidioidomicose disseminada não meningocócica (400 mg/800 mg/suspensão).

## Vigilância epidemiológica

O diagnóstico e o tratamento precoce dos casos identificados ajudam a evitar as formas graves, e a investigação epidemiológica, localizando possíveis focos, controla o aparecimento de novos casos. A notificação ao setor de vigilância epidemiológica é obrigatória. Em áreas endêmicas, é recomendado umedecer solos secos, campos de pouso, usar máscaras e, se possível, veículos com ar refrigerado. Os profissionais de saúde devem seguir estritas normas de biossegurança ao manejarem pacientes ou manipularem amostras em laboratório. Recomenda-se desinfecção concorrente de secreções e objetos dos doentes para evitar possíveis contaminações dos profissionais de saúde.

## ▪ Histoplasmose

*Carmélia M. S. Reis e David R. Azulay*

## Conceito

Micose sistêmica, de acometimento predominantemente pulmonar, causada pelo *Histoplasma capsulatum* (*Hc*) que tem afinidade pelo sistema fagocitário-mononuclear. Essa espécie apresenta 2 variedades: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, de distribuição universal, e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, restrita à África.

## Epidemiologia

Seus esporos são encontrados em cavernas, sótãos, casas velhas e/ou abandonadas, galinheiros e no solo. Os reservatórios animais são os morcegos, galinhas e outras aves gregárias. A transmissão ocorre pela inalação dos esporos em suspensão com a poeira nesses locais. O

período de incubação é de 3 a 30 dias. Nas investigações sobre epidemiologia e patogênese, têm sido utilizadas técnicas variadas, dentre as quais, imunológicas, genéticas e bioquímicas.

O *Hc* var. *capsulatum* é um fungo geofílico que cresce em fase filamentosa, multicelular na natureza, no entanto, ao infectar o hospedeiro suscetível, transforma-se em levedura unicelular, induzida pela mudança de temperatura. Essa transição dimórfica é necessária para a manifestação da sua virulência.

## **Clínica**

Existem *formas assintomáticas*. As *sintomáticas* incluem a histoplasmose pulmonar primária e crônica e a histoplasmose localizada ou disseminada. As infecções pulmonares são mais frequentes e, quando o fungo não é eliminado completamente, ele pode se manter no hospedeiro por meio de infecção “latente”. Com a redução da resposta imune, devido à imunossupressão ou imunodeficiência, pode resultar na reativação endógena da doença, com possível enfermidade sistêmica.

O comprometimento tegumentar é representado por lesões ulceradas e infiltradas de mucosas da boca, faringe, laringe e pele, algumas vezes lesões articulares e ósseas. Lesões molusco-símile são descritas, com certa frequência, em pacientes com AIDS; cerca de 40% desses pacientes apresentam linfadenopatia generalizada. A infecção inaparente é comum e revelada pela positividade do teste da histoplasmina.

A forma africana causada pelo *Histoplasma duboisii*, com manifestação clínica predominantemente cutânea, manifesta-se por pápulas, tubérculos, úlceras, abscessos, nódulos, vegetações e, frequentemente, tem comprometimento ganglionar regional; lesões osteoarticulares são comuns, embora o comprometimento pulmonar seja raro.

## **Diagnóstico**

### **Exame direto**

O fungo é evidenciado no escarro, sangue, medula óssea e sedimento urinário. Cora-se pelo Giemsa e, nos cortes histológicos, pelo HE, prata (Grocott) e PAS. São vistas pequenas células, arredondadas ou ovais, de dimensões de 2 a 5 µm.

### **Cultura**

Os espécimes são inoculados nos meios de ágar-BHI, ágar-Sabouraud-glicose, ágar-sangue; em temperatura ambiente, as colônias são algodinosas ou pulverulentas brancas, com reverso amarelado, cuja microscopia mostra hifas, microconídios globosos de 3 a 5 µm e macroconídios mamilonados de 8 a 20 µm; em temperaturas de 37°C, são membranosas, úmidas e cremosas, de cor bege ou branco-amareladas; são estruturas leveduriformes de 1 a 5 µm.

### **Provas imunológicas**

Pesquisa de anticorpo anti-*H. capsulatum* (fixação do complemento e imunodifusão em gel de

agarose), detecção de antígeno por radioimunoensaio em sangue e urina; IDR histoplasmina.

## **Tratamento**

Itraconazol 400 mg/dia VO, por 6 a 24 semanas; anfotericina B 0,5 a 0,7 mg/kg/dia durante 10 semanas; AmBisome® 3 mg/kg/dia durante 12 meses.

Manutenção: itraconazol 200 a 400 mg ou fluconazol 100 a 400 mg, por tempo indeterminado. Tratamento sulfamídico está indicado, principalmente nas manifestações iniciais da doença.

## **■ Criptococose**

*Carmélia M. S. Reis e Rubem D. Azulay*

## **Conceito**

É uma infecção sistêmica causada pelo *Cryptococcus neoformans* (*Cn*), *Filobasidiella neoformans*, estado teleomorfo; fungo leveduriforme, encapsulado, patogênico para o homem que geralmente penetra no organismo por via respiratória por inalação de propágulos, determinando lesões pulmonares, em geral regressivas, e focos secundários de disseminação hematogênica para pele, ossos, rins, fígado, baço e, principalmente, sistema nervoso central, em que se apresenta como meningoencefalite subaguda ou crônica. É a causa mais comum de micose sistêmica em pacientes com HIV e outras doenças imunossupressoras.

## **Epidemiologia**

É uma micose cosmopolita; no entanto, a variedade e o sorotipo desse agente etiológico não se distribuem uniformemente. O *Cn* existe em 3 variedades: *Cn* var. *grubii* (sorotipo A), *Cn* var. *neoformans* (sorotipo D), ambos distribuídos em todo o mundo, e *Cn* var. *gattii* (sorotipos B e C), limitado a regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, predomina o sorotipo A em todo o território, enquanto o sorotipo B ocorre com maior frequência no Nordeste; o sorotipo D é raro, e o sorotipo C ainda não tem relato no nosso país.

Esses fungos são comumente encontrados no solo e em excretas de pombos e morcegos, notadamente nos grandes centros urbanos, onde sua disseminação é muito ampla, inclusive em poeira doméstica e ocos de árvores em decomposição. Esses animais são protegidos das infecções pela sua elevada temperatura corporal (41,5 a 43,3°C). O único reservatório conhecido do *Cn* var. *gattii* é o *Eucalyptus camaudulensis*; tem sido descrito em madeira em decomposição e em ocos de árvores de área endêmica do Brasil. Outras espécies consideradas oportunistas, como *albidus*, *laurentii*, *uniguttulatus*, *curvatus* dentre outras, são isoladas em raspados cutâneos, secreções de vias respiratórias, lavados brônquicos, fezes, urina, particularmente em pacientes imunodeprimidos.

O *Cn* constitui um poluente aéreo nos grandes centros urbanos, onde infecções e reinfecções exógenas ocorrem com grande frequência, acometendo grande parte da população. Todavia, os casos clínicos da doença são raros, demonstrando uma elevada resistência natural ao fungo.

Embora a via inalatória seja clássica, deve-se considerar, em imunodeprimidos, a possibilidade da disseminação a partir da colonização de mucosas, em que o fungo afetaria a corrente circulatória por transcapilaridade.

## **Etiopatogenia**

A cápsula que envolve o parasita é formada fundamentalmente de polissacarídios, dos quais se destaca glucoronoxilomanana, que tem capacidade antigênica, inibe a fagocitose, consome o complemento, absorve e neutraliza a opsonina e outros anticorpos protetores. Os polissacarídios, em alta concentração, bloqueiam a quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos e inibem a síntese dos anticorpos, embora possam também induzir a produção de anticorpos humorais.

## **Clínica**

Lesões cutâneas por disseminação hematogênica são observadas em cerca de 10% dos casos, apresentando-se como pápulas, aspecto molusco-símile característico, papulonecroticas, celulite ou ulcerações, com drenagem de pus rico em parasitas (Figura 45.31). As lesões osteoarticulares ocorrem em cerca de 5%, em vértebras, pélvis, crânio ou costelas. Os rins e a próstata são acometidos sem manifestações específicas; o isolamento do fungo é feito na urina nas apresentações disseminadas.



Figura 45.31 Criptococose – lesões molusco-símiles que também podem ser encontradas na histoplasnose.

## **Diagnóstico**

Os espécimes analisados são o líquido cefalorraquidiano (LCR), sedimento de urina, lavado broncoalveolar, exsudatos de feridas, pus aspirado de nódulos flutuantes e biopsias de lesões suspeitas.

### **Exame direto**

Tinta nanquim/nigrosina. À microscopia, apresenta um campo escuro, em que as leveduras



dispõem ao seu redor de uma cápsula de polissacarídeos de natureza inerte (não reage com o corante), formando um halo claro ao redor de cada levedura.

## Cultura

Os espécimes são inoculados nos meios de ágar-BHI, ágar-Sabouraud-glicose, ágar-levedura à temperatura ambiente e a 37°C. Apresentam crescimento rápido 24 a 48 h ou mais de 1 semana, em função da densidade do parasita presente na amostra. O hemocultivo é também uma técnica usada principalmente nos pacientes com HIV.

Para classificação das espécies, utilizam-se as provas bioquímicas, a constar:

- prova da urease (Figura 7.7): ágar-ureia de Christensen
- existência de compostos fenólicos: ágar-alpistre, ágar-ácido cafeico, ágar-DOPA (colônias marrons), indicativo da atividade da enzima fenoloxidase
- prova de identificação das variedades *neoformans* e *gattii*: meio CGB (canavanina, glicina azul e bromotimol), em que a var. *gattii* torna o meio azul.

## Provas imunológicas

Aglutinação em látex (detecção do antígeno capsular), sensibilidade e especificidade de 90%; pode apresentar resultados falso-positivos por reação cruzada com fator reumatoide, tricosporonoses disseminadas e bacilos Gram (+) lentos DF-1.

## Exame histopatológico

Infiltrado inflamatório constituído fundamentalmente de macrófago. A cápsula do *C. neoformans* é demonstrada no tecido mediante coloração pelo mucicarmim de Mayer e *alcian-blue*.

## Tratamento

Anfotericina B 0,7 a 1,0 mg/kg/dia IV com ou sem 5-fluorocitosina (100 a 150 mg/kg/dia VO por 2 a 3 semanas é o tratamento de escolha nos pacientes com AIDS). Segue-se itraconazol ou fluconazol, 200 a 400 mg/dia/VO ou IV por 10 semanas, respectivamente; manutenção: 200 mg/VO/dia, por toda a vida. O critério de cura, 3 culturas negativas (liquor), com intervalo de 15 dias; ainda queda nos títulos sorológicos do látex, inexistência de lesões encefálicas no TC, normalização na taxa de glicose no liquor.

## ► Infecções fúngicas em imunodeprimidos

*Beatriz Reis, Tiago Silveira Lima e David R. Azulay*

Além das micoses “clássicas” já abordadas na AIDS, doença imunodepressora crônica relativamente comum, é cada vez mais frequente nos depararmos com pacientes em situações de profunda depressão imunológica – caso dos neutropênicos com leucemias e em uso de esquemas citotóxicos potentíssimos. É neste contexto delicado que se instalam as infecções pelos agentes das denominadas dermatomicoses, causadas por fungos geofílicos, filamentosos, hialinos como o

*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium* spp., dentre outros, que são, nesta ordem, os mais frequentes. Nos indivíduos portadores de malignidades hematológicas, as infecções por fungos assumem papel relevante, sendo a principal causa de óbito devido à causa infecciosa nesse grupo de pacientes. Na Ásia, no contexto da AIDS, é tradicional a infecção pelo *Penicillium marneffei* – Capítulo 64, item *Síndrome da imunodeficiência adquirida*. Esses agentes também são causa de onicomiose em pacientes imunocompetentes (Capítulo 44, item *Onicomioses*).

Tais situações clínicas, muitas vezes desesperadoras, podem apresentar como eventual e única manifestação uma febre de origem obscura que, na verdade, é de etiologia fúngica. Manifestações cutâneas ocorrem em 60 a 80% dos casos e podem representar a única fonte de material capaz de determinar essa etiologia. Tais infecções podem ser localizadas, focalmente invasivas ou disseminadas. A porta de entrada pode ser o aparelho respiratório, o trato gastrointestinal e a pele.

É elevadíssimo o índice de mortalidade neste grupo de pacientes, não apenas devido à infecção, mas também à própria doença de base. A detecção precoce, a resolução da neutropenia e o uso imediato de antifúngicos sistêmicos em altas doses, muitas vezes associados, podem representar a única chance de sobrevivência para o paciente. Em alguns serviços de hematologia, inclusive, é praxe proceder a coleta de material para cultura de fungos de diferentes locais, antes do início do esquema quimioterápico, visando à identificação precoce de agentes potencialmente patogênicos, em especial o *Fusarium* spp.

## ■ Fusariose

### Conceito

A fusariose é um tipo de hialo-hifomicose (ver item *Hialo-hifomicose*, anteriormente) não contagiosa, causada por fungos hialinos e filamentosos oportunistas do gênero *Fusarium*. Em indivíduos imunocompetentes, são responsáveis por infecções localizadas; já nos pacientes imunocomprometidos (grandes queimados, diabéticos, portadores de neoplasias e AIDS, transplantados de medula e de órgãos sólidos, neutropênicos, linfopênicos, e em especial naqueles com pancitopenia e aplasia de medula), essas infecções costumam ser disseminadas. A fusariose disseminada é a segunda infecção fúngica mais comum (depois da aspergilose) nos indivíduos imunocomprometidos. Nesses casos, o prognóstico tende a ser bastante reservado, especialmente se não for possível proceder à reconstituição imunológica.

As lesões cutâneas são manifestações comuns e precoces da fusariose, em contraste com infecções por outros fungos oportunistas, como *Candida* sp. e *Aspergillus* sp., fazendo um papel de sentinela, viabilizando diagnóstico e intervenção precoces. Assim, torna-se crucial reconhecer os padrões mais frequentes da doença, já que a fusariose disseminada pode apresentar lesões cutâneas de morfologia variada.

### Epidemiologia

O *Fusarium* apresenta vasta distribuição, que se deve a sua habilidade de crescimento em

diversas maneiras de substratos e seu eficaz mecanismo de dispersão, já tendo sido demonstrada inclusive no ar e no sistema de água hospitalar. *Fusarium* sp. cresce rapidamente em vários meios de cultura.

## **Etiopatogenia**

São reconhecidas atualmente 13 espécies patogênicas para o ser humano, sendo as mais comumente isoladas a *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. verticillioides* e *F. proliferatum*. A porta de entrada do fungo no organismo é incerta, podendo ser as vias respiratórias superiores e a pele (geralmente por lesões no hálux).

A imunidade inata desempenha um papel importante na proteção contra essa infecção. Macrófagos e neutrófilos danificam a hifa fusarial por meio de G-CSF, GM-CSF e IL-15. O *Fusarium* apresenta diversos fatores de virulência, incluindo a habilidade de produzir micotoxinas, dentre as quais as tricotecenas, que suprimem a imunidade humoral e celular, podendo causar invasão tecidual.

## **Clínica**

As manifestações clínicas podem ser divididas em 3 padrões, conforme itens a seguir.

### **Forma superficial**

Ocorre em pacientes imunocompetentes, sem história de dano cutâneo prévio. Pode se manifestar como intertrigo interpododáctilo e paroníquia. A onicomiose pode acompanhar ambas as formas. A espécie mais comumente isolada nas onicomioses é o *F. oxysporum*. O exame histológico mostra hiperqueratose, parakeratose, discreta espongiose e acantose; eventualmente alguns eosinófilos são vistos; no estrato córneo, numerosas hifas hialinas e esporos são encontrados.

### **Forma exógena unilocular de origem traumática**

Nesse tipo, os pacientes costumam apresentar bom estado geral. A micose se desenvolve algumas semanas após trauma ou entrada de corpo estranho na pele. Um halo eritematoso indurado de aproximadamente 4 centímetros de diâmetro se desenvolve em torno da ferida. Podem ocorrer formação de abscesso e drenagem de exsudato. O exame histopatológico mostra fibrose com resposta inflamatória granulomatosa; hifas alongadas e septadas podem ser vistas.

### **Forma endógena multilocular (invasão metastática de fusariose disseminada)**

Quadro mais comum nos indivíduos imunocomprometidos, especialmente naqueles com neutropenia e imunidade deficiente de células T. São lesões polimórficas, em geral, máculas, pápulas e nódulos, que evoluem com halo eritematoso periférico e necrose central. São muito descritos os aspectos ectima gangrenoso-símile e em alvo; bolhas também podem surgir (Figura 45.32). No exame histopatológico, as hifas são vistas predominantemente em capilares e vasos pequenos, infiltrando tecidos ao redor, causando edema, epidermólise e necrose focal; por vezes, as hifas são encontradas sem resposta inflamatória.



Figura 45.32 Fusariose. A. Lesões papulonodulares com halo eritematoso periférico. B. Lesão bolhosa com halo eritematoso periférico e necrose central (ectima gangrenoso-símile).

## **Diagnóstico**

É firmado por meio da associação da clínica, epidemiologia, exame micológico direto e cultura de tecidos e, por vezes, hemocultura; em alguns casos, o exame histopatológico é de grande valia.

## **Tratamento**

*Fusarium* sp. apresenta resistência inata a múltiplos antifúngicos, o que torna seu tratamento um desafio, principalmente em doentes com mielossupressão. As manifestações localizadas

superficiais são tratadas com antifúngicos tópicos; as uniloculares se beneficiam de desbridamento cirúrgico associado a antifúngico oral. Nas disseminadas, o prognóstico é ruim e a mortalidade pode chegar a 70% dos casos, apesar do tratamento, sendo maior em pacientes com imunossupressão intensa e neutropenia prolongada.

A anfotericina B continua sendo o tratamento de escolha na fusariose disseminada, mas não há uma terapia padrão estabelecida. Outros fármacos têm se mostrado efetivos, como o voriconazol (que apresenta a vantagem de ser menos nefrotóxico que a anfotericina B) e o posaconazol. Esquemas combinados também têm apresentado sucesso, com taxas de cura de até 70%, mesmo sem a recuperação neutrofílica. Os esquemas terapêuticos mais utilizados nesses casos foram anfotericina B lipossomal com voriconazol, seguidos de anfotericina B desoxicolato com voriconazol e anfotericina B lipossomal com terbinafina.

Adicionalmente, os pacientes neutropênicos devem receber fator de crescimento de colônias de neutrófilos ou transfusão de neutrófilos. Os pacientes com contagem normal de neutrófilos se beneficiam com a administração de fator de crescimento de colônias de neutrófilos e interferon gama. A remoção de cateter venoso central é mandatória se houver fungemia isolada.

## **Profilaxia**

Medidas profiláticas para evitar o contágio nos pacientes de risco devem ser tomadas. Esses indivíduos devem ser alojados em quartos com filtro HEPA (*high efficiency particulate arresting*) e pressão positiva e devem ser mantidos fora do contato com pias e chuveiros de uso comum. Deve-se reduzir, na medida do possível, o tempo e a intensidade da imunossupressão e neutropenia, diagnosticar e tratar precocemente lesões de pele (em especial onicomicoses, paroníquia e intertrigo) que funcionarão como porta de entrada para o acometimento sistêmico, antes do início da terapia antineoplásica.

## **Bibliografia**

### **Micoses subcutâneas**

- Alves HGS, Pina JC, Araújo CF, Akiti T, Fernandes NC. Esporotricose cutâneo articular disseminada. *RioDermatol*. 2008;17(4):18-9.
- Ameen M, Arenas R, Vásquez del Mercado E, Fernández R, Torres E, Zacarias R. Efficacy of imipenem therapy for *Nocardia actinomycetomas* refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):239-46.
- Baruzzi RG, Lacaz Cda S, de Souza FA. Natural history of Jorge Lobo's disease. Occurrence among the Caiabi Indians (Central Brazil). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1979 Nov-Dec;21(6):303-38.
- Baruzzi RG, Rodrigues DA, Michalany NS, Salomão R. Squamous-cell carcinoma and lobomycosis (Jorge Lobo's disease). *Int J Dermatol*. 1989 Apr;28(3):183-5.
- Borelli D. Lobomycosis: nomenclatura de sua gente (revisión critica). *Med Cutanea*. 1968; 3:151-56.
- Bossart GD. Suspected acquired immunodeficiency in an Atlantic bottlenosed dolphin with chronic-active hepatitis and lobomycosis. *J Am Vet Med Assoc*. 1984 Dec 1;185(11):1413-4.

- Brito AC, Quaresma JAS. Lacaziosis (Jorge Lobo's disease): review and update. *An Bras Dermatol*. 2007 Sep-Oct;82(5):461-75.
- Caldwell DK, Caldwell MC, Woodard JC, Ajello L, Kaplan W, McClure HM. Lobomycosis as a disease of the Atlantic bottle-nosed dolphin (*Tursiops truncatus* Montagu, 1821). *Am J Trop Med Hyg*. 1975 Jan;24(1):105-14.
- Castro LG, Belda Júnior W, Cucé LC, Sampaio SA, Stevens DA. Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases. *Br J Dermatol*. 1993 Mar;128(3):352-6.
- Clancy CJ, Wingard JR, Hong Nguyen M. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of *in vitro* synergy between antifungal agents. *Med Mycol*. 2000 Apr;38(2):169-75.
- Coelho WS, Diniz LM, Souza Filho JB. Cutaneous botryomycosis: case report. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul-Aug;84(4):396-9.
- Czechowski J, Nork M, Haas D, Lestringant G, Ekelund L. MR and other imaging methods in the investigation of mycetomas. *Acta Radiol*. 2001 Jan;42(1):24-6.
- De Araujo T, Marques AC, Kerdel F. Sporotrichosis. *Int J Dermatol*. 2001 Dec;40(12):737-42.
- De Lima Barros MB, de Oliveira Schubach A, Galhardo MC *et al*. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol*. 2003 Sep;42(9):677-81.
- De Monbrison F, Piens MA, Ample B, Euvrard S, Cochat P, Picot S. Two cases of subcutaneous phaeohyphomycosis due to *Exophiala jeanselmei*, in cardiac transplant and renal transplant patients. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150(3):597-8.
- De Vries GA, Laarman JJ. A case of Lobo's disease in the dolphin *Sotalia guianensis*. *Aquat Mammals*. 1973;1(3):26-33.
- Dixon DM, Salkin IF, Duncan RA *et al*. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest U.S. epidemic of sporotrichosis. *J Clin Microbiol*. 1991 Jun;29(6):1106-13.
- Donabedian H, O'Donnell E, Olszewski C, MacArthur RD, Budd N. Disseminated cutaneous and meningeal sporotrichosis in an AIDS patient. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1994 Feb;18(2):111-5.
- Ellis DH. The Zygomycetes. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds.). *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, vol 4. 9 ed. London: Edward Arnold, 1997. pp. 247-77.
- Esterre P, Pradinaud R, Ravisse P. Étude immunohistochimique de la lésion cutanée de lobomycose. *J Mycol Med*. 1991;1(4):276-83.
- Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000 Apr;33(2):349-65.
- Fischer M, Chrusciak Talhari A, Reinel D, Talhari S. Successful treatment with clofazimine and itraconazole in a 46 year old patient after 32 years duration of disease. *Hautarzt*. 2002 Oct;53(10):677-81.
- Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle AC *et al*. Molecular epidemiology and susceptibility patterns from isolates of different clinical forms from epidemic cat-transmitted sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Abstracts from The 21st World Congress of Dermatology*. 2007 Oct;1-5.
- Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle AC *et al*. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sorotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med*

*Mycol.* 2008;46(2):141-51.

- Galhardo MC, Silva MT, Lima MA *et al.* Sporothrix schenckii meningitis in AIDS during immune reconstitution syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jun;81(6):696-9.
- Gezuele E, Rosa D. Importance of the sporotrichosis asteroid body for the rapid diagnosis of sporotrichosis. *Rev Iberoam Micol.* 2005 Sep;22(3):147-50.
- Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD. Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by Fonsecaea pedrosoi in Brazil. *Med Mycol.* 2002 Oct;40(5):529-34.
- Gutierrez-Galhardo MC. Esporotricose zoonótica no Rio de Janeiro. *Rio Dermatológico.* 2007;16(4):18-9.
- Hachisuka H, Matsumoto T, Kusuhara M, Nomura H, Nakano S, Sasai Y. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by Exophiala jeanselmei after renal transplantation. *Int J Dermatol.* 1990 Apr;29(3):198-200.
- Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: a case of a rare, but deadly disease. *J Emerg Med.* 1999 Jul-Aug;17(4):641-5.
- Hofmann H, Choi SM, Wilsman-Theis D, Horré R, de Hoog GS, Bieber T. Invasive chromoblastomycosis and sinusitis due to Phialophora verrucosa in a child from northern Africa. *Mycoses.* 2005 Nov;48(6):456-61.
- Horré R, Schumacher G, Marklein G *et al.* Mycetoma due to Pseudallescheria boydii and co-isolation of Nocardia abscessus in a patient injured in road accident. *Med Mycol.* 2002 Oct;40(5):525-7.
- Iijima S, Takase T, Otsuka F. Treatment of chromomycosis with oral high-dose amphotericin B. *Arch Dermatol.* 1995 Apr;131(4):399-401.
- Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30(4):684-7.
- Kumarasinghe SP, Kumarasinghe MP. Itraconazole pulse therapy in chromoblastomycosis. *Eur J Dermatol.* 2000 Apr-May;10(3):220-2.
- Lacaz CS, Baruzzi RG, Rosa MD. Doença de Jorge Lobo. São Paulo, Editora da USP-IPSI, 1986.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Tratado de micologia médica Lacaz.* 9 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. Sporothrix brasiliensis, S. globosa, and S. mexicana, three new Sporothrix species of clinical interest. *J Clin Microbiol.* 2007 Oct;45(10):3198-206.
- Marimon R, Gené J, Cano J, Guarro J. Sporothrix luriei: a rare fungus from clinical origin. *Med Mycol.* 2008 Sep;46(6):621-5.
- Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, Edelweiss MI, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Apr;44(4):585-92.
- Miranda MF, Unger DA, Brito AC, Carneiro FA. Jorge Lobo's disease with restricted labial presentation. *An Bras Dermatol.* 2011 Mar-Apr;86(2): 373-4.
- Moraes MA, Machado AA, Medeiros Filho P, Reis CM. Dermatophytic pseudomycetoma: report of a case caused by Trichophyton tonsurans. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001 May-Jun;34(3):291-4.
- Nobre G, Oliveira Ada S, Verde SF, Martins O, Picoto Ada S. Chromomycosis: report of a case and management by cryosurgery, topical chemotherapy, and conventional surgery. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980 Jul;6(7):576-8.
- Ogawa MM, Galante NZ, Godoy P *et al.* Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Dec;61(6):977-85.
- Padhye AA, Karpati A, Rosenthal SA, Punithalingam E. Subcutaneous phaeohyphomycotic abscess caused by

Pleurophomopsis lignicola. *Med Mycol.* 2004 Apr;42(2):129-34.

Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope.* 1997 Jul;107(7):855-62.

Pimentel ER, Castro LG, Cucé LC, Sampaio SA. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: a report on eleven cases. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989 Jan;15(1):72-7.

Quinio D, Karam A, Leroy JP *et al.* Zygomycosis caused by Cunninghamella bertholletiae in a kidney transplant recipient. *Med Mycol.* 2004 Apr;42(2):177-80.

Ramirez MM. Treatment of chromomycosis with liquid nitrogen. *Int J Dermatol.* 1973 Jul-Aug;12(4):250-4.

Rivitti EA, Aoki V. Deep fungal infections in tropical countries. *Clin Dermatol.* 1999 Mar-Apr;17(2):171-90; discussion 105-6.

Romero-Martinez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, Rico G, Torres-Guerrero H. Biosynthesis and functions of melanin in Sporothrix schenckii. *Infect Immun.* 2000 Jun;68(6):3696-703.

Schechtman RC, Crignis GS, Pockstaller MP, Azulay-Abulafia L, Quintella LP, Belo M. Molluscum-like lesions in a patient with sporotrichosis. *An Bras Dermatol.* 2011 Nov-Dec;86(6):1217-9.

Schenck BR. Refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the Sporotricha. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1898;9:286-90.

Xu X, Low DW, Palevsky HI, Elenitsas R. Subcutaneous phaeohyphomycotic cysts caused by Exophiala jeanselmei in a lung transplant patient. *Dermatol Surg.* 2001 Apr;27(4):343-6.

Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol.* 1994 Jul-Aug;39(1):3-22.

## Micoses sistêmicas

Ajello L, Hay RJ. Medical mycology. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds.). *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, vol 4. 9 ed. London: Edward Arnold, 1997.

Benard G, Campos AF, Netto LC *et al.* Treatment of severe forms of paracoccidioidomycosis: is there a role for corticosteroids? *Med Mycol.* 2012 Aug;50(6):641-8.

Coutinho ZF, Silva Dd, Lazera M *et al.* Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saude Publica.* 2002 Sep-Oct;18(5):1441-54.

Do Valle AC, Coimbra Júnior CE, Llinares FI, Monteiro PC, Guimarães MR. Paracoccidioidomycosis among the indian group Suruí of Rondonia, Amazonia, Brazil. A case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1991 Sep-Oct;33(5):407-11.

Do Valle AC, Guimaraes MR, Cuba J, Wanke B, Tendrich M. Recovery of adrenal function after treatment of paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1993 May;48(5):626-9.

Do Valle AC, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D. Thoracic radiologic aspects in paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1992 Mar-Apr;34(2):107-15.

Do Valle ACF, Aprigliano Filho F, Moreira JS, Wanke B. Clinical and endoscopic findings in the mucosae of the upper respiratory and digestive tracts in post-treatment follow-up of paracoccidioidomycosis patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Sep-Oct;37(5):407-13.

Domsch KH, Gams W, Anderson TH. Compendium of Soil Fungi, vol 1. London: Academic Press, 1980.

Elewski BE. *Cutaneous Fungal Infections: topics in dermatology.* New York and Tokyo: Igaku-Shoin, 1992.

Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment



of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):658-61.

- Garcia-Martos PG, Márquez A, Gene J. Human infections by black yeasts of genus *Exophiala*. *Rev Iberoam Micol*. 2002 Jun;19(2):72-9.
- Herrin KV, Miranda A, Loebenberg D. Posaconazol therapy for systemic coccidioidomycosis in a chimpanzee (*Pan troglodytes*): a case report. *Mycoses*. 2005 Nov;48(6):447-52.
- Koga T, Matsuda T, Matsumoto T, Furue M. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):537-43.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.
- Leimann BC, Pizzini CV, Muniz MM *et al*. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol*. 2005 Sep;22(3):141-6.
- Lobo J. Um caso de blastomicose produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife. *Rev Med Pernambuco*. 1931(1):763-75.
- Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycosis: a treatment update. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Mar;43(3):321-31.
- Moraes MA, Martins RL, Leal II, Rocha IS, Medeiros Júnior P. Coccidioidomycosis: a new brazilian case. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998 Nov-Dec;31(6):559-62.
- Prado M, Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 May;104(3):513-21.
- Reis CMS. Criocirurgia nas doenças infecciosas: Parte I. *SBCD Notícias*. 1996;3(12).
- Reis CMS. Criocirurgia nas doenças infecciosas: Parte II. *SBCD Notícias*. 1996;3(13).
- Rippon JW. *Medical Mycology*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- Rivitti EA, Aoki V. Deep fungal infections in tropical countries. *Clin Dermatol*. 1999 Mar-Apr;17(2):171-90; discussion 105-6.
- Sampaio RN, Medeiros B, Milfort M, Alves GF, Reis CM, Campbell IT. Systemic cryptococcosis with solitary cutaneous lesion in an immunocompetent patient. *Int J Dermatol*. 1999 Oct;38(10):773-5.
- Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho Fde Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 May-Jun;39(3):297-310.
- Verma SB. Chronic disseminated cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent individual--a case report. *Int J Dermatol*. 2006 May;45(5):573-6.
- Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Aug;46(2):171-9.
- Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 15;40(6):844-52.
- Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses*. 2006 Jul;49(4):274-82.

## **Infecções fúngicas em imunodeprimidos**

- Ajello L. Hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis: two global disease entities of public health importance. *Eur J Epidemiol*. 1986 Dec;2(4):243-51.
- Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH *et al*. Fusariosis associated with pathogenic fusarium species colonization of a

hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 1;33(11):1871-8.

Banerji JS, Singh J C. Cutaneous Fusarium infection in a renal transplant recipient: a case report. *J Med Case Reports*. 2011 May 25;5(1):205.

Helm TN, Longworth DL, Hall GS, Bolwell BJ, Fernandez B, Tomecki KJ. Case report and review of resolved fusariosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Aug;23(2 Pt 2):393-8.

Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. Fusarium fungaemia in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jun;10(6):499-501.

Liu JY, Chen WT, Ko BS *et al*. Combination antifungal therapy for disseminated fusariosis in immunocompromised patients: a case report and literature review. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):872-8.

Nucci M, Anaissie E, Queiroz-Telles F *et al*. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):315-9.

Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 15;35(8):909-20.

Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):695-704.

Pincelli TPH, Brandt HRC, Motta AL, Maciel FVR, Criado PR. Fusariosis in an immunocompromised patient: therapeutic success with voriconazole. *An Bras Dermatol*. 2008 Jul-Aug;83(4):331-4.

Stanzani M, Tumietto F, Vianelli N, Baccarani M. Update on the treatment of disseminated fusariosis: focus on voriconazole. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Dec;3(6):1165-73.

Vennewald I, Wollina U. Cutaneous infections due to opportunistic molds: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):565-71.

# Leishmaniose e Demais Protozooses de Interesse Dermatológico

*Arival C. de Brito, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ► Leishmaniose tegumentar

### ■ Conceito

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa, não contagiosa, com evolução eminentemente crônica, que atinge exclusivamente a pele (tipo “botão do oriente”) e, às vezes, também mucosas (tipo mucocutânea). É causada por protozoário do gênero *Leishmania* e transmitida ao homem pela picada de flebótomo fêmea infectado, que é o vetor da doença.

### ■ Epidemiologia

Trata-se de um problema de saúde pública, já que se estima incidência anual de aproximadamente dois milhões de casos novos e 12 milhões de pessoas infectadas no mundo. Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que 350 milhões de indivíduos estão expostos ao risco de infecção pelo gênero *Leishmania*. Dos 88 países onde foram registrados casos, 76 estão em desenvolvimento e somente 32 realizam a notificação obrigatória. A leishmaniose ocupa o segundo lugar entre as protozooses transmitidas por vetores, superada apenas pela malária. É doença de notificação compulsória, assim como a leishmaniose visceral.

Nas Américas, a LT apresenta ampla distribuição, com registro de casos desde o sul dos EUA até o norte da Argentina, com exceção do Canadá, algumas ilhas do Caribe, Uruguai e Chile. No território brasileiro, a doença está se disseminando, alcançando todas as regiões, sendo

registrados 35.000 novos casos por ano.

Há três perfis epidemiológicos fundamentais de transmissão:

- silvestre: quando o homem penetra na selva e é picado pelo flebótomo infectado, rompendo, assim, acidentalmente o ciclo biológico natural da zoonose, que é representado pela equação: animal silvestre reservatório S flebótomo fêmea infectada S animal silvestre sadio, na leishmaniose silvestre
- ocupacional ou lazer: a incidência é preponderante no adulto masculino que realiza atividades na floresta, como a derrubada de mata e comércio de madeira, abertura de estradas, agronegócio e ecoturismo. Nestas condições têm-se inúmeros casos. O ciclo passa a ser: animal silvestre reservatório S flebótomo fêmea infectada S homem
- periurbana ou rural: a adaptação do vetor ao peridomicílio estabelece o ciclo biológico com participação do animal doméstico (cão e outros) ou não e, até mesmo, do homem como reservatório; assim teremos: homem ou cão doente S flebótomo fêmea infectado S homem suscetível; nesse caso, a LT acomete pessoas de todas as idades e sexos indistintamente.

## ■ Etiopatogenia e histopatologia

Os clássicos admitiam a existência de quatro espécies patogênicas para o homem: a *L. donovani* (calazar indiano e outros), a *L. chagasi* (leishmaniose visceral americana), a *L. tropica* (leishmaniose cutânea, tipo botão do oriente) e *L. braziliensis* (leishmaniose mucocutânea). Essa classificação é baseada em dados clinicopatológicos. Atualmente, os parasitologistas classificaram o gênero *Leishmania* em bases diversas, como: comportamento no flebótomo; aspectos bioquímicos, em especial seus padrões de isoenzimas; anticorpos monoclonais contra antígenos das formas promastigotas e técnicas de biologia molecular.

De acordo com evolução do parasita no tubo gastrintestinal do transmissor, são reconhecidas três seções nas quais ele se desenvolve: *hipopilária* (espécies que se desenvolvem apenas na parte posterior); *peripilária* (espécies que se desenvolvem nas partes anterior e posterior do intestino) e *suprapilária* (espécies que se desenvolvem nas partes anterior e média do intestino). Assim, as *Leishmanias* foram agrupadas em dois subgêneros: *Leishmania*, compreendendo parasitas que se desenvolvem somente no intestino médio e anterior, e *Viannia*, com desenvolvimento dos parasitas no intestino anterior, médio e posterior do flebotomíneo.

Atualmente há 11 espécies de *Leishmania* produzindo doença no homem. Os principais vetores no Brasil são: *Lutzomyia whitmani*, *Lu. flaviscutellata*, *Lu. umbratilis*; *Lu. intermedia*, *Lu. migonei*, *Psychodopygus wellcomei*, *Ps. ayrozai*, *Ps. paraensis*.

## **Espécies do subgênero Viannia**

As espécies do subgênero *Viannia* (Laison e Shaw, 1972) são:

- *Leishmania (V.) braziliensis*: agente mais frequente das formas cutâneas e mucocutâneas, com

registro na maior parte das Américas. No Brasil, a leishmaniose é encontrada em todas as regiões, tendo como hospedeiro mamífero o homem, os roedores selváticos, os marsupiais e os animais domésticos. Os vetores diferem de acordo com a região geográfica: no Nordeste, *Lutzomyia whitmani*; no Sudeste, *Lu. intermedia*, *Lu. migonei* e *Lu. pessoai*; no Norte (Pará), *Psychodopygus wellcomei*

■ *Leishmania (V.) guyanensis*: produz habitualmente a forma cutânea com lesões múltiplas; é encontrada principalmente ao norte do rio Amazonas, Guianas, Venezuela e Peru. Além do homem, outros mamíferos reservatórios são a preguiça e o tamanduá. *Lu. umbratilis* é o vetor principal e, ocasionalmente, *Lu. anduzei* e *Lu. whitmani*

■ *Leishmania (V.) lainsoni*: a Amazônia brasileira registra, de modo quase exclusivo, os casos de infecção por essa espécie que tem como único vetor flebotomíneo conhecido o *Lu. ubiquitalis* e a paca (*Agouti paca*) como provável hospedeiro silvestre (gênero e espécie *Agouti paca*; roedor brasileiro da classe Mammalia, família Dasypodidae)

■ *Leishmania (V.) shawi*: registrada apenas no estado do Pará, transmitida por *Lu. whitmani* e tendo como reservatórios mamíferos o macaco, a preguiça e o quati

■ *Leishmania (V.) naiffi*: com distribuição nos estados do Pará e Amazonas e na Guiana Francesa, produz a forma cutânea da doença. Consideram-se três vetores na transmissão: *Ps. ayrozai*, *Ps. paraensis* e *Ps. squamiventris*. O tatu é o único reservatório conhecido

■ *Leishmania (V.) lindenberg*: distribuição em área de reserva florestal no estado do Pará. Vetor responsável *Lu. antunesi*

■ *Leishmania (V.) peruviana*: distribuição principal nos Andes peruanos, causando forma cutânea de leishmaniose no homem e, ocasionalmente, em animais domésticos

■ *Leishmania (V.) panamensis*: responsável pela doença no Panamá, Costa Rica, Colômbia, Equador e Honduras

■ *Leishmania (V.) colombiensis*: encontrada na Colômbia, Venezuela e Panamá, causando casos esporádicos no homem.

## **Espécies do subgênero *Leishmania***

As espécies do subgênero *Leishmania* (Safjanova, 1982) são:

■ *Leishmania (L.) amazonensis*: distribuída no Brasil – com predominância na Amazônia e pouco frequente na Bahia e Paraná –, Colômbia, Bolívia, Equador, Paraguai e G. Francesa. Vetor principal é *Lu. flaviscutellata* e, secundariamente, *Lu. olmeca*. Reservatórios mamíferos identificados: roedores, marsupiais e a raposa (*Cerdocyon thous*). Essa espécie é responsável pela leishmaniose cutânea difusa anérgica e pelas formas cutâneas com lesões únicas ou múltiplas

■ *Leishmania (L.) chagasi*: tem ampla distribuição na América Latina, estendendo-se do México à Argentina, sendo seus reservatórios o cão e a raposa. O único vetor flebotomíneo conhecido é *Lu. longipalpis*. O parasita causa a leishmaniose visceral americana

- *Leishmania (L.) mexicana*: registrada no México, Caribe, Colômbia e Equador; produz leishmaniose mucocutânea (LMC), denominada úlcera dos *chicleros*
- *Leishmania (L.) pifanoi*: é agente de LMC na Venezuela
- *Leishmania (L.) venezuelensis*: encontrada nos Andes venezuelanos
- *Leishmania (L.) donovani*: responsável pela leishmaniose visceral
- *Leishmania (L.) infantum*: causa leishmaniose visceral
- *Leishmania (L.) tropica*: agente de leishmaniose cutânea
- *Leishmania (L.) aethiopica*: agente de leishmaniose cutânea.

No Brasil, sete espécies são as principais responsáveis pela LMC: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (L.) amazonensis*.

Espécies não causadoras de infecção humana até o momento: *L. (L.) deanei*, *L. (L.) enriettii*, *L. (L.) hertigi* e *L. (L.) gerbilli*.

Acredita-se que as leishmânias adaptam-se a circunstâncias ecológicas diversas e adquirem características populacionais especiais para cada ambiente, incluindo a duração do foco. A forma clínica da doença apresentada pelo homem decorre não só do tipo de população de *Leishmania*, mas também das diversas espécies de flebótomos e, sobretudo, do estado imunológico do hospedeiro.

Dentre os aspectos epidemiológicos, cabe destacar que animais silvestres vertebrados (roedores, preguiças) são infectados (com ou sem manifestação clínica) pelas formas leishmânicas amastigotas (sem flagelo); o flebótomo fêmea infectado, necessitando de sangue para o desenvolvimento de sua progênie, pica o animal doente e absorve as formas amastigotas, que crescem no tubo gastrintestinal sob a forma de promastigotas (com flagelo, leptomonas); depois pica um animal sadio, inocula, por regurgitação, as formas promastigotas, que, no hospedeiro, vão novamente transformar-se em amastigotas; esse é o ciclo natural biológico. Devemos considerar que há flebótomos antropofílicos e outros não, do mesmo modo há flebótomos silvestres (*Lutzomya whitmani*, *Lu. pessoai*, *K. migonei*) e flebótomos domésticos ou semidomésticos (*Phlebotomus papatasi*, no Oriente; *P. intermedius*, no Rio de Janeiro).

A forma parasitária das leishmânias é a amastigota, isto é, ovoide e sem flagelo, intracitoplasmática nos macrófagos; a maior ou menor quantidade de parasitas em determinada lesão vai depender, em última análise, do estado imunitário do hospedeiro.

Na histopatologia verifica-se que as alterações na pele ou nas mucosas variam desde inflamação exsudativa aguda (conforme constatado na lesão hematogênica de 2 dias de existência) até a formação de granuloma tuberculoide completo. Pode haver infiltração linfo-histiocitária ou plasmolinfo-histiocitária. As clareiras de Montenegro, ou centros claros de Buss, são acúmulos discretos de células epitelioides (estrutura tuberculoide incipiente); pode ocorrer, ainda, necrose e vasculite necrosante. Nesse contexto, as leishmânias são encontradas, em geral, em pouca quantidade, no interior dos macrófagos; o achado da leishmânia é inversamente proporcional ao

tempo de duração da lesão. Essas estruturas dependem, sobretudo, do linfócito T especificamente sensibilizado. Quando há falência imunológica, ou seja, inexistência de linfócitos T específico-sensíveis, observa-se verdadeira histiocitomatose, isto é, proliferação difusa de macrófagos plenos de leishmânias, como na forma difusa anérgica.

Por conta disso, há autores que procuram alinhar a leishmaniose como a hanseníase (doutrina polar de Rabello), ou seja, uma forma polar benigna (tipo “*botão do oriente*”) e uma forma polar maligna (leishmaniose difusa anérgica), na maioria dos casos como formas *borderline* no centro do espectro. A imunidade celular determinada pelo linfócito T específico é avaliada pelo teste de Montenegro (leishmanina = suspensão de leptômonas, frações antigênicas polissacarídicas ou proteicas). A imunidade adquirida é, sobretudo, espécie-específica. A imunidade humoral, dependente do linfócito B, é revelada por anticorpos fixadores de complemento e por anticorpos séricos determinados pela imunofluorescência indireta. Convém frisar que a reação de Montenegro é positiva na maioria dos casos de LMC, sendo, entretanto, negativa nas primeiras semanas da doença; e permanentemente negativa na forma difusa anérgica. Vale lembrar que pessoas infectadas pela leishmânia podem apresentar apenas a infecção, e não a doença, e, portanto, mostrarão positividade ao teste de Montenegro. Por outro lado, os anticorpos séricos estão presentes em todas as formas clínicas, inclusive na anérgica, mas não são protetores.

Após a inoculação na pele, o parasita é fagocitado por macrófagos do hospedeiro e assume sua forma amastigota. Por se tratar de um parasita intracelular obrigatório, a imunidade celular – perfil de resposta Th1 – tem papel central no controle da infecção. Além disso, a espécie de *Leishmania* e a quantidade do inóculo no organismo parecem ter associação com a gravidade da doença.

Nos pacientes com resposta Th1 adequada, há produção de interferon- $\alpha$  e IL-2, e tendência a formas clínicas limitadas e melhor evolução da doença.

O interferon- $\alpha$  é a citocina mais importante na eliminação de parasitas no interior dos fagolisossomos de macrófagos infectados. Ela induz a produção de espécies reativas de oxigênio e a transformação de células T CD4-*naïve* em células Th1. Também faz parte deste processo a IL-12, que estimula células NK a produzirem interferon- $\alpha$ .

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) produzido pelos macrófagos e células *natural killers* (NK), quando em níveis moderados, também propicia o controle da infecção, ampliando a ativação de macrófagos pelo interferon- $\alpha$ . Sua produção é estimulada pela IL-2.

Por outro lado, uma deficiência na resposta Th1 ou o desenvolvimento de um padrão de resposta Th2, com produção de IL-4 e IL-10, estão relacionados com formas mais graves da doença.

Tal situação é observada na coinfeção por HIV e *Leishmania*, em que ocorre mudança da resposta imune celular Th1 para Th2 e, conseqüentemente, formas mais agressivas, com maior número de lesões, acometimento mucoso mais frequente e pior resposta ao tratamento. Nestes

pacientes, níveis elevados de TNF- $\alpha$  podem estar relacionados com aumento na replicação viral e progressão da infecção pelo HIV para AIDS.

A forma anérgica é seletiva com relação à leishmânia, visto que em doentes com hanseníase virchowiana (falência de linfócito T específico) já se observou instalação de leishmaniose hiperérgica. Por outro lado, as leishmânias, isoladas de casos anérgicos e inoculadas em pessoas normais, produziram leishmaniose alérgica circunscrita, mais uma prova de que não se trata exclusivamente de qualidades intrínsecas do protozoário, mas da qualidade reativa do receptor.

## ■ Clínica

O período de incubação varia de poucos dias a meses. A lesão de inoculação acontece em áreas expostas, e estas dependem dos hábitos sociológicos de cada região; entre nós, a localização mais frequente é nos membros inferiores (42%) e superiores (39%) (Figuras 46.1 e 46.2); em Aleppo, a área preferencial é na face; em Teerã, é no abdome das mulheres; no México, é na orelha (Figura 46.3).



Figura 46.1 Leishmaniose mucocutânea – úlcera de inoculação, com a típica borda “em moldura”, apresentando ao fundo granulações grosseiras, com localização característica (perna).





Figura 46.2 Leishmaniose mucocutânea. A. Duas lesões de inoculação com 2 meses de evolução. B. Lesão com 3 meses de evolução em área menos frequente, mas típica no México, úlcera de los chicleros. (Cortesia do Dr. Rafael Ramos.)



Figura 46.3 Leishmaniose mucocutânea. A. Lesões na perna. B. Lesões verrucosas. C. Forma verrucosa. D. Lesão de aspecto sarcoídico.

A morfologia da lesão pode ser apenas a de um eritema com edema e infiltração, pápula, tubérculo, verrucosidade (ver definição de PLECT no Capítulo 45, item *Esporotricose*) ou úlcera, medindo de alguns milímetros a centímetros (Figura 46.3 A, B, C e D). Em geral, a lesão de inoculação é única, mas pode haver várias; já observamos até cinco lesões de inoculação. A partir da lesão de inoculação, pode surgir, com certa frequência, linfangite centrípeta discreta e, às vezes, com adenopatia insignificante (Figura 46.4).



Figura 46.4 Linfangite discreta e úlceras grandes, ao contrário da esporotricose (regra de Azulay).

A úlcera é a apresentação mais frequente (cerca de 95%); é caracteristicamente circular, com bordas elevadas e infiltradas (em moldura), fundo com granulação grosseira e avermelhada, recoberta por exsudato discreto, seroso ou seropurulento. Involui espontaneamente após alguns meses (6 a 15), deixando cicatriz atrófica e apergaminhada, pigmentação salpicada, muitas vezes mais intensa na periferia, com arranjo que lembra os raios da roda de uma bicicleta (Figura 46.5), denunciando o ponto de inoculação nos pacientes com doença já avançada (forma mucosa).



Figura 46.5 Leishmaniose cutânea: aspecto cicatricial típico. Lembra os raios da roda de bicicleta. (Cortesia do Dr. Manoel P. Oliveira-Neto.)

*Lesões por disseminação hematogênica* podem ocorrer em número variável (de algumas, que é o esperado, a 1.800, caso recentemente registrado). São as leishmânides, que, normalmente, são lesões habitadas ou podem ser consequentes a antígenos ou restos da leishmânia. Na pele, apresentam morfologia variada: papulopustulosas (impetigoides), ulcerocrostosas (ectimatoides), papulofoliculares (liquenoides), tuberosas (micro e macrotuberosas) com arranjos circinados ou em placas de aspecto lupoide, nódulos (raramente), vegetantes (úmidas ou secas), ulceronodulares e ulcerosas. Essas lesões hematogênicas podem afetar com maior frequência as mucosas da boca, nariz, laringe, faringe e, menos frequentemente, órgãos genitais e conjuntiva (Figura 46.6). Não tendem à cura espontânea e são também de morfologia variada: erosões, exulcerações e infiltrativas, com superfície grosseiramente mamelonada (estomatite “em paralelepípedo”); a chamada cruz de Escomel refere-se à interseção dos septos fibrosos do palato que estão poupados e as lesões mamelonadas adjacentes; com o passar do tempo ocorrem úlceras, com destruição do septo cartilaginoso e, às vezes, subsepto, provocando a queda da ponta do nariz (aspecto buldoguiforme), ulcerovegetante (polipose, em especial nas formas nasais, com aspecto ozeniforme).

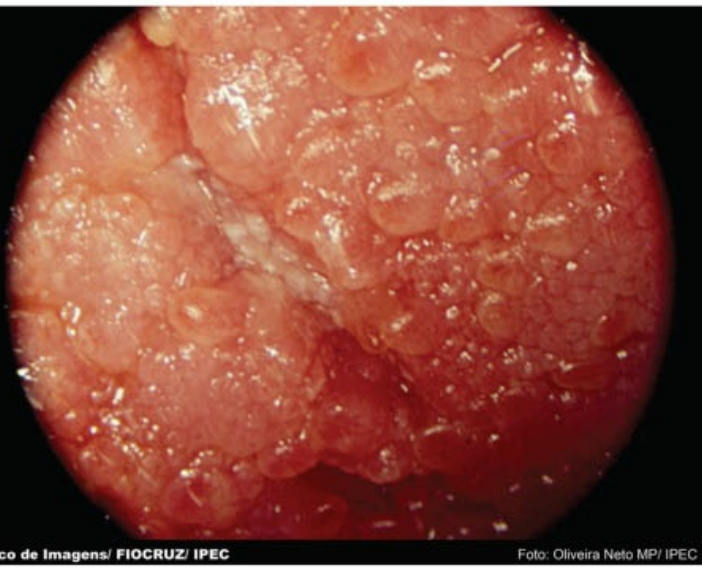
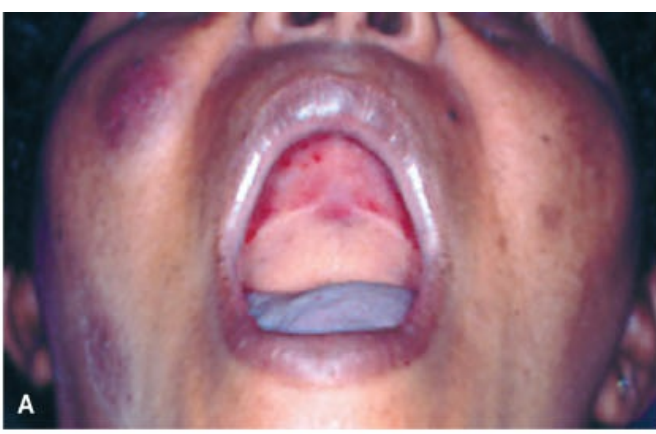


Figura 46.6 Leishmaniose mucocutânea. A. Acometimento de mucosa, fase recente. B. Lesão infiltrativa ocupando toda a extensão do palato, com acentuação marcada dos sulcos naturais e superfície finamente granular. C. Close obtido por fibra óptica que mostra uma superfície irregular, bosselada com aspecto típico de "rua calçada com seixos". D. Destruição do septo nasal.

Algumas vezes, surgem *lesões mucosas*, destrutivas ou não, meses ou anos após o início da doença, em uma fase em que já não há lesões cutâneas, em que pese o achado eventual de leishmânias na mucosa nasal sem lesão clínica. A mucosa pode estar espessada, edematosa, friável, dolorosa e com odor fétido. Entre as deformidades, distinguimos: *fácies bulldogiforme* (já referida); *fácies tapiroide* (devido à infiltração do lábio superior e da região nasal; Figura 46.7); *nariz em bico de papagaio*, quando há destruição apenas parcial do subsepto nasal (Figura 46.8); *aspecto gangosiforme*, quando o processo ulcerativo reúne, em cavidade única, boca e fossas nasais e é invasivo, comprometendo até a laringe (Figura 46.9); *osteoartrose deformante*, em razão de intenso comprometimento ulcerocicatricial. Podemos observar, ainda, lesões tenossinoviais, especialmente a eburnizante dos corticais, osteólise, disфонia, edema da glote, tosse, disfagia, sialorreia, conjuntivite, ectrópio, cegueira, periflebite e mutilações do pavilhão auricular (*úlceras de los chicleros*, comum no México).



Figura 46.7 Leishmaniose mucocutânea: *fácies tapiroide*. (Cortesia do Dr. Roberto Maués.)



Figura 46.8 Leishmaniose mucocutânea: infiltração nasal.



Figura 46.9 Leishmaniose mucocutânea: rinofaringite mutilante, com lesões no palato "em paralelepípedo"; gangosa. (Cortesia do Dr. Arnóbio da Penha Pacheco.)

### ***Leishmaniose cutânea primitiva difusa anérgica***

Caracteriza-se por apresentar difusão de lesões por toda a pele, de aspecto predominantemente infiltrativo e tuberoso, assemelhando-se às lesões em paciente virchowiano (Figura 46.10), quadro histopatológico histiocitomatoide, com riqueza de parasitas, decorrente de deficiência específica seletiva do linfócito T (Montenegro sempre negativo), embora haja atividade do

linfócito B (produção de anticorpos séricos). Completam o quadro a evolução crônica, o comprometimento discreto ou ausente de mucosas, ausência de comprometimento visceral e resistência à terapêutica. Esse quadro já foi descrito tanto no Oriente como no Ocidente, e como casos esporádicos em focos de leishmaniose tegumentar. Recentemente foi descrito no contexto da síndrome de reconstituição imunológica em paciente com AIDS, ou seja, após o início de terapia antirretroviral.





## **Leishmanoide pós-calazar**

Assemelha-se à anterior, diferenciando-se pela forma difusa anérgica, no entanto, secundária à infecção visceral anteriormente tratada (ver item *Leishmaniose visceral*, mais adiante.)

## **Leishmaniose recidivante**

Consiste no aparecimento de tubérculos em torno de ou sobre as lesões cicatriciais; tem localização preferencial na face. Considerada, inicialmente, exclusiva do Oriente, já foi vista entre nós. É bastante rara. É a reativação causada por parasitas que ficaram confinados pelo processo cicatricial.

### ■ **Espectro da infecção leishmânica**

Dependendo, sobretudo, do estado imunológico do ser humano infectado com *Leishmania*, surgem as várias formas clínicas de leishmaniose; desde o polo resistente com a infecção subclínica até a forma mais grave visceral (calazar), conforme pode-se verificar na classificação adiante. Acredita-se que o estado imunológico seja o fator determinante do tipo de leishmaniose que poderá se desenvolver.

Esse espectro tem fundamento clínico, imunológico e patológico.

Alguns elementos que reforçam a ideia desse espectro:

- é clássico admitir que a forma mucocutânea é frequente e está relacionada com a *L. braziliensis*. É um erro de observação decorrente de estatísticas de clínicas universitárias, pois, para estas, só se dirigem os casos graves da zona rural; observações na zona rural mostram que aproximadamente 90% dos casos são idênticos aos da forma cutânea botão do oriente, isto é, curam-se espontaneamente e apresentam apenas lesão cutânea
- casos exclusivamente cutâneos ou mucocutâneos podem ser produzidos pelo complexo *Donovani*, o que, aliás, é confirmado pelas inoculações em macacos realizadas por Kirk
- a forma cutânea difusa primária seria produzida pela *Leishmania mexicana amazonensis*; entretanto, há referências de casos produzidos por outros complexos leishmânicos. Além disso, a inoculação de leishmânia isolada de caso de leishmaniose difusa primária em outro ser humano produz as formas circunscrita cutânea e alérgica (teste de Montenegro positivo)
- na guerra do Oriente Médio, soldados norte-americanos infectados com *L. tropica* apresentaram infecção visceral
- casos com aspectos dos dois polos e que não se enquadram nas outras formas bem distintas merecem a designação de formas *borderline* (fronteiriça).

### ■ **Classificações das leishmanioses**

#### **Classificação clinicoimunopatológica das leishmanioses**

As leishmanioses classificam-se clinicoimunopatologicamente (Azulay, 1977-1995) como:

- formas com hiper-reatividade celular:
  - forma abortada (infecção subclínica)
  - forma cutânea
  - forma mucosa
  - forma mucocutânea
- formas com hiporreatividade celular:
  - forma cutânea difusa primária (forma virchowianoide)
  - forma cutânea difusa secundária (leishmanoide pós-calazar)
  - forma visceral (calazar)
- formas *borderline*.

## Classificação da leishmaniose tegumentar americana

A leishmaniose tegumentar americana classifica-se (Marzochi e Marzochi, 1994) como:

- leishmaniose cutânea:
  - forma cutânea única
  - forma cutânea múltipla
  - forma cutânea disseminada
  - forma recidiva cútis
  - forma cutânea difusa
- leishmaniose mucosa:
  - forma mucosa tardia
  - forma mucosa concomitante
  - forma mucosa contígua
  - forma mucosa primária
  - forma mucosa indeterminada.

## ■ Diagnóstico

As bases para o diagnóstico são: procedência do doente, aspectos clínicos das lesões cutâneas tórpidas e das lesões mucocutâneas indolores com mínimos sinais de inflamação (ausência de exsudato purulento), ou cicatriz atrófica, ovalar ou circular, lisa e brilhante, com pigmentação salpicada no seu interior; essas cicatrizes muitas vezes denunciam o ponto de inoculação. Os exames laboratoriais são:

- pesquisa direta da leishmânia: o exame direto corado pelo Giemsa (material da borda da lesão) revela as formas amastigotas no interior dos macrófagos; é praticamente 100% positivo, nos casos recentes, e progressivamente negativo com a duração da lesão. Dificilmente é positivo nas lesões mucosas
- isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo NNN- Neal, Novy, Nicolle e LIT – *Liver*

*Infusion Triptose*): o parasita multiplica-se sob a forma promastigota (leptômona). A antisepsia da biopsia não deve ser feita com álcool iodado nos casos para cultura, pois o iodo inibe fortemente o crescimento da leishmânia (Figura 7.16)

- inoculação em animais
- exame histopatológico (ver item *Etiopatologia e histopatologia*, anteriormente)
- intradermorreação de Montenegro: 0,1 mL intradérmico com suspensão de 10 milhões de leptômonas por mL; a resposta positiva é obtida em 48 a 72 h; às vezes, perdurando por semanas. O teste pode ser feito ainda com frações antigênicas polissacarídica ou proteica de leishmânia. O teste é altamente específico e muito sensível; permanece positivo para o resto da vida. É sempre negativo nas formas anérgicas e pode levar até 6 semanas para se tornar positivo após o início das lesões
- imunofluorescência indireta: o soro do doente tem anticorpos contra as leishmânias e por reação cruzada contra o *T. cruzi*; os títulos variam e passam a ter valor diagnóstico a partir de 1/80 e não apresentam correlação com a positividade parasitológica, mas parecem correlacionar-se com o número de lesões e servir como controle de cura. Apesar da ocorrência da doença, o teste nem sempre tem resultado positivo
- reação de fixação de complemento: é grupo-específica e de pouca sensibilidade, tendo, pois, pouco valor diagnóstico
- reação em cadeia da polimerase (PCR): pode ser extremamente útil, sobretudo nos casos mucosos. É cada vez mais empregada especialmente para pesquisa. Atualmente podem ser empregadas: PCR por hibridização, PCR-RLP, PCR *real time*, PCR (G6PhD)
- imuno-histoquímica: utiliza anticorpos mono e policlonais, com maior precisão para descobrir parasitas.

## ■ Diagnóstico diferencial

Há sintomas e sinais que tornam possível o diagnóstico diferencial desta doença. São eles:

- úlcera: carcinoma espinocelular, sífilis terciária, úlcera tropical, vasculite
- lesão verrucosa: com as demais integrantes do grupamento PLECT, ou seja, paracoccidiodomicose, esporotricose, cromoblastomicose e tuberculose
- lesões infiltradas: rinofima, granuloma letal da linha média, sarcoidose, granulomatose de Wegener, hanseníase e entomoforomicose
- leishmânides: ectima, dermatofitose, hanseníase, granuloma anular, sarcoidose, miíase, reação à picada de inseto
- lesões mucosas: paracoccidiodomicose, histoplasmose, rinoscleroma, vasculite, carcinoma espinocelular, boubá, goma sífilítica, lúpus vulgar e perfuração septal dos cocainômanos.

## ■ Evolução e prognóstico

Dependente da hipersensibilidade celular, a infecção pode evoluir de maneira benigna, inclusive

com cura clínica e, até mesmo, biológica, ou de maneira grave, provocando grandes devastações. Do ponto de vista evolutivo, podemos classificar os casos em: forma abortiva sem cicatriz, forma abortiva com cicatriz, forma disseminada e forma anérgica difusa.

## ▪ Tratamento

Deve ser precoce a fim de evitar as deformidades que ocorrem quando, eventualmente, há acometimento mucoso. Cirurgia reparadora pode ser necessária.

## **Antimoniais**

Os antimoniais pentavalentes constituem a medicação preferencial para o tratamento das diferentes formas da leishmaniose. Há dois sais com eficácia semelhante: a N-metilglucamina (glucamina), comercializada com o nome de Glucantime®, e o estibogluconato de sódio, comercializado com o nome de Pentostan®. Este é amplamente empregado nos países de língua inglesa e francesa na terapia do calazar e do botão do oriente, enquanto a glucamina é empregada no Brasil no tratamento tanto da leishmaniose cutaneomucosa quanto do calazar.

## **Doses e esquemas terapêuticos**

Os antimoniais são leishmanicidas que atuam na bioenergética das formas amastigotas de *Leishmania*. Tanto a glicólise quanto a oxidação dos ácidos graxos, processos que ocorrem em organelas específicas, são inibidos, e há redução na produção de ATP e GTP.

O Glucantime® é comercializado em ampolas de 5 mL, que contêm 1,5 g de N-metilglucamina, ou seja, 425 mg do antimônio pentavalente ( $Sb^+$  por mL, ou seja, 500 mg por ampola).

A posologia é de 10 a 20 mg de  $Sb^+$ /kg/dia), e de 20 mg  $Sb^+$ /kg/dia quando houver acometimento mucoso. Nesse caso, quando intenso, deve-se começar o tratamento com doses mais baixas ou mesmo em dias alternados, a fim de evitar edema importante e conseqüente obstrução. O cálculo da dose só deve ser feito para até 60 kg de peso por conta da toxicidade da medicação, ou seja, três ampolas. A via de administração é IV, quando os pacientes estiverem internados, pois a via IM é muito dolorosa, no entanto a única alternativa para tratamento em larga escala. O fármaco deve ser diluído em 200 mL de soro glicosado a 5% e administrado gota a gota por cerca de 1 h.

Não há dose total definida nem duração de tratamento bem estabelecida; também permanece discutível o tempo de acompanhamento para a avaliação de cura, que vai de 14 a 20 meses.

A duração do tratamento pode ser de 30 dias, não necessariamente consecutivos. Outro esquema clássico são os ciclos de 10 a 20 dias com intervalos de 10 a 14 dias, até a cura clínica. A periodicidade pode ser determinada inclusive pelo aparecimento de efeitos colaterais. Alguns autores têm utilizado, em algumas situações, aplicações perilesionais.

Várias associações terapêuticas com a glucamina mostram resultados promissores: com alopurinol 15 mg/kg/dia/VO + 8 mg de  $Sb^+$ /kg/dia/IM; vacina com amastigotas mortas de *L. amazonensis* + 8,5 mg de  $Sb^+$ /kg/dia/IM.

A resistência aos antimoniais, na maioria das vezes, é decorrente do uso inadequado do medicamento. É considerada falência terapêutica quando não houver resposta clínica ou parasitológica após pelo menos 20 dias de uso da meglumina na dose de 20 mg Sb<sup>+</sup>/kg/dia. Nestes casos, deve-se prolongar o tratamento por mais 10 dias, caso não tenham surgido novas lesões. Nesta situação ou na ausência de resposta, indicam-se fármacos de segunda linha: anfotericina B ou pentamidina.

### **Efeitos colaterais**

São essencialmente dose e tempo-dependentes. Vigilância maior deve haver em pacientes com idade superior a 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas; crianças toleram melhor doses mais elevadas.

Artralgias e mialgias são frequentes, mas reagem bem aos analgésicos. Anorexia e astenia são também frequentes assim como náuseas, vômitos e dor abdominal. Estas muitas vezes se associam à elevação de amilase e lipase, por vezes desencadeando franca pancreatite.

Alterações em todas as séries do hemograma podem ocorrer assim como elevação das transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina. Lesão renal pela glucamina é rara, no entanto, ocorrendo insuficiência renal moderada ou grave, deve-se evitá-la.

A cardiotoxicidade é a alteração mais temida. As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são distúrbios de repolarização, inversão da onda T, alargamento do espaço Q-T e bradicardia sinusal. O progressivo aumento do espaço Q-T é indicação para interrupção imediata do medicamento devido ao risco de arritmias graves e mesmo morte súbita; alguns casos já foram descritos.

Em caso de alterações importantes, suspender a medicação até a normalização do quadro clinicolaboratorial, com reintrodução em dias alternados.

O monitoramento laboratorial deve ser feito antes e semanalmente pelo menos no início do tratamento, com o controle de transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, leucograma e ECG. Alguns cuidados gerais devem ser tomados antes e depois das aplicações: verificação da pressão arterial, averiguar se o paciente está deitado e bem alimentado e observar se há calor no local das aplicações IM que devem ser profundas.

### **Pentamidina**

É o fármaco de segunda escolha, sendo muito usado, com sucesso, na Guiana Francesa, onde predomina a infecção pela *Leishmania (V.) guyanensis*. Na Amazônia também ocorrem casos com frequência. Caracteristicamente, pacientes infectados por esta espécie não reagem bem ao tratamento com Glucantime®. Cada frasco contém 300 mg da substância, dose que deve ser diluída em 5 mL de água destilada e aplicada em cada glúteo. A dose preconizada é de 4 mg/kg, máximo de 240 mg/dia em dias alternados. A dose total depende da resposta clínica, requerendo, em geral, de 5 a 10 aplicações.

## Efeitos colaterais

Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipotensão, hipoglicemia ou raramente hiperglicemia, alterações do eletrocardiograma (ECG), abscesso glúteo, parestesia centrofacial, cefaleia, epigastralgia e vertigem.

## Anfotericina B

É alternativa extremamente eficaz, porém tóxica e, inclusive, indicada para as formas resistentes aos antimoniais. Dose: 1 mg/kg/dia, máximo de 50 mg/dose, em 500 mL de soro glicosado a 5%, em dias alternados. Total de 1 a 1,5 g (Capítulo 82, item *Anfotericina B*).

## Anfotericina B lipossomal

As formulações lipídicas constituem alternativa menos tóxica, poucos efeitos colaterais, utilizadas na dose de 2 a 3 mg/kg/dia durante 20 dias. Estão disponíveis para uso: AmBisome®, Amphocil® e Abelcet®.

## Sulfato de aminosidina ou Gabbromicina®

Aminoglicosídeo similar à paramomicina, na dose de 16 a 20 mg/kg/dia IM, durante 20 dias.

## Azitromicina

Em esquemas VO, de 500 mg/dia durante 3, 5 e 10 dias, ou de 1.000 mg/dia durante 2 dias.

## Imidazólicos

Sobretudo o itraconazol é bastante eficaz, na dose de 100 mg/dia durante 2 meses, necessitando, eventualmente, de mais 1 mês. Fluconazol, na dose de 200 mg/dia, por 6 semanas, mostrou-se eficaz no tratamento de formas causadas por *L. major*.

## Alopurinol

De 100 a 300 mg/dia, uso isolado ou associado ao antimônio pentavalente.

## Miltefosine

Trabalhos recentes mostram bons resultados com o emprego deste antineoplásico oral no tratamento da LMC e leishmaniose visceral americana (LVA), sendo eficaz contra espécies de *Leishmania* tanto *in vitro* como *in vivo*, inibindo a biossíntese de fosfolipídios e esteróis. Os índices de cura relatados foram de 90% para LMC e 97% para LVA, com doses entre 100 e 150 mg/dia/VO, por períodos de 3 a 4 semanas; resultados que nem sempre são reproduzíveis.

## Imiquimode

Aplicado topicamente em conjunto com o Glucantime®, potencializa a ação deste.

## ■ Profilaxia

Combate aos animais reservatórios, supressão de fonte humana de infecção pelo tratamento, combate ao flebótomo doméstico ou semidoméstico, proteção do sadio por vários métodos

(inseto-repelente, mosquiteiro, barreira animal, isto é, animais estabulados para atraírem flebótomos). Recentemente, tem sido usada vacina composta de suspensão de formas promastigotas e BCG (Leishvacin®, MS), com resultados profiláticos e terapêuticos apreciáveis.

## ▶ **Leishmaniose visceral**

### ▪ **Conceito**

Leishmaniose visceral (LV) é doença infecciosa crônica, produzida por protozoários do gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania (L.)*, complexo *donovani* e transmitida por flebotomíneos. Três espécies são de importância médica: *Leishmania (L.) chagasi*, *Leishmania (L.) donovani* e *Leishmania (L.) infantum*. Nas Américas, a protozoose é causada pela *Leishmania (L.) chagasi*, responsável pela LV americana ou calazar americano, tendo como único vetor conhecido o *Lutzomyia longipalpis* e, como reservatórios, o cão e a raposa.

### ▪ **Epidemiologia**

Há aproximadamente 500.000 novos casos por ano. A AIDS favorece a sua instalação, sendo considerada infecção oportunista na Península Ibérica devido à toxicomania, constatando-se que a transmissão também se dá por meio de agulhas contaminadas.

### ▪ **Etiopatogenia**

A doença evolui com febre irregular, anemia, desnutrição, estado geral comprometido, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias. Os parasitas induzem a produção sistêmica de TNF- $\alpha$ , citocina responsável por algumas manifestações clínicas como febre, caquexia, anorexia e pancitopenia. Em níveis moderados, o TNF- $\alpha$  facilita a eliminação da *Leishmania*, mas em níveis muito elevados pode provocar expansão dos vasos sanguíneos e extravasamento de fluidos para o interstício, e até choque hipovolêmico. Por este motivo, o nível de TNF- $\alpha$  pode ser considerado um marcador prognóstico na leishmaniose visceral.

### ▪ **Clínica**

As duas principais manifestações cutâneas são apresentadas a seguir.

#### ***Leishmanioma de inoculação***

Pode ocorrer no local da picada do flebótomo infectante, e caracteriza-se por lesão papulosa, nodular ou ulcerada, com numerosos parasitas. É indistinguível das lesões de inoculação da leishmaniose tegumentar; entretanto, a diferenciação se faz pela confirmação de leishmânias na medula óssea, fígado, baço e sangue; o teste de Montenegro é negativo.

#### ***Leishmanoide***

Manifesta-se por lesões generalizadas maculares, papulosas ou nodulares (lembrando a leishmaniose cutânea difusa primária (LCDP) que surgem em pacientes com leishmaniose

visceral, em vias de cura sob tratamento específico. São lesões ricas em leishmânias, e o teste de Montenegro é, em geral, negativo. Distingue-se da LCDP difusa pelo fato de aparecer em doente com leishmaniose visceral prévia.

## ► **Doença de Chagas ou tripanossomíase americana**

### ■ **Conceito**

Doença sistêmica causada pelo *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*, parasita digenético (ciclo em 2 hospedeiros diferentes), cujas formas tripomastigotas metacíclicas são transmitidas pelas fezes de um triatomíneo (barbeiro), que penetra no mamífero através das mucosas ou de soluções de continuidade da pele. *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus* representam os principais vetores. A transmissão pode ser vetorial, transfusional, congênita, acidental, oral e por transplante de órgãos. Na região Norte, sobretudo no Pará, têm ocorrido surtos da doença devido à ingestão de polpa de açaí; tende a ser mais grave do que a adquirida pela picada do barbeiro.

### ■ **Clínica**

A doença apresenta duas fases: aguda (assintomática ou oligossintomática) e crônica (formas indeterminada, cardíaca e digestiva).

A fase aguda é caracterizada por sinais de porta de entrada (75%) e, ainda, por sinais e sintomas sistêmicos. Dois são os sinais de porta de entrada: *senal de Romaña* e o *chagoma de inoculação*. O *senal de Romaña* decorre da penetração do *Trypanosoma* pela conjuntiva e manifesta-se 5 a 10 dias após a inoculação, sob a forma de edema bipalpebral, dacrioadenite, conjuntivite e adenopatia-satélite; é geralmente unilateral e corresponde ao complexo primário oftalmoganglionar.

O chagoma de inoculação, decorrente da inoculação na pele, é caracterizado por lesão maculo ou papulonodular, eritematoarroxeadada, dura e indolor; pode ulcerar-se, regridindo espontaneamente em 3 semanas, em geral associada a linfonodomegalia satélite. Excepcionalmente, há *manifestações exantemáticas*, também chamadas esquizotripânides, representadas por erupções maculopapulosas de tipo morbiliforme, roseoliforme ou urticariforme. Sinais e sintomas sistêmicos: febre, astenia, mal-estar geral, linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia.

### ■ **Complicações**

Como complicações tardias da doença, têm-se megaesôfago, megacólon e acometimento cardíaco com miocardite, arritmias e bloqueio cardíaco completo, ocorrendo caracteristicamente o acometimento do ramo direito e do anterior esquerdo.

### ■ **Diagnóstico**



Na fase aguda, pesquisa direta do *T. cruzi*; pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* IgM por imunofluorescência indireta (IFI) e PCR. Na fase crônica, utilizam-se exames sorológicos: hemaglutinação indireta, IFI e imunoenzimático (ELISA).

## ▪ Tratamento

Realizado com dois fármacos: nifurtimox e benzonidazol.

## ▶ Doença do sono ou tripanossomose africana

Doença sistêmica grave, produzida pelos *Trypanosoma (T.) brucei gambiense* e *T. (T.) brucei rhodesiense*, transmitida pela picada de moscas (tsé-tsé) do gênero *Glossina*. Pode ocorrer, na fase aguda, o *cancro tripanossômico*, com linfadenite-satélite e, mais tarde, erupção exantemática, com linfadenopatia generalizada.

## ▶ Tricomoníase

Três espécies de *Trichomonas* acometem o homem: *T. tenax* (boca), *T. hominis* (intestino) e *T. vaginalis* (trato geniturinário); a última produz sinais de vulvovaginite (corrimento amarelo-esverdeado, edema, eritema, ardor, prurido e disúria), inclusive atingindo a pele adjacente e produzindo dermatite aguda; no homem provoca uretrite.

A terapêutica pode ser local (óvulos), estando indicado metronidazol na dose de 250 mg, 2 a 3 vezes/dia, durante 7 a 10 dias.

## ▶ Toxoplasmose

Infecção causada pelo *Toxoplasma gondii*, de distribuição universal, tendo como hospedeiro definitivo o gato e, intermediários, o homem, aves e vários mamíferos.

Podem ocorrer manifestações cutâneas caracterizadas por exantema morbiliforme, escarlatiforme e maculopapulopetequial, simulando a febre maculosa, eritema polimorfo e nodoso. O diagnóstico é feito pelas provas sorológicas: imunofluorescência indireta (IFI), imunoenzimática (ELISA), detecção de IgM, PCR (no liquor, líquido amniótico, humor aquoso, sangue). O tratamento é feito com: pirimetamina + sulfadiazina; clindamicina; espiramicina; claritromicina e azitromicina.

## ▶ Amebíase

### ▪ Conceito

Doença predominantemente intestinal, produzida pela *Entamoeba histolytica*, mas podendo apresentar sintomatologia cutânea, em geral secundária a procedimentos cirúrgicos (colostomia,

apendicectomia, drenagem de abscesso hepático). As regiões perianal e genital são as mais frequentemente atingidas nos casos de disenteria.

Das amebas de vida livre, três gêneros (*Acanthamoeba*, *Naegleria* e *Balamuthia*) são os principais agentes de doenças em humanos e animais. Recentemente foi descrito um caso de infecção cerebral pelo gênero *Sappinia*. A *Naegleria fowleri* causa meningoencefalite primária fulminante e invariavelmente fatal; em geral ocorre em jovens saudáveis que tomaram banhos com água contaminada em lagos, poços etc. Várias espécies de *Acanthamoeba* e a *Balamuthia mandrillaris* são os agentes causais da encefalite amebiana granulomatosa que tem curso subagudo ou crônico, quase sempre fatal, com acometimento do sistema nervoso central e lesões cutâneas posteriores. Há também casos de meningoencefalite por *Acanthamoeba*.

## ▪ **Clínica**

O acometimento cutâneo pode manifestar-se por lesões papulonodulares com descarga purulenta que evoluem para ulceração ou pápulas, placas, celulite etc.; quando de localização centrofacial evoluem com necrose da região nasal e, por isso mesmo, faz parte do diagnóstico diferencial com as causas do granuloma letal da linha média.

*Acanthamoeba* e *Balamuthia* causam lesões oculares como ceratite e úlceras na córnea e já foram isoladas em soluções de lente de contato e secreções de indivíduos saudáveis (bem mais frequente que a apresentação sistêmica). Em geral, os pacientes são imunocomprometidos. A via de penetração é a pele ou a via respiratória.

## ▪ **Diagnóstico**

O diagnóstico é feito pelo achado de *E. histolytica* no tecido. A diferenciação das espécies é feita através da cultura ou da imunofluorescência indireta. O tratamento escolhido é uma combinação de fármacos, como anfotericina B, pentamidina e itraconazol.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

O prognóstico é muito reservado, sobretudo pela demora em se fazer o diagnóstico e pela gravidade intrínseca da doença sistêmica.

## ▪ **Tratamento**

O tratamento de escolha é com derivados nitroimidazólicos: metronidazol (750 mg 3 vezes/dia), tinidazol (2 g/dia) e secnidazol (2 g/dia).

## ▶ **Rinosporidiose**

*Carmélia M. S. Reis, Ana Guiomar M. S. Reis e David R. Azulay*

## ▪ **Conceito**

Infecção crônica granulomatosa que envolve, mais comumente, a mucosa nasal e a nasofaringe. É causada pelo *Rhinosporidium seeberi*. A doença pode também atingir a conjuntiva ocular, a pele, o tecido subcutâneo, o pênis, o ânus, a vagina e o conduto auditivo externo. A disseminação para membros, tronco e vísceras é descrita em alguns casos, podendo ser, raramente, por via hematogênica para locais anatômicos distantes.

## ▪ Epidemiologia

A doença ocorre universalmente, sendo relatada em 70 países com características geográficas diversas, exceto na Austrália e Nova Zelândia. É observada principalmente em zonas tropicais, sendo endêmica na Índia e no Sri Lanka, assim como na América do Sul e África. No Brasil foram descritos casos na Bahia, no Distrito Federal, no Maranhão, no Piauí, em São Paulo, no Rio Grande do Sul e no Ceará. Os casos isolados no nordeste brasileiro têm origem na parte semiárida onde existe grande número de açudes. Os primeiros casos descritos foram observados por Malbran em 1892 e publicados por Guillermo Seeber em 1900, sendo denominados, por este autor, como doença de Posadas. A doença é observada em humanos e em várias espécies de animais domésticos, selvagens e do campo, principalmente equinos. No homem, acomete principalmente pacientes jovens (grupo entre 20 e 30 anos), do sexo masculino e que trabalham envolvidos com água de tanques, lagos e piscinas. O suposto modo de infecção do *habitat* aquático natural do *R. seeberi* é por meio do epitélio lesionado. A doença é infecciosa, mas não é contagiosa ou tóxica. Não há relatos de infecção cruzada entre membros da mesma família ou entre humanos e animais. Apesar da heterogenicidade genética, é notável que as características clínicas e histopatológicas da rinosporidiose sejam similares nos humanos e animais. A infecção causada por esse organismo não foi reproduzida experimentalmente em animais, e a cultura do agente etiológico ainda não foi realizada.

## ▪ Clínica

A rinosporidiose caracteriza-se pela produção de pólipos volumosos, sésseis ou pedunculados, ricamente vascularizados e friáveis.

Em razão de sua localização típica, pode causar epistaxe, rinorreia, obstrução nasal e sensação de corpo estranho nas fossas nasais.

## ▪ Diagnóstico

O ciclo de vida e a posição taxonômica desse microrganismo permaneceram por muitas décadas desconhecidos. Vários pesquisadores consideravam erroneamente o *R. seeberi* como um fungo, e posteriormente uma cianobactéria. Porém, em 1999, Herr, analisando do ponto de vista filogenético a porção do gene 18S SSU (*small-subunit*), DNA ribossômico do *R. seeberi*, classificou esse microrganismo em Mesomycetozoa, uma nova classe do reino Protista que se distancia do reino Fungi. Os microrganismos dessa classe têm estágios parasitários esféricos, são

intratáveis em cultura de laboratório e todos são parasitas relacionados com o ambiente aquático.

O diagnóstico é baseado na detecção histológica da endoesporulação patognomônica da esporângia do *R. seeberi* nos tecidos, em vários estágios de desenvolvimento. As esporângias medem de 6 a mais de 450 µm de diâmetro e são as únicas estruturas fenotípicas produzidas por esse patógeno. Estima-se que a esporângia madura contenha mais de 12.000 endosporos (7 a 15 µm de diâmetro). Os estágios de desenvolvimento podem ser facilmente identificados pela técnica de Gomori e/ou associados à hematoxilina-eosina para melhor visualizar os endosporos no interior das esférulas, dependendo do tamanho alcançado em seu ciclo de desenvolvimento. As esférulas apresentam membrana interna celulósica, que nessa fase se apresenta mais espessa, divisão nuclear, clivagem sucessiva do citoplasma, formando inúmeros endosporos que aumentam de tamanho e reiniciam novo ciclo biológico.

## ▪ Tratamento

Raros casos de regressão espontânea foram relatados. O tratamento é cirúrgico e deve ser realizada toda a excisão do pólipo, de preferência com a utilização do eletrocautério.

## ► Bibliografia

### Leishmaniose tegumentar | Leishmaniose visceral

Almeida R, D'Oliveira A Jr, Machado P *et al.* Randomized, double-blind study of stibogluconate plus human granulocyte macrophage colony-stimulating factor *versus* stibogluconate alone in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1999 Nov;180(5):1735-7.

Azulay RD. *Leishmaniose tegumentar*. Tese para Livre-Docente. Rio de Janeiro, 1952.

Azulay RD, Azulay DR. Immune-clinical-pathologic spectrum of leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 1995 May;34(5):303-7.

Brasil. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

Deslombos P. Application du concept de "systematization polaire" aux leishmanioses cutanées. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1960 Mar-Apr;53:299-301.

Fernandes RM, Valle HA, Serra MS, Martins CJ. Leishmaniose cutaneomucosa psoriasiforme em paciente HIV/AIDS. *Rio Dermatológico.* 2006; 15(3):16.

González U. Fluconazol for cutaneous leishmaniasis: looking for a better treatment. *Arch Dermatol.* 2002 Dec;138(12):1604-6.

Kaminsky R. Miltefosine Zentaris. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002 Apr;3(4):550-4.

Kopke LFF, Vale ECS, Araújo MG, Magalhães PA, Furtado T. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimonio de N-metil-glucamina. *An Bras Dermatol.* 1991 Jan-Feb;66(1):87-94.

Laison R, Shaw, JJ. Leishmaniasis of the new world: taxonomic problems. *Br Med Bull.* 1972 Jan;28(1):44-8.

Lima MVN, Oliveira RZ, Lima AP, Cerino DA, Silveira TGV. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante o tratamento com antimonial pentavalente. *An Bras Dermatol.* 2007 Mai-Jun;82(3):269-71.

Machado-Pinto J, Pinto J, Costa CA *et al.* Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a controlled trial

using killed *Leishmania amazonensis* vaccine plus antimonial. *Int J Dermatol*. 2002 Feb;41(2):73-8.

Magill AJ, Grögl M, Gasser RA Jr, Sun W, Oster CN. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med*. 1993 May 13;328(19):1383-7.

Marsden PD, Sampaio RNR, Carvalho EM, Viegas JPT *et al*. High continuous Antimony therapy in two patients with unresponsive mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1985 Jul;34(4):710-3.

Mattos MS, Friedman RK, Silva Filho IL, Oliveira-Neto MP. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. *An Bras Dermatol*. 2000 Jan-Feb;75(1):45-50.

Mayrink W, Michalick MSM, Melo MN, Williams P *et al*. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana utilizando vacina. *An Bras Dermatol*. 1991 Jan-Feb;66(1):55-9.

Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-Konidas M. New World cutaneous leishmaniasis: updated review of current and future diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):309-22.

Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1390-5.

Prata A, Silva-Vergara ML, Costa L *et al*. Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Jan-Feb;36(1):65-9.

Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2006 Jul;45(7):819-21.

Sampaio RNR, Marsden PD, Furtado T, Sampaio JHD. *An Bras Dermatol*. 1989 Jul-Ago;64(4):189-92.

Santos I, Santos IB, Montenegro D, Lemos ER, Pereira T. Uso do itraconazol em 26 pacientes portadores de leishmaniose tegumentar americana. *An Bras Dermatol*. 1995 Mar-Apr;70(2):103-7.

Sinha S, Fernández G, Kapila R, Lambert C, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol*. 2008 Dec;47(12):1263-70.

Siqueira-Batista R, Gomes AP, Corrêa AD, Geller M. In: Nauman AM. *Moléstia de Chagas*. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2007. p. 169.

Soto J, Toledo J, Gutierrez P *et al*. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):E57-61.

Sundar S *et al*. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2002 Nov 28;347(22):1739-46.

Talhari S, Arias JR, Cunha MGS, Naiff MF, Freitas RA, Barret T. Leishmaniose no estado do Amazonas. *An Bras Dermatol*. 1988 Nov-Dec;63(6):433-8.

## **Doença de Chagas ou tripanossomíase americana | Doença do sono ou tripanossomose africana | Tricomoníase | Toxoplasmose | Amebíase**

Galarza C, Ramos W, Gutierrez EL *et al*. Cutaneous acanthamebiasis infection in immunocompetent and immunocompromised patients. *Int J Dermatol*. 2009 Dec;48(12):1324-9.

Martinez AJ, Guerra AE, Garcia-Tamayo J, Celpedes G, Gonzales-Alfonzo JE, Visvesvara GS. Granulomatous amebic encephalitis: a review and report of a spontaneous case from Venezuela. *Acta Neuropathol*. 1994;87(4):430-4.

Pritzker AS, Kim BK, Agrawal D, Southern PMJ, Pandya AG. Fatal granulomatous amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* presenting as a skin lesion. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Feb;50(2):38-41.

Siqueira-Batista R, Gomes AP, Corrêa AD, Geller M. *Moléstia de Chagas*. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2007.

## Rinosporidiose

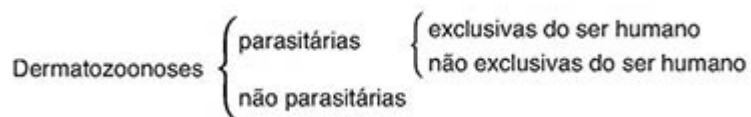
- Ahluwalia KB. Culture of the organism that causes rhinosporidiosis. *J Laryngol Otol*. 1999 Jun;113(6):523-8.
- Arseculeratne SN. Recent advances in rhinosporidiosis and rhinosporidium seeberi. *Indian J Med Microbiol*. 2002 Mar;20(3):119-31.
- Arseculeratne SN. Rhinosporidiosis: what is the cause? *Curr Opin Infect*. 2005 Feb;8(2):113-8.
- Herr RA, Ajello L, Taylor JW, Arseculeratne SN, Mendoza L. Phylogenetic analysis of *Rhinosporidium seeberi*'s 18S small-subunit ribosomal DNA groups. This pathogen among members of the protocistan Mesomycetozoa Clade. *J Clin Microbiol*. 1999 Sep;37(9):2750-4.
- Lacaz CS, Porto E, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Guia para identificação: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*. São Paulo: Sarvier/FAPESP, 1998. p. 314.
- Mohapatra LN. Rhinosporidiosis. In: Warren KS, Mahmoud AAF. *Tropical and geographical medicine*. 2<sup>+</sup> ed. Ohio: McGraw-Hill Publications, 1990. pp. 991-3.
- Richardson MD, Warnock DW. Rhinosporidiosis. In: *Fungal infection: diagnosis and management*. London: Blackwell Scientific Publications, 1993. pp. 183-4.
- Seeber GR. Un nuevo esporozoario parasito del hombre: dos casos encontrados en pólipos nasales [Tesis]. Buenos Aires: Univ Nac de Buenos Aires, 1900. pp. 1-62.

## Dermatozoonoses

*Pedro Bezerra da Trindade Neto, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

*Dermatozoonose (zoodermatose)* é uma designação ampla, pois engloba toda e qualquer alteração tegumentar, ocasional ou permanente, desencadeada por protozoários, vermes, insetos e celenterados, quer sejam parasitas ou não. Em virtude de sua importância, a leishmaniose e as demais doenças causadas por protozoários foram estudadas no Capítulo 46.

*Parasitismo* é definido como afecção causada por ser vivo que retira do hospedeiro sua nutrição, vivendo, obrigatoriamente ou não, nos tecidos, como fazem percevejos, pulgas, piolhos, larvas de moscas e de vermes.



Exemplos de dermatozoonoses:

- parasitárias exclusivas do homem: pediculose de couro cabeludo e oxiuríase
- parasitárias não exclusivas do homem: miíase, picada de pulgas e mosquitos
- não parasitárias: picadas de escorpião e aranhas, abelhas e queimaduras por anêmonas e fisálias.

### ► Mecanismos de lesão

#### ■ Mecanismo traumático

Decorre, pura e simplesmente, da picada ou ferroadada de determinados artrópodes, sendo caracterizada por lesão eritematosa e dolorosa com regressão espontânea.

## ▪ **Mecanismo tóxico**

Decorre da inoculação de saliva com características de maior ou menor toxicidade, quer para o local da picada, produzindo-se necrose, quer para o estado geral, produzindo-se um quadro de envenenamento, em função de substâncias anticoagulantes, aglutininas, anti-hemácias, coagulantes, hemolisinas, e outras; há animais que têm, inclusive, glândulas especializadas para a produção de veneno (escorpiões, aranhas), podendo levar à morte. Dentro do grupamento, destacam-se: escorpiões, aranhas, formigas, vespas e abelhas. A cantaridina é uma substância vesicante obtida a partir de um determinado tipo de besouro (Capítulo 48).

## ▪ **Dermatite de contato**

Certos animais (borboletas e suas larvas, besouros, anêmonas-do-mar e fisálias) produzem, em contato com a pele, lesões eritematovesicantes e, até mesmo, erupção tipo eritema polimorfo.

## ▪ **Lesões de hipersensibilidade**

Certos artrópodes, ao injetarem a saliva, podem sensibilizar o homem a novas inoculações, surgindo lesões pruriginosas, papuloeritematosas, urticariformes, vesicobolhosas, que podem acompanhar-se de fenômenos gerais (choque anafilático).

## ▪ **Granulomas tipo corpo estranho**

A retenção na pele de ferrões ou similares pode levar à produção de granuloma tipo corpo estranho, de duração prolongada.

## ▪ **Granulomas pseudolinfomatosos**

Por mecanismo de hipersensibilidade, podem surgir lesões papulonodulares e mesmo tumorais, lembrando clínica e histologicamente os linfomas.

## ▶ **Escabioses (sarcoptidíases)**

São doenças causadas por acarinos do gênero *Sarcoptes*, que agridem vários animais, dentre os quais o homem. Entretanto, em que pese a morfologia idêntica para as diversas variedades, os *Sarcoptes* são espécie-específicos, isto é, o *S. scabiei* var. *suis* só parasita o porco; a variedade *caprae*, os caprinos; a variedade *hominis*, o homem; e assim sucessivamente. Qualquer variedade de *Sarcoptes* pode, entretanto, albergar-se e produzir alterações transitórias na pele do homem, sem obrigatoriamente parasitá-la, dando origem às sarnas zoógenas, de que trataremos mais adiante.

## ▪ **Escabiose humana**

### **Conceito**

É doença contagiosa produzida pelo *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, que produz uma dermatose



pruriginosa predominantemente noturna (Figura 47.1).

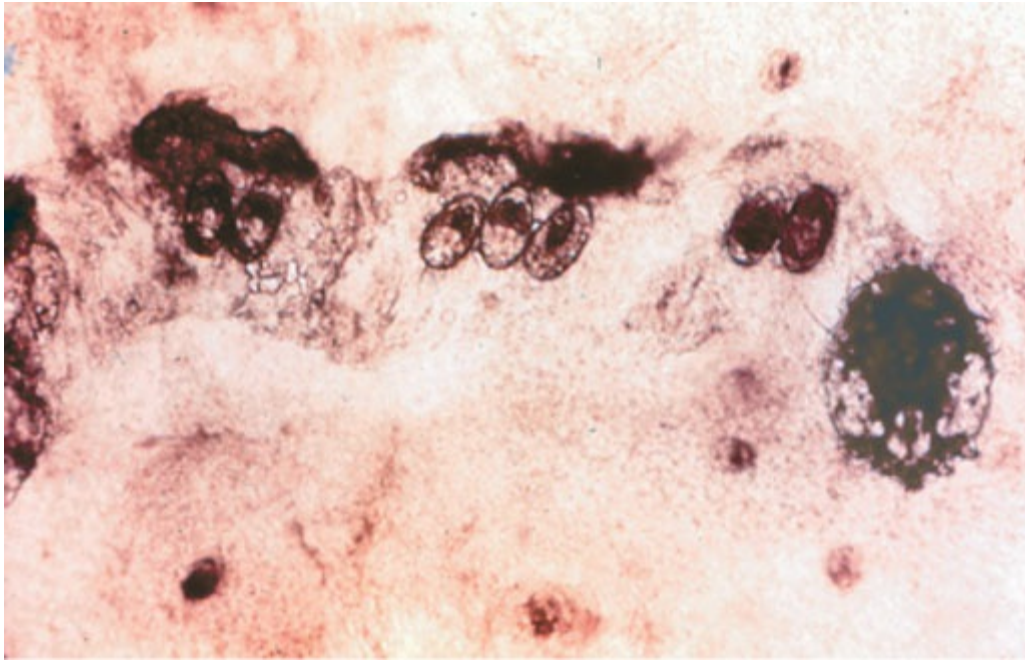


Figura 47.1 Sarcoptes fêmea com seus ovos.

## ***Epidemiologia***

É doença não só cosmopolita. O contágio é direto e geralmente se faz no leito; existe a possibilidade longínqua de o contágio processar-se indiretamente, isto é, por roupa pessoal ou do leito usadas recentemente pelo paciente. Incide em todas as idades, porém é mais comum no adulto; não tem predileção por sexo ou raça; é endêmica, com surtos epidêmicos, e tem certa relação com a promiscuidade, inclusive sexual, o que justifica sua inclusão entre as doenças de transmissão sexual. O parasita é exclusivo da pele do homem, morrendo em algumas horas quando fora dela. Com a introdução dos parasiticidas residuais (DDT, gamexame, e outros), a escabiose parecia ter desaparecido por volta de 1945-1955; entretanto, seguiu-se um ressurgimento mundial dessa dermatozoonose. Antigamente considerada uma doença das classes socioeconômicas baixas, hoje a escabiose acomete com elevada frequência as classes socioeconômicas altas, como consequência, muitas vezes, da atividade sexual. Em geral, há mais de um caso no ambiente residencial ou familiar (Figura 47.2).



Figura 47.2 Escabiose – contágio familiar.

## **Etiopatogenia**

O *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* é um acarino de pequenas dimensões (a fêmea mede 0,35 a 0,25 mm, e o macho é menor, com 0,2 a 0,15 mm). Foi o primeiro parasita microscópico relacionado com uma doença humana (Bonomo, 1687). A escabiose é produzida exclusivamente pela fêmea fecundada, já que o macho morre após a cópula. Esta penetra na epiderme, fazendo um túnel subcórneo, com a progressão noturna de 2 a 3 mm/dia; seu ciclo vital é de 15 a 30 dias, durante o qual elimina cerca de 40 a 50 ovos, morrendo em seguida. Cada ovo origina, em 3 a 5 dias, uma larva hexápode (seis pernas) que se transforma em ninfa (octópode) e, finalmente, chega à fase adulta (Figura 7.19). O ciclo biológico do ovo ao adulto dura, em média, 15 dias. O período de incubação é de 3 a 4 semanas, quando aparece erupção pruriginosa, ou então de 1 ou 2 dias, nos casos de reinfecção dos pacientes que se alergizarem.

O prurido ocorre por dois mecanismos: um, alérgico (eosinofilia sanguínea, às vezes elevada, sobretudo na escabiose crostosa), e outro, mecânico, isto é, provocado pela progressão do parasita, a qual se faz especialmente à noite, como consequência do calor do leito (a contraprova está no fato de que as pessoas que dormem de dia apresentam o prurido nessa ocasião); não se trata, pois, de um fenômeno biológico de noctividade do parasita. Além da eosinofilia, testes intradérmicos com antígenos específicos, testes de transferência passiva e aumento de IgM e IgE falam a favor de um mecanismo imunoalérgico.

## **Clínica**

A lesão típica é o *túnel escabiótico*, que mede 5 a 15 mm, de cor acinzentada clara ou da cor da pele, em geral sinuoso, tendo na extremidade migrante uma pequena vesícula do tamanho de uma cabeça de alfinete – a *eminência acarina* (onde se encontra o parasita). Esses túneis, cujo número

aumenta com a duração da doença, localizam-se preferentemente nos dedos, nas pregas interdigitais, nos punhos, nos cotovelos, nos mamilos (sobretudo nas mulheres), nas pregas axilares, na genitália, nas nádegas e no hipogástrio; nas crianças, as lesões localizam-se também no couro cabeludo, nas palmas e nas plantas. Além de papulocrostas, lesões pofosas urticariformes de natureza alérgica podem ocorrer em áreas em que não há túneis (regiões escapular e abdominal). Completando a sintomatologia, observam-se lesões de escoriação com impetiginização secundária. Como complicação, pode haver evolução para glomerulonefrite. No saco escrotal e pênis, por vezes ocorrem nódulos eritematosos típicos, muito pruriginosos, podendo persistir depois do tratamento, cuja patologia assemelha-se à de um linfoma, sendo, portanto, um pseudolinfoma. O prurido noturno completa o quadro. Em geral, há menos de 50 ácaros causando a infestação. Na sarna crostosa, esse número chega a muitos milhares (Figuras 47.3 a 47.5).



Figura 47.3 Escabiose – tronco.



Figura 47.4 Escabiose – nádegas.



Figura 47.5 Escabiose – lesões nodulares típicas de regiões peniana e bolsa escrotal. Na experiência dos autores, há casos nos quais a lesão é exclusivamente nessa região.

### **Sarna crostosa (escabiose crostosa)**

Conhecida também como sarna norueguesa, por ter sido descrita inicialmente na Noruega, apresenta-se com formação de crostas estratificadas, que podem chegar a centímetros de espessura, localizadas, preferentemente, nas eminências ósseas, podendo, inclusive, comprometer unhas, face, cabeça e regiões palmoplantares (Figuras 47.6 a 47.8). Ocorre em indivíduos de hábitos higiênicos precários, neuropatas, deficientes mentais e imunodeprimidos; nesses casos, é astronômica a quantidade de parasitas, o que explica surtos nosocomiais obrigatórios, se não

diagnosticada de pronto. Pode ser uma manifestação da infecção pelo vírus HTLV-1 e, portanto, deve-se considerar a solicitação de sorologia diante de um quadro suspeito.



Figura 47.6 Sarna crostosa – corpo todo.

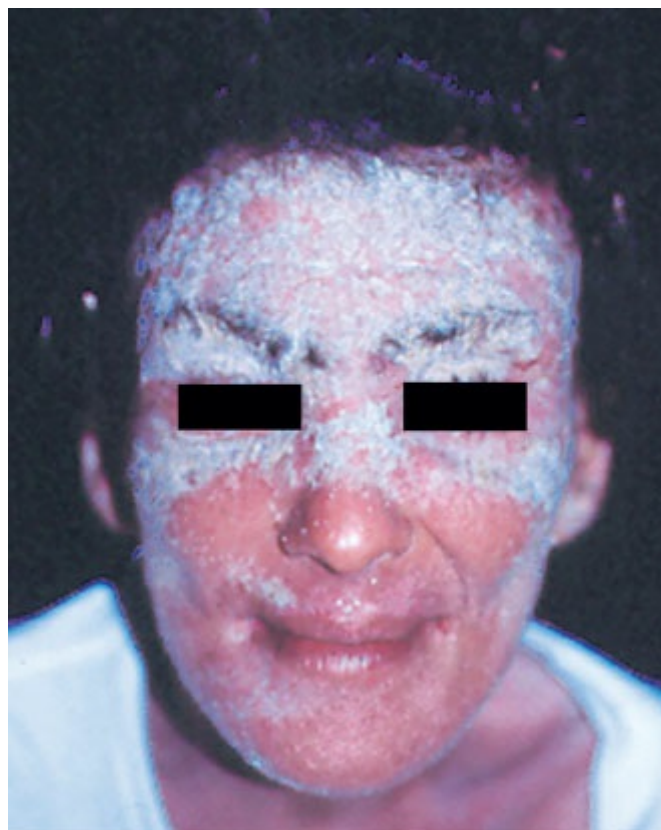




Figura 47.8 Sarna crostosa – lesões ceratósicas em dobras de pouco atrito.

O diagnóstico diferencial da sarna crostosa inclui psoríase (inclusive apresentação rupioide), doença de Darier, farmacodermia, dermatite seborreica e eczemas.

## **Diagnóstico**

O prurido noturno e os túneis simetricamente dispostos nos locais de eleição levam ao diagnóstico, que pode ser confirmado pelo achado do *Sarcoptes* na eminência acarina (escarificar com um alfinete e lente de aumento pequena); a curetagem do túnel umedecido com uma solução de potassa possibilita o achado de ovos, larvas e ninfas, em preparado entre lâmina e lamínula com pequeno aumento, ao microscópio. O emprego do dermatoscópio viabiliza a confirmação do diagnóstico, pelo achado de pequenas estruturas triangulares (asa delta) e enegrecidas acompanhadas de um pequeno segmento linear encontrado na base do triângulo, que correspondem respectivamente à porção pigmentada anterior do ácaro e ao túnel escabiótico preenchido com ovos e fezes do parasita.

## **Tratamento**

Antes de se iniciar o tratamento da escabiose, é preciso fazer um levantamento de todos os habitantes da casa e avaliar os que estão de fato acometidos. Nos casos de dúvida, é melhor tratar todos, pois, do contrário, novo ciclo epidemiológico familiar pode ocorrer. Nesses casos, pode-se realizar um tratamento reduzido em relação ao número de aplicações de medicação (p. ex., aplicar em uma noite e repetir em outra 1 semana depois). Em termos gerais, todos os medicamentos causam dermatite por irritante primário e, por isso, os pacientes devem ser orientados a utilizar a

medicação somente como prescrito. Frequentemente, o prurido persiste em função da alergia ao ácaro, mesmo após iniciado o tratamento. Os pacientes, na ânsia de se curarem, continuam a usar a medicação, gerando uma dermatite por irritante primário, que será responsável pela manutenção do prurido. Acredita-se que a comercialização dos sabonetes escabicidas deveria ser proibida, pois, além de não serem curativos, desencadeiam também dermatite por irritante primário.

Os corticoides de uso local aplicados 2 a 3 vezes/dia devem ser empregados nos casos de prurido excessivo. Os nódulos do pênis e da bolsa escrotal são persistentes e também necessitam de corticoide local de alta potência (3 a 4 vezes/dia, massageando) até o desaparecimento. Em caso sem melhora dos nódulos, pode-se aplicar corticoide intralesional (0,1 mL de triancinolona 10 mg/mL). Infecção secundária, quando presente, deve ser tratada conforme a extensão do processo (antibiótico local ou sistêmico).

Não há necessidade de ferver roupas pessoais, de cama ou toalhas, bastando apenas lavá-las até após o 2<sup>o</sup> dia de tratamento. Em condições habituais, o ácaro resiste fora do hospedeiro por, no máximo, alguns dias.

Nos casos em que até após 1 semana de tratamento persistam as lesões, recomenda-se repetir o tratamento, de preferência com outro escabicida. Na literatura, há descrição de alguns casos de resistência ao lindano, o que é bastante controverso. Todos os medicamentos são igualmente eficazes. A medicação deve ser administrada por 2 a 3 noites seguidas e repetida uma vez 1 semana após. No adulto, aplica-se do pescoço para baixo, no corpo inteiro, e, nas crianças até 10 anos, aplica-se inclusive no couro cabeludo. Os medicamentos devem ser removidos no banho na manhã seguinte ao tratamento.

Vários escabicidas tópicos estão disponíveis para tratamento da escabiose:

- permetrina – piretroide sintético, utilizada a 5% em loção e considerada muito efetiva e de baixa toxicidade. É muito pouco absorvida e rapidamente metabolizada. É recomendada aplicação única à noite, e uma segunda após 5 a 7 dias. Não deve ser usada em crianças menores de 2 meses, gestantes e durante o aleitamento
- monossulfeto de tetraetiltiuram em solução a 25% (monossulfiram) – diluir uma parte do medicamento em 2 a 3 de água, para adultos, e 3 a 4 de água, para crianças. A solução deve ser preparada no momento do uso. Por ser estruturalmente correlato ao dissulfiram, pode causar efeito *antabuse* quando da ingestão de álcool por até 10 dias após a aplicação da substância. Tal efeito se traduz por vasodilatação periférica, tontura, mal-estar, sensação de morte etc.
- benzoato de benzila (10 a 25%) – loção ou creme usado na escabiose desde 1937. É a substância ativa do bálsamo-do-peru. Seus principais efeitos adversos são irritação primária, xerose e prurido
- lindano a 1% (gama-hexacloro-ciclo-hexano) – utilizado há mais de 40 anos no tratamento da escabiose, pela eficácia e aceitabilidade cosmética. Além de neurotóxico, sobretudo para recém-natos, seu uso tem sido associado ao aumento de tumores cerebrais em crianças. Não

deve ser utilizado em crianças, gestantes, durante o aleitamento e em pacientes com doenças neurológicas. No Brasil, teve comercialização proibida

■ enxofre – na forma de enxofre precipitado (5 a 10%) em vaselina líquida ou pasta d'água, por 3 noites consecutivas. Embora cosmeticamente pouco aceitável e ocasionalmente irrite a pele, é efetivo e seguro. Adequado para crianças com menos de 2 meses, gestantes e durante a lactação.

O *tratamento sistêmico* é feito com ivermectina, agente antiparasitário de amplo espectro, que vem sendo utilizado no tratamento oral da escabiose desde 1993 e é também bastante eficaz no tratamento das demais ectoparasitoses. Existe na apresentação de comprimidos de 6 mg e a dose preconizada é de 200 mg/kg, ou seja, 1 comprimido para cada 30 kg, devendo ser empregado sempre para mais, já que a dose tóxica é 60 vezes a dose recomendada. Deve ser evitado em crianças com menos de 15 kg, em pacientes com alteração da barreira hematoencefálica e no período de amamentação. Deve ser administrado com cautela a pacientes em uso de substâncias que atuam no sistema nervoso central (item *Pediculose, Tratamento*, adiante).

O tratamento se faz com dose única ou, preferentemente, repetida após 10 dias. Recomenda-se o seu uso em formas especiais de escabiose (crostosa, pacientes com HIV/AIDS, imunodeprimidos) e deve ser evitada utilização indiscriminada nas formas clássicas da doença, pelo risco de resistência.

A vacina é a solução mais aguardada para escabiose endêmica, com reflexo direto na qualidade de vida das populações pobres em áreas super-habitadas. É racional a sugestão de que antígenos acarianos sejam alvo de imunidade protetora. Fontes de fragmentos de DNA complementar clonado, adequado para estudo e desenvolvimento de vacinas, estão disponíveis, e futuras pesquisas são necessárias para alcançar este objetivo.

## **Evolução e prognóstico**

Não se conhecem casos de involução espontânea, sendo, portanto doença crônica que propicia eventuais infecções bacterianas em função do prurido.

### ■ **Sarnas zoógenas**

São as decorrentes do contato do homem com animais com escabiose (*S. scabiei* var. *ovis*, do carneiro; var. *suis*, do porco; var. *caprae*, dos caprinos etc.). Esses parasitas são exclusivos de seus animais e, portanto, não se implantam no homem, porém, passando para a pele do homem, no trato profissional diário, migram na mesma e provocam prurido (que não é noturno). Em consequência, podem surgir escoriações e lesões vesicopapulosas, urticariformes e até impetiginização secundária. O simples afastamento do trabalho e um banho resolvem o problema. O mesmo quadro pode ser produzido por outros acarinos, como o *Dermanyssus gallinae*, das galinhas; o *D. avium*, dos pássaros; o *Pyemotes ventricosus*, dos cereais; e outros.

## ▶ **Pediculose**



## ▪ Conceito

Dermatoses pruriginosas produzidas por piolhos, com três localizações principais: cabeça (*Pediculus humanus* var. *capitis*), tronco (*P. humanus* var. *corporis*) e região pubiana (*Phthirus pubis*).

## ▪ Epidemiologia

Afecções cosmopolitas, porém com certa preferência para os grupamentos de baixo nível socioeconômico. A pediculose da cabeça tem preferência por escolares e mulheres em função dos cabelos mais compridos; é a ectoparasitose humana mais prevalente. A pediculose pubiana ocorre predominantemente em adultos; e a do corpo é mais frequente nos adultos, em geral mendigos e soldados em campanha, nas regiões frias que exigem muita roupa. Esses parasitas fora do organismo humano podem sobreviver entre 1 e 2 semanas. A transmissão se faz pelo contato direto pessoal e/ou por objetos (pentes, roupas etc.).

## ▪ Etiopatogenia

O *Pediculus humanus* var. *capitis* é menor que o *P. humanus* var. *corporis*, que mede 3 a 4 mm. Ambos são constituídos por cabeça, tórax e abdome e têm três pares de pernas. O *Phthirus pubis* é menor que o *P. corporis*, porém é achatado (daí o nome “chato”) e apresenta pernas muito desenvolvidas que lhe possibilitam uma segura fixação no osteofolículo. Todos os três perfuram a pele com suas probóscides, pois são hematófagos, ao mesmo tempo que inoculam substâncias irritantes e sensibilizantes. O mecanismo de hipersensibilidade que se instala em torno de 10 dias após a infestação é o responsável pela maioria das manifestações clínicas (Figuras 7.13 a 7.15).

## ▪ Clínica

Na pediculose da cabeça, ocorre prurido intenso, com preferência pelas regiões occipital e retroauriculares. Pode haver sinais de escoriação e infecção secundária, com repercussão ganglionar regional; além do achado do parasito, encontram-se as lêndeas, que nada mais são que ovos alongados, esbranquiçados, que se fixam por meio de uma gelatina ao longo dos cabelos.

Na pediculose corporal, há lesões papulourticariformes e hemorrágicas decorrentes da picada, e sobretudo da sensibilidade provocada pela inoculação salivar. Localizam-se preferentemente no tronco, no abdome e nas nádegas, às vezes também nos membros; escoriações lineares, liquenificação e pigmentação completam o quadro (“doença do vagabundo”). Na pediculose pubiana, o parasita fixa-se firmemente ao osteofolículo, injetando sua saliva, que altera a hemoglobina, originando manchas puntiformes cerúleas; o prurido é intenso, havendo também escoriações e crostículas hemorrágicas; pode haver impetiginização e eczematização secundárias. Localiza-se preferentemente nas regiões pubiana e perineal, porém, também, às vezes, no abdome, no tórax, nas coxas e na região supraciliar (Figuras 47.9 a 47.11).



Figura 47.9 Pediculose capitis.



Figura 47.10 Pediculose capitis – múltiplas lêndeas aderidas aos fios de cabelos. Detalhe de um Pediculus capitis.



Figura 47.11 Pediculose ciliar.

A dermatoscopia, ao possibilitar a visualização das lêndeas ou dos ectoparasitas, tornou o diagnóstico muito mais fácil.

## **Tratamento**

Loção de lindano 1%, benzoato de benzila a 25% e monossulfiram a 25% apresentam bons resultados e devem ser empregados por apenas uma noite, com repetição 8 a 10 dias após; ivermectina é útil (ver subitem *Tratamento*, no item *Escabiose humana*, anteriormente). Em geral, é imperativo fazer o tratamento conjunto dos comunicantes. O uso de pente fino metálico pode ajudar no diagnóstico e no tratamento, assim como o corte dos cabelos.

Tem sido relatada uma crescente resistência desses ectoparasitas à permetrina e ao malation, assim como ao lindano (proibido no Brasil). Embora isso seja demonstrado em testes de laboratório por meio do alelo mutante *kdr*, na prática isso não resulta em fracasso terapêutico, requerendo um tratamento apenas mais prolongado no tempo de exposição ou mais dias de tratamento.

## ▶ **Demodecidose (demodicose)**

É o termo aplicado às doenças causadas por ácaros do gênero *Demodex*. O *D. folliculorum* e o *D. brevis* são comensais do aparelho pilossebáceo de determinadas áreas, como face e tronco superior. Enquanto o *D. folliculorum* é mais encontrado no infundíbulo folicular, o *D. brevis* é nos ductos sebáceos e nas glândulas de Meibomio.

Quando ocorrem lesões, em geral, estão associadas a uma maior quantidade deste ácaro, o que, por sua vez, associa-se mais frequentemente a quadros de imunossupressão; alguns casos estão associados a tratamentos na face com os inibidores da calcineurina.

Inicialmente foram descritas duas formas clínicas: a pitiríase *folliculorum* e demodicose rosácea-símile. O *Demodex* também tem sido implicado em diversas entidades como rosácea papulopustular, foliculite pustular, dermatite perioral, abscesso e blefarite.

Há vários tratamentos possíveis que podem ser combinados: *sistêmico* – metronidazol e ivermectina; e *tópico* – metronidazol, permetrina, lindano, benzoato de benzila etc.

## ▶ **Dermatite vesicante por *Paederus***

### ■ **Conceito**

A ocorrência de acidentes provocados por insetos coleópteros do gênero *Paederus* (potós) é registrada desde 1901, na Indonésia, e descrita, posteriormente, em todos os continentes. Na região Nordeste do Brasil, o potó é conhecido desde 1912, descrito por Pirajá da Silva, na Bahia, quando observou que o líquido excretado por este gênero de besouro tinha ação cáustica e vesicante.

## ▪ Epidemiologia

Os coleópteros responsáveis pela doença distribuem-se por todos os continentes, predominando na América do Sul e África. São encontrados em diferentes regiões brasileiras, sendo descritas epidemias no Nordeste do país, onde é conhecido como “potó”.

A dermatite irritativa de contato pela toxina do *Paederus* é observada em determinados períodos do ano, com variação de uma região para a outra, conforme os períodos de chuva e estiagem, calor ou umidade, e respectivos hábitos das diferentes espécies. Em geral, são encontrados em vegetação rasteira ou durante a noite no ambiente domiciliar, atraídos pela luz.

## ▪ Etiopatogenia

O agente etiológico é o *Paederus* sp. (potó), integrante da classe Insecta, ordem Coleoptera, família Staphilinidae, subfamília Paederinae e gênero *Paederus*. São descritas mais de 80 diferentes espécies de *Paederus* no mundo. No Brasil, predomina o *P. brasiliensis*, porém foram encontradas outras espécies como *P. columbinus*, *P. fuscipes*, *P. curtis*, *P. amazonicus* e *P. goeldi*. Abriga-se em vegetação rasteira nas margens de rios e riachos, debaixo de folhas secas, pedras e cascas de árvores e em plantação de milho, feijão, arroz, batata, cana-de-açúcar, e outras, conforme as diferentes espécies ou regiões onde são encontrados. Algumas espécies penetram nas casas à procura de alimentos ou atraídas pela luz. Variam de tamanho (8 a 15 mm), aspecto e coloração, voam em pleno sol, mas são mais ativas à noite. Liberam uma substância irritante, vesicante, semelhante a cantaridina, porém com diferentes propriedades químicas, biológicas e físicas. A *pederina* é considerada um dos produtos animais de maior toxicidade e é produzida como reação ofensiva quando o inseto é tocado ou agredido.

## ▪ Clínica

Após a liberação do líquido vesicante (*pederina*) quando o inseto é tocado ou esmagado, ocorre ardor e/ou prurido, seguidos de eritema, vesículas, vesicopústula e crostas de arranjo variável: lineares, numulares ou radiadas. São mais frequentes em áreas expostas, principalmente pescoço, faces e braços (Figura 47.12). Pode acometer áreas extensas da pele pelo contato com múltiplos insetos, quando podem associar-se febre, calafrios e prostração. O quadro regride em 7 a 12 dias, podendo prolongar-se quando há infecção bacteriana secundária. Na região periorbital, com frequência, provoca blefarite, conjuntivite e, mais raramente, irites e úlcera de córnea.



Figura 47.12 Dermatite por *Paederus* (potó).

## ▪ Diagnóstico

É fundamentado em dados clínicos e epidemiológicos. O exame histopatológico mostra bolha intraepidérmica multi-ocular, com necrose da epiderme, edema inter e intracelular, com raras células acantolíticas; derme com infiltrado inflamatório perivascular composto por linfócitos, neutrófilos e eosinófilos na fase aguda da dermatite. A imunofluorescência, se necessária, será negativa em qualquer fase da dermatite.

## ▪ Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial, devem ser excluídos: herpes simples, herpes-zóster, dermatite de contato, dermatite seborreica, impetigo, fitofotodermatose, pênfigo foliáceo ou vulgar e queimaduras.

## ▪ Tratamento

O tratamento deve ser conduzido de acordo com a fase evolutiva da dermatite: banhos e compressas úmidas seguidas de cremes ou pomadas com corticoide e/ou antibióticos, na fase aguda. Nos casos complicados com infecção bacteriana extensa ou grave, antibioticoterapia oral ou parenteral. Em caso de lesões oftalmológicas, recomendam-se banhos e/ou compressas com água boricada a 1% ou solução fisiológica; na suspeita de irites ou úlceras de córnea, deve-se solicitar o acompanhamento do oftalmologista.

## ▶ Dermatoses por dípteros

*Eduardo Bornhausen-Demarch e David R. Azulay*

## ▪ Introdução

A ordem Diptera é uma das maiores da classe dos insetos, com distribuição universal. Os dípteros dividem-se em duas subordens, Nematocera (antenas longas, com mais de seis

segmentos) e Brachycera (antenas curtas, com três segmentos). Os nematóceros são também chamados de dípteros inferiores, com diversas famílias, entre elas a dos mosquitos (Culicidae), borrachudos (Simuliidae), flebotomíneos (Psychodidae) e maruim ou mosquito-de-mangue (Ceratopogonidae). Os braquíceros são os dípteros superiores, da qual fazem parte todas as moscas, com diversas famílias. A maioria age como transmissor passivo de doenças, como no caso da mosca doméstica (*Musca domestica*), bem adaptada ao ambiente urbano e que, pelos seus hábitos, é capaz de transmitir microrganismos aos humanos (bactérias, cistos de protozoários, ovos de helmintos etc.), causando doenças. As afecções causadas pelas larvas de moscas são denominadas miíases.

## ▪ Miíase

### Conceito

Doença causada pela infestação de animais vertebrados, inclusive o homem, por larvas de moscas (dípteros). Uma vez no hospedeiro, as larvas alimentam-se de tecidos viáveis ou necrosados, fluidos corporais ou alimentos ingeridos e assim, completam o seu ciclo de desenvolvimento, total ou parcialmente.

### Epidemiologia

Ocorre predominantemente nas regiões tropicais e, sobretudo, em áreas rurais. Pessoas de baixo nível socioeconômico e com hábitos de higiene precários são mais propensas à infestação; alguns gêneros de mosca (*Hypoderma*, *Gastrophilus*) podem ter distribuição universal. Não há predileção por idade, sexo ou raça. Um estudo mostrou que, na Baixada Fluminense (RJ), as espécies mais associadas a miíase humana eram *Cochliomyia hominivorax* (30%), *Dermatobia hominis* (21,5%), *Cochliomyia macellaria* (18%), *Sarcophaga* sp. (12,5%), entre outras com menor incidência.

### Etiopatogenia

De acordo com as características biológicas das moscas, a doença pode ser classificada em três grupos: (1) *miíase obrigatória ou miíase primária*, na qual o parasita tem que passar necessariamente uma fase de seu ciclo na pele do homem ou animal (larvas biontófagas). São exemplos as moscas da família Calliphoridae, em especial os gêneros *Cochliomyia*, *Lucilia* e *Chrysomya*, e da família Oestridae, sobretudo gênero *Dermatobia*; (2) *miíase facultativa ou miíase secundária*, cujas larvas desenvolvem-se em matéria orgânica em decomposição na natureza, mas que eventualmente podem acometer tecidos necrosados de seres vivos e, portanto, não são parasitas obrigatórias (larvas necrobiontófagas). São depositadas em lesões ulceradas já existentes (miíase cutânea secundária) ou em uma cavidade corporal (miíase cavitária). Compõem esse grupo diversas espécies das famílias Sarcophagidae, Muscidae, Calliphoridae e Fanniidae; (3) *pseudomiíase*, ocasionada pela ingestão de larvas em alimentos e que passam pelo tubo

digestório sem se desenvolver, pode causar distúrbios intestinais no hospedeiro, graves ou não, de acordo com a espécie e o número de larvas, além do estado imunológico hospedeiro. São exemplos as espécies *Hermetia illucens* (família Stratiomidae) e *Ceratitis capitata* (mosca das frutas) (família Tephritidae).

## **Clínica**

### **Miíase primária**

**Miíase furunculoide.** Produzida por moscas parasitas obrigatórias cujas larvas, em geral, uma ou poucas, penetram na pele exposta, produzindo uma lesão nodular, discretamente inflamatória, em geral dolorosa (sensação de ferroadas) e com eventual prurido, de aspecto furunculoide, cuja única abertura (de alguns milímetros) deixa sair um discreto exsudato, sobretudo quando a larva vem à tona respirar; a observação da lesão durante alguns segundos torna possível perceber esses movimentos produzidos pela larva (Figura 47.13). A dermatoscopia viabiliza o reconhecimento das estruturas próprias das larvas. Por vezes, ocorre infecção secundária (erisipela, abscesso). A larva da mosca *Dermatobia hominis* (família Oestridae), popularmente chamada de *berne*, é a principal causa de miíase furunculoide nas Américas. A fêmea da mosca deposita os ovos no abdome de um inseto veiculador. Esses insetos contaminados picam o animal ou o homem e então as larvas penetram por esse orifício; à custa de fermentos proteolíticos, invadem a pele, produzindo lesão furunculoide. A larva deixa o local após a maturação, com posterior cicatrização da lesão. O tratamento consiste na retirada manual da larva com auxílio de pinça, após espremedura da lesão e aplicação de gaze embebida em éter no local para matar a larva, pois, quando viva, permanece aderida ao tecido. Deve-se tomar cuidado para não romper a larva na retirada, a fim de evitar infecção secundária, abscesso ou reação granulomatosa tipo corpo estranho posterior. Outra possibilidade terapêutica consiste em asfixiar a larva com vaselina na superfície do orifício com esparadrapo sobre a lesão, forçando a saída da larva, que em geral vem aderida no esparadrapo retirado após algumas horas. Uma vez retirada a larva, a lesão regride rapidamente. O uso de repelentes de insetos serve como medida preventiva. No interior é comum o uso de toucinho para fazer a vedação, já que a larva penetra nele, sendo assim retirada.



Figura 47.13 Miíase furunculoide.

**Miíase migratória.** Produzida pela deposição de ovos de certas moscas (*Gasterophilus* sp., *Gestromya leporina*, *Hypoderma bovis*, *H. lineata*) na pele do homem, produzindo erupção muito pruriginosa, linear, serpeante, cujos túneis são mais finos do que aqueles produzidos por larva *migrans* (helmintíase migrante).

### **Miíase secundária**

**Miíase cutânea secundária.** Produzida por moscas não parasitas obrigatórias, que, atraídas pelo cheiro de lesões abertas (úlceras em geral), depositam seus ovos, que se transformam em larvas (em geral, numerosas, exatamente ao contrário da miíase furunculoide). À custa de seus fermentos proteolíticos, essas larvas agravam a úlcera, produzindo grandes devastações. Popularmente é conhecida por “bicheira”, sobretudo no meio rural. Diversas espécies estão associadas: *Cochliomyia hominivorax*, *Cochliomyia macellaria*, *Lucilia illustris*, *Lucilia sericata* e *Sarcophaga* sp. A denominada *maggot therapy* utiliza larvas crescidas em laboratório para remoção de material necrótico de úlceras de qualquer natureza (Figuras 47.14 a 47.16).





Figura 47.14 Miíase cutânea secundária em úlcera maleolar. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)



Figura 47.15 Miíase cutânea secundária.



Figura 47.16 Miíase cutânea secundária em lesão de carcinoma basocelular ulcerado, cuja lesão apresentou regressão parcial após a infestação. (Cortesia do Dr. Guillermo Loda.)

**Miíase cavitária.** Geralmente é produzida por moscas, não obrigatoriamente parasitárias, que depositam seus ovos em uma cavidade corporal (órbita ocular, ouvidos, narinas, vagina) e invadem as estruturas anexas, inclusive com destruição de cartilagem e osso, produzindo sérias complicações (meningite, mastoidite, sinusite, faringite). Entre as espécies envolvidas, a *Cochliomyia hominivorax* é a mais temida, pela voracidade com que as larvas alimentam-se e pela conseqüente destruição tecidual que podem produzir (Figura 47.17).



Figura 47.17 Miíase cavitária – boca.

Atualmente, nas formas cavitárias e cutânea secundária, o tratamento é feito com ivermectina na dose de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e, se necessário, retirada com pinça das larvas, uma a uma, no caso da forma cutânea (ver subitem *Tratamento*, no item *Escabiose*, anteriormente).

### **Pseudomiíase**

**Miíase intestinal.** É decorrente da ingestão de alimentos contaminados com larvas de moscas, com sintomatologia intestinal variada, relacionada com o número de parasitas, espécie envolvida e imunidade do hospedeiro. O tratamento da miíase intestinal pode ser feito com o emprego de anti-helmínticos, como o tiabendazol.

## ▶ **Larva migrans (helminíase migrante)**

### ▪ **Conceito**

Dermatose pruriginosa produzida pela inoculação acidental na pele de larvas de ancilóstomos de animais (cão e gato).

### ▪ **Epidemiologia**

Ocorre nas zonas tropical e subtropical, em áreas quentes e úmidas. Acomete qualquer idade, porém é mais comum em crianças que brincam em quintais, jardins e/ou praias.

### ▪ **Etiopatogenia**

O agente causal é a larva de várias espécies de nematódeos do cão e do gato. A mais comum é a do *Ancilostoma braziliensis*; outras, como as do *Uncinaria stenocephala* e *A. caninum*, podem

produzir a doença. O animal defeca em lugar de terra ou areia, onde deposita os ovos do parasita. Encontrando condições propícias (umidade e calor), esses ovos transformam-se, em 24 h, em larvas rhabditiformes que, após 1 semana, se tornam larvas filariformes infectantes. O homem, ao entrar em contato com essa terra ou areia, infesta-se pela penetração das larvas através da pele. Trata-se de inoculação acidental, pois essa larva deveria penetrar na pele do animal (cão e gato) para poder fazer o seu ciclo biológico, cujo final seria o alojamento no intestino.

Ao penetrar na pele “errada”, a larva instala-se na epiderme e provoca uma reação inflamatória por parte do organismo, podendo ficar bloqueada ou, o que é a regra, progredir intraepidemicamente, formando um túnel, com maior progressão noturna (2 a 5 cm diários). Essas larvas não dispõem da colagenase específica necessária à penetração na derme do homem e, conseqüentemente, não caem na circulação. A IgE sérica encontra-se elevada. A eosinofilia, às vezes elevada (até 70%), é comum.

## ■ Clínica

As lesões são em número imprevisível e têm localização mais frequente nos pés e nas nádegas. A lesão elementar é uma pápula eritematosa de alguns milímetros, intensamente pruriginosa; essa forma papulosa é menos frequente. Regra geral, a larva caminha e produz um túnel eritematopapuloso, sinuoso, cuja extremidade migrante apresenta-se mais ativa, enquanto a área terminal do túnel começa a entrar em regressão, apresentando-se discretamente escamosa. Essa forma migrante é a mais comum; casos reacionais intensos chegam a apresentar vesículas e bolhas (Figuras 47.18 a 47.21).



Figura 47.18 Larva migrans. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)



Figura 47.19 Larva migrans. (Cortesia da Dra. Luciana de Abreu.)



Figura 47.20 Larva migrans – apresentação bolhosa.



Figura 47.21 Larva migrans – o paciente trabalhava carregando sacos. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

A larva *migrans* disseminada é rara e pode desencadear a síndrome de Loeffler, que cursa com febre, alterações respiratórias, infiltrados pulmonares e eosinofilia periférica.

### ▪ Diagnóstico

A morfologia migrante é, por si só, diagnóstica, ao passo que a forma papulosa é de diagnóstico mais difícil, confundindo-se, frequentemente, com as reações à picada do inseto.

### ▪ Tratamento

Nos casos de lesões numerosas, a indicação é o tiabendazol oral 30 a 50 mg/kg de peso, em dose única, antes de dormir ou em dose fracionada. A dose máxima para adultos é de 3 g, em tomada única. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns. Nos casos de poucas lesões, o tratamento tópico (pomada a 25%), 2 vezes/dia, é eficaz. Ivermectina utilizada conforme preconizado no tratamento da escabiose é extremamente eficaz, assim como o albendazol na dose de 400 mg por 3 dias.

### ▪ Evolução e prognóstico

Trata-se de uma doença limitada, isto é, acaba por curar-se espontaneamente em alguns meses, pois a larva, em pele inóspita, acaba morrendo.

## ▶ Pulicose

### ▪ Conceito

Dermatose pruriginosa, produzida pela picada de pulga humana (*Pulex irritans*).

## ▪ Epidemiologia

A afecção cosmopolita é contraída no domicílio ou em casas de diversões; é comum em crianças.

## ▪ Etiopatogenia

A *Pulex irritans* é um parasita do homem e aloja-se em tapetes, cortinas, roupas e mobiliário; por exceção, pode encontrar-se em animais domésticos; é hematófaga e mede 2 a 4 mm de comprimento. Pica o homem e, em geral, sensibiliza-o.

## ▪ Clínica

O lugar da picada caracteriza-se por pequena pápula petequial. Ao estabelecer-se a hipersensibilidade, surge, como consequência de novas picadas, um quadro de estrófulo, isto é, erupção papuloeritematoedematosa com localização preferencial nos membros e, também, no tronco (Figura 47.22).



Figura 47.22 Múltiplas picadas de pulga. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)

## ▪ **Tratamento**

Corticoide local ou emulsões canforadas a 2 a 5% e anti-histamínico oral. Recomenda-se, também, a dessensibilização com vacina específica.

## ▶ **Tungíase (tunguíase)**

### ▪ **Conceito**

Dermatose autolimitada, produzida pela menor das pulgas: a *Tunga penetrans*.

### ▪ **Epidemiologia**

Doença tropical, ocorrendo no porco e no homem; é adquirida em lugares arenosos, estábulos e pocilgas.

### ▪ **Etiopatologia**

A *Tunga penetrans* é a única espécie do gênero que parasita o homem; mede 1 mm de comprimento, sendo, portanto, a menor pulga conhecida. Tanto o macho como a fêmea são hematófagos, porém o macho, após alimentar-se, deixa o hospedeiro e, portanto, não produz quadro clínico, enquanto a fêmea se fixa na pele, onde penetra parcialmente e ingere o sangue com a finalidade da ovulação, provocando lesão. Seus ovos, em grande número, intumescem-lhe a parte posterior do abdome, produzindo a lesão; finalmente, ocorre o rompimento do abdome, e os ovos são eliminados para o exterior, caindo no solo; conseqüentemente, a fêmea morre, havendo a cura espontânea do quadro clínico.

### ▪ **Clínica**

A lesão é muito característica e consiste em pequena pápula esférica, branco-amarelada, com um ponto negro central; há prurido e dor discreta. Seu número é variável; quando numerosas e agrupadas, seu aspecto dá a impressão de favo de mel. Localizações preferenciais são as regiões plantares, periungueais e interdigitais; ocasionalmente, as lesões podem localizar-se na genitália, no períneo e nos membros (Figura 47.23).





Figura 47.23 Tungíase.

## ▪ Tratamento

O tratamento padrão consiste na remoção completa do parasita. Em caso de poucas lesões, deve-se fazer a retirada com agulha estéril e posterior desinfecção. Quando houver infestação maciça, tiabendazol, 30 a 50 mg/kg/dia durante 10 dias ou ivermectina podem ser úteis. Estudo controlado recente não confirma bons resultados com ivermectina. Em caso de infecção associada, fica indicado o uso de antibiótico. De acordo com o estágio de desenvolvimento, a pulga morre dentro de 2 a 3 semanas, com ou sem tratamento. Como profilaxia, em área endêmica, recomenda-se uso de calçados, repelentes naturais e nas fontes, utilização de fogo ou DDT.

## ▪ Evolução e prognóstico

É uma doença autolimitada, pois, ao eliminar os ovos para o exterior, a fêmea parasita morre.

Ocasionalmente, entretanto, ocorrem complicações (abscessos, linfangite, septicemia, gangrena gasosa e, até mesmo, tétano).

## ► Cimidíase

*Fred Bernardes Filho e David R. Azulay*

### ■ Conceito

É causada por picada de percevejo. Das espécies que parasitam o homem, o *Cimex hemipterus* predomina em áreas rurais; o *Cimex lectularius*, em centros urbanos; e a *Leptocimex boueti* é tipicamente encontrada na África.

### ■ Epidemiologia

Nos últimos anos, houve ressurgimento global de infestações por percevejos, com relatos nas Américas, na Austrália, Europa, Ásia e África. Sua presença denota, de maneira geral, baixo nível social. A dispersão passiva é considerada a principal forma de disseminação, em que percorrem longas distâncias ao serem transportados em roupas, malas ou móveis. O risco de infestação reflete a rápida rotação e alta densidade demográfica associadas ao abandono de inseticidas mais potentes, à resistência a piretroides e à capacidade de sobreviver até 1 ano sem repasto.

### ■ Etiopatogenia

Percevejos são artrópodes da família Cimicidae dentro da ordem Hemiptera. Ocorrem cinco estágios ninfais que se interpõem entre o ovo e a fase adulta. Os adultos desta espécie são insetos vermelho-amarronzados, planos, ovais, sem asas, medindo de 4 a 7 mm, semelhantes a um confete. Ambos os sexos são hematófagos. A fertilidade das fêmeas de *Cimex lectularius* manifesta-se logo após a fecundação e a ovipostura ocorre após 3 dias. Todavia, tal período sofre a influência dos seguintes fatores: temperatura, alimentação sanguínea, densidade populacional e número de cópulas. Os percevejos completam a sucção em pouco tempo, alcançando o estado de repleção em cerca de 2 a 3 min para as ninfas jovens e 5 min para as formas adultas. Após concluírem o repasto, afastam-se do corpo e da proximidade de seus hospedeiros, procurando esconderijos onde se abrigam por tempo variável. No caso dos percevejos domiciliados, os abrigos são representados por fendas e rachaduras das paredes, de móveis, ou mesmo artefatos de uso doméstico, como colchões e travesseiros. Nesses locais, é possível encontrar aglomerados de percevejos que se misturam a exúvias (exoesqueleto), cascas de ovos e fezes (Figura 47.24). Em tais formações, denominadas locais de ninhada, incubação ou “*brood centers*”, nota-se o característico “odor de agrupamento”.



Figura 47.24 Cimidiase – aglomerado de percevejos, exúvias, cascas de ovos e fezes, denominado ninhada, incubação ou “brood centers”.

## ■ Clínica

As picadas são indolores e os percevejos não são percebidos a menos que estejam presentes em grande número. As lesões cutâneas são decorrentes de picadas e consistem em seropápulas ou lesões papulourticadas eritematosas cobertas ou não por crostas hemorrágicas. Reações bolhosas não são incomuns e surgem por hipersensibilidade mediada por IgE à nitroforina, proteína produzida na secreção salivar do inseto. Quando múltiplas, as picadas podem estar distribuídas de forma irregular ou linear. Seu padrão em sequência linear, em número de três, é característico e denominado “café da manhã, almoço e jantar” (Figura 47.25).



Figura 47.25 Cimidiase – lesões papulourticadas eritematosas, em distribuição linear. Padrão “café da manhã, almoço e jantar”.

## ▪ Diagnóstico

Picadas de insetos nem sempre são fáceis de identificar e caracterizar, principalmente quando únicas ou em pequenos números. Lesões dispostas em sequência linear sugerem este diagnóstico.

## ▪ Diagnóstico diferencial

De acordo com a história clínica, devem ser considerados diagnósticos diferenciais: prurigo, urticária, escabiose, varicela, alergias alimentares, infecções estafilocócicas, pitiríase liquenoide varioliforme aguda (PLEVA), eritema multiforme, dermatoses bolhosas e urticária papular induzida por hipersensibilidade à picada, contato com ácaro, aranhas, pulgas, mosquitos, moscas e até mesmo lagartas.

## ▪ Tratamento

O tratamento é feito com corticoide tópico para diminuir a inflamação, e anti-histamínicos orais para controle do prurido. Antissépticos ou antibióticos tópicos são indicados em caso de infecção secundária. Os principais grupos de inseticidas utilizados atualmente para o controle de percevejos incluem piretroides, silicatos e reguladores de crescimento de insetos. A erradicação de percevejos de locais em que há infestação é um desafio em função do elevado índice de resistência a esses inseticidas. Trata-se, muitas vezes, de um problema de saúde pública.

## ▶ Triatomidíase

É produzida pela picada de barbeiros (triatomídeos) e após várias picadas ocorre a sensibilização. As manifestações cutâneas são de natureza alérgica (pápulas, vesículas, ponfos, petéquias, nódulos, bolhas, até mesmo o choque anafilático) (Capítulo 46, item *Doença de Chagas*).

## ▶ Ixodidíase

### ▪ Conceito

Dermatite produzida pela picada de carrapatos (Ixodoidea).

### ▪ Epidemiologia

Doença de zona rural.

### ▪ Etiopatogenia

A superfamília Ixodoidea inclui duas famílias: Argasidae e Ixodiidae. No Brasil, interessam os carrapatos da segunda família, sobretudo o *Amblyomma cajennense*, o transmissor da febre

maculosa. Os carrapatos atacam o homem nas suas fases larvária e adulta; as larvas recebem o nome popular de micuim (em função de seu pequeno porte); encontram-se aos milhares em arbustos, de onde passam para o homem, infectando-o maciçamente e produzindo hipersensibilidade a novas picadas. O carrapato adulto também pica o homem e se ingurgita de sangue (Figura 47.26). Seu número é pequeno.



Figura 47.26 Carrapato estrela aderido na região umbilical com detalhe da dermatoscopia. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ■ Clínica

Quatro quadros clínicos podem ser observados:

- erupção intensamente pruriginosa de pequeninas e numerosíssimas pápulas, localizadas, preferentemente, nas pernas e, às vezes, no abdome. Corresponde à infestação pela ninfa hexápode
- erupção de poucas lesões maculoeritematopurpúricas, produzidas pelo carrapato na sua fase adulta; é pouco pruriginosa e quase só é percebida quando o carrapato ingurgita-se de sangue
- urticária, que ocorre em indivíduo previamente sensibilizado
- granuloma, representado por uma ou mais lesões papulotuberosas, que ocorrem em determinadas pessoas e cuja histologia é a de um pseudolinfoma.

## ■ Tratamento

Anti-histamínicos orais, corticoides tópicos e benzoato de benzila a 25%; encostar uma ponta de cigarro ou fósforo aceso próximo ao parasita adulto; o calor faz com que este abandone o homem, sem necessidade de tração, que, na maioria das vezes, deixa restos de seu *capitulum*, originando reação a corpo estranho.

## ► Doença de Lyme

## ■ Conceito

As borrelioses compõem um grupo de doenças que ocorrem em diversos animais. No homem, o complexo *Borrelia burgdorferi lato sensu* inclui um grande número de espiroquetas capazes de acometer diversos órgãos; o espectro de apresentação clínica desta infecção difere conforme as regiões geográficas, associando-se às características antigênicas das *Borrelia* spp. próprias do local, assim como sua interação com o ecossistema e o vetor presente na região.

## ■ Etiopatogenia

Na doença de Lyme a transmissão é feita, em geral, pela picada de carrapatos do gênero *Ixodes*, porém também do gênero *Amblyomma*. A duração da permanência do carrapato aderido ao homem deve ser de 24 a 72 h para que ocorra infecção, cujo período de incubação é de 3 a 32 dias.

## ■ Clínica

O *eritema crônico migratório* ou *eritema migratório* é a principal manifestação cutânea da doença de Lyme (60 a 80%), sobretudo quando causada pela *Borrelia burgdorferi stricto sensu*, sendo menos frequentemente associado a *B. garinii* ou a *B. afzelii*, espécies mais encontradas na Europa. Lá, inclusive, predomina a acrodermatite crônica atrofiante (Capítulo 29).

Numerosas manifestações cutâneo-sistêmicas podem ocorrer. Existem tentativas de dividir a evolução desta enfermidade em três estágios:

### **Estágio I**

▶ **Lesões cutâneas.** Eritema migratório, urticária, *rash* malar, eritemas evanescentes, lesões anulares múltiplas (Capítulo 16).

▶ **Outras manifestações.** Cefaleia, meningismo, mialgia, artralgia, dor testicular, linfadenopatia, sintomas respiratórios, conjuntivite, febre, astenia etc.; ocorrem em 50% dos pacientes.

### **Estágio II**

Ocorre semanas ou meses após o eritema migratório.

▶ **Lesões cutâneas.** Linfocitoma cútis (pavilhão auricular em crianças ou mama em adultos), eritema palmar.

▶ **Outras manifestações.** Meningite, neurite (nervos cranianos, especialmente paralisia do facial ou dos nervos periféricos). Mioartralgias ou artrite (60%), anormalidades cardiológicas como bloqueio atrioventricular, cardite, precordialgia. Pode haver neuropatia óptica, panoftalmite, ceratite, irite.

### **Estágio III**

▶ **Lesões cutâneas.** Acrodermatite crônica atrófica, morfeia.

▸ **Outras manifestações.** Artrite crônica oligoarticular (Figura 47.27), encefalomielite progressiva, síndrome similar a esclerose múltipla.

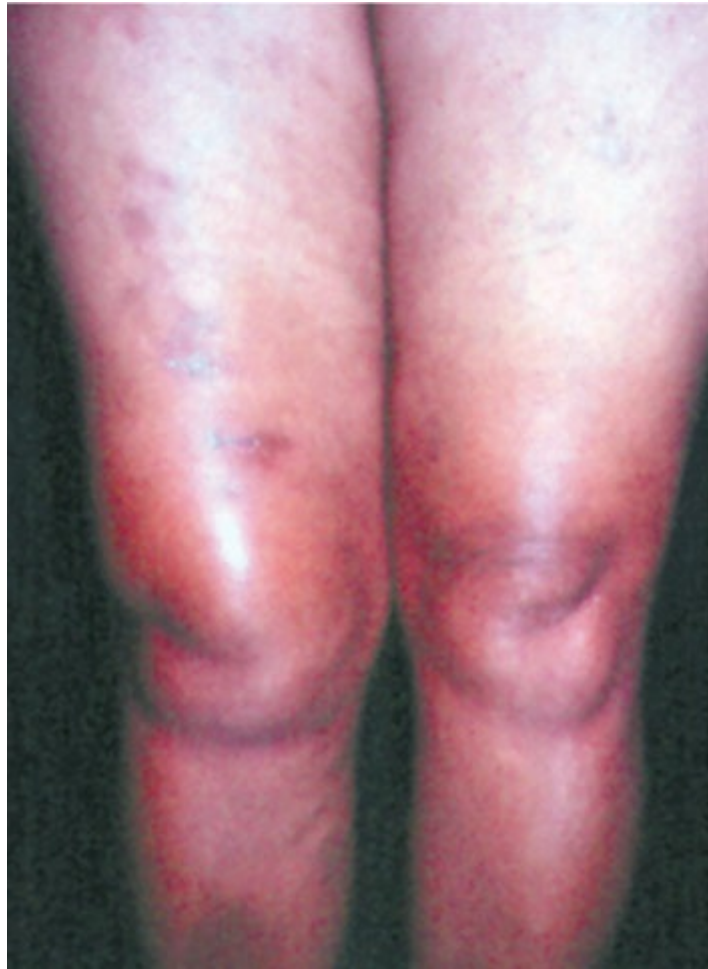


Figura 47.27 Doença de Lyme – artrite bilateral.

## ▪ Diagnóstico

Pode ser feito em bases epidemiológicas, quadro clínico, cultura e sorologia (ELISA, imunofluorescência indireta). A pesquisa do agente, pela cultura, deve ser feita logo nos primeiros dias. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é menos sensível. A sorologia só se torna positiva após mais de 10 dias (IgM).

## ▪ Tratamento

O tratamento das manifestações recentes baseia-se em antibioticoterapia (penicilinas, tetraciclina e/ou ceftriaxona). Nem sempre ocorre resolução das lesões com a medicação. Existem vários esquemas terapêuticos:

- tetraciclina VO 250 mg – 4 vezes/dia – 14 a 21 dias
- doxiciclina VO 100 mg – 2 vezes/dia – 14 a 21 dias
- amoxicilina VO 250 a 500 mg – 4 vezes/dia – 14 a 21 dias, ou 20 mg/kg/dia
- ceftriaxona IM 2 g – 2 vezes/dia – durante 14 dias.

Para as demais manifestações, poderão ser necessários anti-inflamatórios não hormonais. As



manifestações tardias podem ser irreversíveis.

## ▪ Profilaxia

Deve-se dar ênfase à profilaxia, orientando quanto a vestimentas e repelentes químicos aplicados ao corpo ou às roupas. Atualmente, está sendo avaliado o uso de vacina que contém a proteína A de superfície das borrélias.

## ► Manifestações cutâneas das helmintíases

Tanto os nematódeos como os platelmintos podem produzir manifestações cutâneas. Entre os nematódeos, há de se distinguirem dois grupamentos: nematódeos intestinais e nematódeos do sangue e outros tecidos.

### ▪ Nematódeos intestinais

Sumariamente, destacam-se algumas manifestações cutâneas produzidas na decorrência do parasitismo intestinal; foi excluído deste capítulo a helmintíase cutânea (descrita à parte), por não se tratar de nematódeo parasita do homem. Destacam-se, pois:

#### ***Ascaris lumbricoides***

Urticária, angioedema, pruridos anal e nasal.

#### ***Enterobius vermicularis***

Prurido anal, preferencialmente noturno, abscesso e intertrigo perineal.

#### ***Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus***

Lesões papulosas e papulovesiculosas, muito pruriginosas, nos pontos de penetração da larva; urticária.

#### ***Strongyloides stercoralis***

No local da penetração, podem surgir petéquias e lesões papulosas pruriginosas, urticária e, até mesmo, erupção tipo larva *migrans*.

#### ***Trichinella spiralis***

Edema das pálpebras, no início; edema generalizado, petéquias subungueais, urticária e eritema morbiliforme.

#### ***Gnatostomíase***

É uma parasitose causada pelo nematelminto *Gnathostoma* sp. Sendo a espécie *spinigerum* a mais descrita, embora novas espécies (*hipidum*, *doloresi*, *nipponicum* etc.) sejam frequentemente descritas. É endêmica em certos países asiáticos como Japão e Tailândia e recentemente tem havido um aumento do número de casos na América Central (ceviche marinado), onde se tem o

hábito da ingestão de carne crua de peixes. A ingestão também de outras carnes cruas ou mal cozidas, água contaminada ou pela simples manipulação sem luvas de peixes contaminados pela larva são descritas.

A larva causa mais frequentemente doença exclusivamente cutânea ou disseminada para outros órgãos como olhos, sistema nervoso central e pulmões. A lesão cutânea caracteriza-se por edema migratório, trajeto serpiginoso e prurido, o que evidencia a migração da larva; a localização mais habitual é o abdome ou a parte superior do tórax. As lesões podem desaparecer espontaneamente após dias a semanas e reaparecer em outros locais.

O diagnóstico é feito pelo aspecto característico da lesão cutânea, eosinofilia periférica, exame histopatológico onde se observa eosinofilia no infiltrado tanto na derme quanto na epiderme com o achado da larva em cerca de 30% dos casos e que são corroborados pela história epidemiológica.

O tratamento é feito com albendazol na dose de 400 a 800 mg/dia durante 21 dias ou pela ivermectina nas doses habituais em 1 ou 2 tomadas.

## ▪ Nematódeos do sangue e outros tecidos

Por existirem no Brasil, filariose, oncocercose e monsonilíase destacam-se neste grupo. Fora do Brasil, há de se considerar ainda: loíase, dracunculíase e acantoqueilonemíase.

### **Loíase**

Produzida pela *Loa loa*, frequente na África, transmitida pela picada de moscas do gênero *Chrysops* e induzindo a manifestação clínica conhecida com o nome de *edemas de Calabar* (áreas de edema, uma ou mais decorrentes da migração dos vermes adultos no tecido conjuntivo).

### **Dracunculíase (dracunculose)**

Produzida por *Dracunculus medinensis*, frequente na África e na Ásia, transmitida por ingestão de água contaminada com *Cyclops* infestado pela larva do dracúnculo. No estômago, a larva deixa seu hospedeiro e penetra no mesentério, onde se torna sexualmente ativa (10 semanas); a fêmea vai para a pele com a finalidade de depositar sua larva, causando, então, lesões. Estas são dolorosas, eritematovesiculosas, formando até mesmo úlceras, por onde sai a nova larva que, na água, contaminará novo *Cyclops*. As lesões localizam-se preferentemente nos membros inferiores, nádegas, braços e genitália. São comuns lesões urticariformes, febre, eosinofilia e perturbações gastrintestinais.

### **Acantoqueilonemíase**

Produzida pela *Acanthocheilonema perstans*, frequente na parte norte da América do Sul e da África, transmitida por mosquito-pólvora do gênero *Culicoides* e caracterizada por febre e alterações das grandes cavidades serosas e lesões dermatológicas, como urticária, edema do escroto e membros inferiores, *edemas de Calabar* e prurido.

# Filariose

Distribui-se nas zonas tropical e subtropical. No Brasil, é encontrada na Amazônia, no Nordeste e em alguns estados do Sul (Santa Catarina e Rio Grande do Sul). É produzida pela *Wuchereria bancrofti*, transmitida pela picada de mosquitos de vários gêneros (*Anopheles*, *Culex*, *Aedes* e *Mansonia*) que inoculam a microfilária na pele do homem. Os parasitas adultos assestam-se nos linfáticos, e, à noite (em torno de meia-noite), as microfilárias vêm para o sangue periférico. O diagnóstico é feito pela sua pesquisa noturna, em uma gota de sangue, entre lâmina e lamínula; a mobilidade das microfilárias facilita a pesquisa. A filariose pode ficar assintomática no início e, até mesmo, para sempre; de outra feita, segue-se um período inflamatório agudo e, finalmente, a fase crônica, que se caracteriza por elefantíase, de localização preferencial nos membros inferiores e na genitália, resultado da obstrução linfática pelos parasitas e, também, pelo mecanismo alérgico; este último explica a concomitância de urticária, lesões eritematoedematosas, prurido e, até mesmo, asma. O tratamento é feito com dietilcarbamazina (Hetrazan®, Banocide®), 2 mg/kg, 3 vezes/dia, após as refeições, durante 3 a 4 semanas. A ivermectina é extremamente eficaz. Às vezes, ocorre a reação de Mazzotti (ver subitem *Diagnóstico*, no item *Oncocercose*, a seguir).

## ▪ Oncocercose

*Carolina Chrusciak Talhari e Sinésio Talhari*

### Conceito

Doença parasitária não contagiosa causada pelo nematelminto *Oncocerca volvulus*, caracterizada, principalmente, por nódulos cutâneos fibrosos e, muitas vezes, graves lesões oftalmológicas. Popularmente é conhecida por “cegueira dos rios”.

### Epidemiologia

Estima-se em 18 milhões o total de pacientes com oncocercose; desses, 270.000 desenvolveram amaurose (“cegueira dos rios”).

É endêmica em 36 países africanos – do Senegal à Tanzânia. No Oriente Médio, está restrita ao Iêmen. No continente americano, constitui sério problema de saúde pública no México, na Guatemala e na Venezuela; pequenos focos de oncocercose são observados na Colômbia, no Equador e no Brasil. No Brasil, até recentemente, o único foco conhecido estava restrito aos índios Yanomami, habitantes da região limítrofe entre a Venezuela e os estados de Roraima e Amazonas. É polêmica a existência de um novo foco brasileiro de oncocercose em Minaçu, no estado de Goiás. Esse novo foco teria surgido com a migração de garimpeiros que se infectaram entre os índios Yanomami.

Por intermédio do Programa de Controle da Oncocercose, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e financiado pelo Banco Mundial/FAO/UNDP, desde 1974/1986, o

tratamento da oncocercose com a ivermectina (a partir de 1980) e o controle de vetores vem sendo desenvolvido em 11 países africanos. Esse programa cobre uma população de aproximadamente 30 milhões de pessoas. Resultado: 1,5 milhão de pacientes tratados; 11 milhões de crianças dessas áreas não estão sob risco de adquirir oncocercose. Estima-se que o tratamento tenha prevenido mais de 300.000 casos de cegueira.

## **Etiopatogenia**

Os vermes adultos podem viver até 14 anos. A *O. volvulus* é transmitida pela picada de insetos do gênero *Simulium* (“borrachudo”, “pium”). Verifica-se maior abundância dos transmissores da oncocercose às margens dos rios (daí a denominação “cegueira dos rios”), particularmente dos rios com cachoeiras. Na África, os principais vetores são o *S. damnosum* e o *S. neavei*. No Brasil, as principais espécies vetoras da oncocercose não estão bem estabelecidas.

A oncocercose é transmitida de homem para homem por meio das diferentes espécies de *Simulium*. Além do homem, não são conhecidos outros reservatórios. Ao picar o homem infectado, o *Simulium* ingere microfilárias. Na parede torácica do inseto, após 15 dias, as microfilárias transformam-se em larvas infectivas. Nesse momento, ao picar outro homem, há transmissão da doença. As larvas infectivas transformam-se em vermes adultos depois de aproximadamente 1 ano. Os vermes adultos, machos (2 a 4 cm de comprimento) e fêmeas (40 a 50 cm de comprimento), tendem a localizar-se nos espaços intersticial e no tecido adiposo, formando os oncocercomas. Do acasalamento dos vermes adultos surgem as microfilárias que migrarão para a derme superficial, olhos e vísceras.

## **Clínica**

Os principais sinais e sintomas observados na oncocercose estão relacionados com microfilárias na pele e nos olhos.

### **Manifestações cutâneas**

Nódulos cutâneos fibrosos sobre superfícies ósseas indolores, móveis (Figura 47.28), que abrigam os vermes adultos, os quais eliminam as microfilárias que, ao se desintegrarem na pele, causam manifestações cutâneas como prurido e escoriações, que costumam ser as manifestações mais frequentes e mais precoces. O paciente tem sintomas muito parecidos com a escabiose, porém, o prurido é intenso e constante; hiperpigmentação é frequente e conseqüente ao prurido; liquenificação é conseqüente ao prurido crônico. A liquenificação é conhecida sob a denominação *lizard skin*, ou seja, pele de lagarto; despigmentação tardia: acromias secundárias às manifestações crônicas da oncocercose são comuns, particularmente nos membros inferiores. É clássica a denominação *leopard skin* para designar essas lesões cutâneas; atrofia é conseqüente à dermatite oncocercótica e ocorre nas fases tardias da doença. As atrofias podem ser discretas ou muito acentuadas, ocasionando aumento da bolsa escrotal e hérnias inguinais (Figura 47.29). As hérnias inguinais recebem a denominação *hanging groin* – virilha caída; *sowda* – em alguns

pacientes as lesões cutâneas de oncocercose ficam limitadas a determinada área cutânea. O mais frequente é a localização unilateral, na perna, coxa e região glútea. Não há explicação para esta apresentação clínica.



Figura 47.28 Oncocercose.

## **Manifestações oculares**



Figura 47.29 Oncocercose. Paciente com oncocercomas à direita e hérnia inguinal à esquerda. O prepúcio amarrado é uma tradição Yanomami.

As microfilárias podem ser evidenciadas pelo exame oftalmológico, com a lâmpada de fenda.

As principais lesões oftalmológicas são ceratites, iridociclites, catarata, lesões coroidorretinais, atrofia óptica pós-neurítica e amaurose (Figura 47.30).

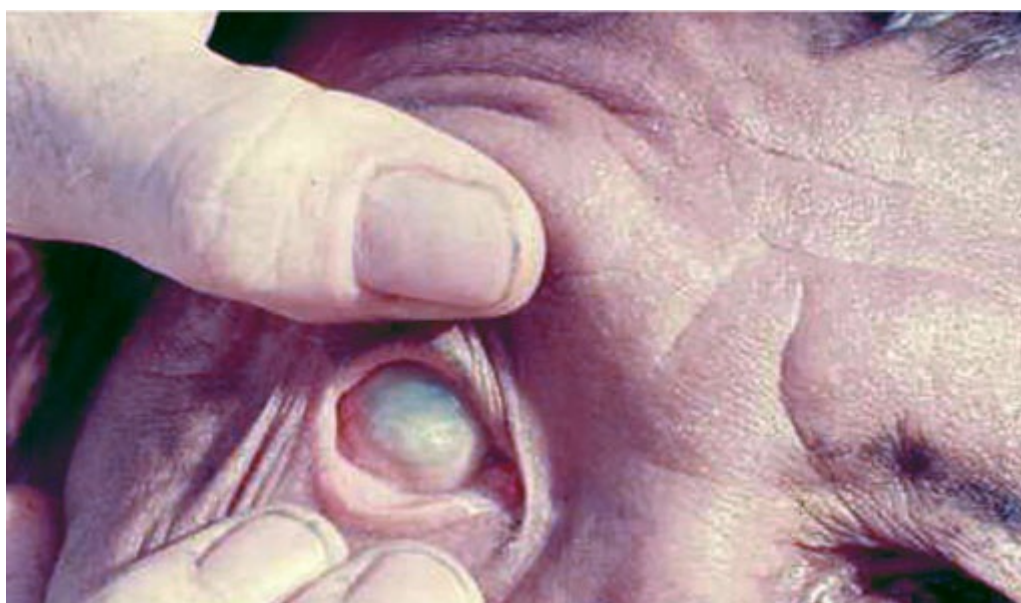


Figura 47.30 Oncocercose. Amaurose do olho direito.

## Manifestações viscerais

São descritos envolvimento sistêmicos, porém, faltam estudos adequados.

## Diagnóstico

A confirmação diagnóstica é feita por meio do encontro da microfilária, por exame direto ou histopatológico.

A suspeita diagnóstica pode ser feita pelo teste de Mazzotti, que consiste na administração de uma substância filaricida (dietilcarbamazina, na dose de 50 mg, ou ivermectina); em média, a reação, do tipo urticariforme, ocorre 24 h após a administração da substância. Essa reação é consequente à morte e à destruição de microfilárias. A reação de Mazzotti, equivalente à de Jarisch-Herxheimer, ocorre, em geral, na primeira dose e é excepcionalmente fatal.

## Tratamento

Atualmente, emprega-se basicamente a ivermectina, na dose de 200 mg/kg de peso, em dose única, cada 6 meses. Essa substância é microfilaricida. Com a administração da ivermectina, o paciente deixa de transmitir a doença. O problema é que os vermes adultos permanecem vivos por 10 a 15 anos e continuam a “produzir” microfilárias. As doses semestrais, por mais de 10 anos, estão sendo administradas gratuitamente em vários países, por agências governamentais e internacionais.

Os vermes adultos são sensíveis à suramina sódica (para adultos: 1 g, em aplicações intravenosas semanais, 4 a 5 doses). Para a administração dessa substância, o paciente necessita ser hospitalizado.

### ■ Mansonelíase

Produzida pela filária *Mansonella ozzardi* e transmitida por *Culicoides*, é exclusiva das Américas Central e do Sul e Caribe; no Brasil, só é encontrada na Amazônia. A clínica é de febre, dores articulares, erupção pruriginosa eritematopapulosa e adenopatia inguinocrural. O tratamento é feito com os derivados da piperazina.

### ■ Dermatoses por platelmintos

O filo dos platelmintos engloba os vermes com corpo achatado dorsoventralmente, divididos em quatro classes: Turbellaria, Trematoda, Cestodea e Monogenea.

Entre os trematódeos, pode-se destacar a esquistossomose, e entre os cestódeos, a cisticercose e a equinococose. Convém, ainda, referir alguns aspectos cutâneos produzidos por outros trematódeos, como os que vivem: (1) no intestino (*Fasciolopsis buske*), com manifestações cutâneas representadas por edema de face, abdome e pernas; (2) no fígado (*Clonorchis sinensis* e *Fasciola hepatica*), com repercussão cutânea mínima (icterícia e urticária); (3) nos pulmões (*Paragonimus westermani*), cujo comprometimento cutâneo se reduz a abscessos.

# Esquistossomose

Para compreender as manifestações cutâneas produzidas pelos esquistossomas, é necessário conhecer, em linhas gerais, o seu ciclo; o animal contaminado (pássaro, mamífero) elimina os ovos, que se transformam em miracídios; estes, no ambiente aquático, penetram no hospedeiro intermediário (molusco), onde se transformam em cercárias; estas, no meio aquático, penetram na pele do hospedeiro definitivo (homem ou outro animal vertebrado), caindo, então, na corrente circulatória, indo alojar-se, conforme a espécie, em determinadas regiões; nos vasos, a cercária chega à forma adulta.

Há dois grupos de esquistossomas: *antropofílico* e *zoofílico*, conforme o hospedeiro definitivo seja o homem ou outro animal. Se uma cercária zoofílica penetra na pele do homem, acaba morrendo por ser essa pele inóspita; entretanto, ocorre um mecanismo de sensibilização, que aumenta com novas contaminações.

## Clínica

As manifestações cutâneas produzidas pelos esquistossomas são:

**Dermatite por cercária.** Ocorre com a penetração de cercárias na pele. Dermatite muito pruriginosa, com eritema, pápulas e, até mesmo, petéquias, cuja intensidade varia com o tipo de cercária (a zoofílica é mais intensa), seu número e de prévias inoculações sensibilizantes anteriores; ocorre imediatamente após a penetração da cercária.

**Síndrome de sensibilização esquistossomósica.** Aparece 4 a 8 semanas após a penetração das cercárias; caracteriza-se por urticária, edema, púrpura, febre, artralgia, diarreia, bronquite, pneumonite, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. É conhecida no Japão com o nome de síndrome de Katayama e, na China, com o nome de febre Yangtse.

**Granuloma paragenital.** Lesões vegetantes, localizadas no períneo e nas nádegas, com trajetos fistulosos.

**Esquistossomíase cutânea ectópica.** Decorrente da deposição de ovos na pele, em especial no tronco e em outros órgãos (conjuntiva, pulmões e sistema nervoso central), produzindo-se pápulas aglomeradas, de coloração vermelho-escura, inclusive com liquenificação.

## Diagnóstico

O diagnóstico, no caso de dermatite cercariana, é feito apenas pela clínica e epidemiologia (banhos em lugares endêmicos); nas demais formas, o diagnóstico é feito pelo achado de ovos nas fezes, ou mesmo em lesão cutânea (exame histopatológico).

## Tratamento

Praziquantel, em dose única, que pode ser dividida em duas tomadas na dose de 30 a 70 mg/kg VO, é o fármaco de eleição, com eficácia em torno de 80% e, em geral, com discretos efeitos colaterais. Oxamniquina, em duas tomadas, na dose de 15 mg/kg, para adultos, e 20 mg/kg, para



crianças. Náuseas, vômitos, sonolência e cefaleia não são raros. Cerca de 10% dos pacientes apresentam resistência, e a eficácia está em torno de 80%. As principais contraindicações no tratamento da doença são: insuficiência hepática, hipertensão portal descompensada, criança com menos de 2 anos, gestação, insuficiência cardíaca ou renal descompensada. O controle de cura é feito por exame parasitológico de fezes durante 6 meses, quando então se faz, se negativos, a biópsia retal.

## **Cisticercose cutânea**

É causada pelo cisticerco da *Taenia solium*, um parasita do porco. Quando o homem ingere a carne de porco infestada com os cisticercos, estes se transformam, no tubo gastrointestinal, em vermes adultos, causando a teníase intestinal; quando, entretanto, o homem ingere os ovos, estes se transformam em cisticercos, que se localizam em numerosos órgãos (cérebro, olhos, pulmão) e no tecido subcutâneo, causando a cisticercose. Os nódulos são assintomáticos, de número variável, móveis, medindo de 1 a 2 cm; podem calcificar-se. O tratamento é cirúrgico.

## **Equinococose**

A forma adulta (*Echinococcus granulosus*) parasita o intestino do cão; os ovos ingeridos pelo homem ou outro animal desenvolvem-se, no intestino, em larvas que perfuram a parede intestinal, caindo na corrente circulatória e indo alojar-se nos mais diversos órgãos (fígado, pulmão, ossos) e, mais raramente, na pele; os cistos hidáticos são de tamanho variável, indolores e flutuantes, de localização hipodérmica; persistem por anos e podem reabsorver-se ou calcificar-se. O *E. multilocularis*, parasita de animais selvagens, também pode produzir cistos hidáticos no homem. O tratamento é cirúrgico.

## **▶ Prototecose**

É uma infecção excepcionalmente rara, produzida por algas aclorofiladas, das espécies *vickerhamii* e *zopfii*, do gênero *Prototheca*. No exame direto, são vistas como estruturas ovoides e apresentam reprodução assexuada por clivagem múltipla. Podem ser visualizadas nos cortes histológicos de pele, por intermédio da coloração PAS ou pela impregnação prata-metenamina. Na cultura em meio de Sabouraud, cresce em 48 h, dando aspecto leveduriforme, de coloração esbranquiçada; a ciclo-hexamida inibe, nos meios de cultura, o seu crescimento. Por não apresentarem glucosamina nem ácido murâmico nas paredes celulares, não são bactérias ou fungos.

As lesões ocorrem sobretudo em áreas de trauma e podem ter diferentes aspectos: pápulas, nódulos, ulcerovegetantes, abscessos e verrucosos (Figura 47.31). Bursite no olécrano por trauma é relativamente comum. Casos sistêmicos são descritos, principalmente em imunodeprimidos. Há raríssimos casos de onicoprototecose. É descrita em outros animais.



Figura 47.31 Prototecose causada pela espécie *P. vickerhamii*, a mais frequente. (Cortesia da Dra. Angela Fantin.)

O melhor tratamento consiste na excisão cirúrgica. Caso inviável, pode-se utilizar anfotericina B, associada ou não a tetraciclina; itraconazol pode ser eficaz. Voriconazol mostrou-se eficaz tanto *in vitro* quanto *in vivo* contra *P. vickerhamii* (Capítulo 82).

Algumas algas clorofiladas podem, eventualmente, causar dermatite por irritante primário ou eczema de contato.

## ▶ Alterações cutâneas produzidas por outros animais

As alterações cutâneas produzidas por outros animais (Capítulo 48) são:

- dermatite de contato a celenterados (medusas) em nadadores: é caracterizada por urticção
- mordida de peixes venenosos (*Trachinus*, *Siganus*): produz alterações tóxicas locais (dor, edema, necrose) e, até mesmo, gerais, podendo levar à morte
- hirudiníase: tem como característica hemorragias decorrentes de ataque de numerosas sanguessugas (injetam hirudina)
- equinoidíase: é evidenciada por urticção e/ou granuloma, decorrente de contato com os ouriços-do-mar
- quilopodíase: é manifestada por dor, edema, podendo ocorrer necrose, com ou sem linfangite produzida na pele picada por centopeias.

## ▶ Bibliografia

### Escabioses (sarcoptidíases)

Bandi KM, Saikumar C. Sarcoptic mange: a zoonotic ectoparasitic skin disease. *J Clin Diagn Res.* 2013 Jan;7(1):156-7.

- Buffet M, Dupin N. Current treatments for scabies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Apr;17(2):217-25.
- Chouela EN, Abeldaño AM, Pellerano G *et al*. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch Dermatol*. 1999 Jun;135(6):651-5.
- Costa JB, Rocha de Sousa VL, da Trindade Neto PB, Paulo Filho TA, Cabral VC, Pinheiro PM. Sarna norueguesa mimetizando psoríase rupioide. *An Bras Dermatol*. 2012 Nov-Dec;87(6):910-3.
- Dupuy A, Dehen L, Bourrat E *et al*. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):53-62.
- Goyal NN, Wong GA. Psoriasis or crusted scabies. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Mar;33(2):211-2.
- Guldbakke KK, Khachemoune A. Crusted scabies: a clinical review. *J Drugs Dermatol*. 2006 Mar;5(3):221-7.
- Karthikeyan K. Crusted scabies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 Jul-Aug;75(4):340-7.
- Meinking TL, Elgart GW. Scabies therapy for the millenium. *Pediatr Dermatol*. 2000 Mar-Apr;17(2):154-6.
- Meinking TL, Tapling D. Infestations: pediculosis. *Curr Probl Dermatol*. 1996;24:157-63.

## **Pediculose**

- Bouvrèse S, Berdjane Z, Duran R, Bouscalillou J, Izri A. Permethrin and malathion resistance in head lice: Results of ex vivo and molecular assays. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1143-50.
- Orion E, Matz H, Wolf R. Ectoparasitic sexually transmitted diseases: scabies and pediculosis. *Clin Dermatol*. 2004 Nov-Dec;22(6):513-9.
- Wendel K, Rompalo A. Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 15;35(Suppl 2):S146-51.

## **Demodécidose (demodicose)**

- Antille C, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facila inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol*. 2004 Apr;140(4):457-60.
- Hsu C-K, Hsu M M-L. Demodicosis: A clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):453-62.

## **Dermatite vesicante por Paederus**

- Cardoso AC. Dermatoses zooparasitárias. In: Talhari S, Neves RG. *Dermatologia Tropical*. Rio de Janeiro: Medsi; 1995.
- Cardoso AE, Lima-Filho MR. Dermatite vesicante provocada pelo *Paederus*. Uma epidemia no Nordeste. *An Bras Derm*. 1986 Jul-Aug;61(4): 173-6.
- Diógenes MJ. Contact dermatitis by pederine: clinical and epidemiological study in Ceará State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1994 Jan-Feb;36(1): 59-65.
- Frank JH, Kanamitsu K. *Paederus*, sensu lato (Coleoptera: Staphylinidae): Natural history and medical importance. *J Med Entomol*. 1987 Mar;24(2): 155-91.
- Kerdel-Vegas F, Goihman-Yahr M. *Paederus* dermatitis. *Arch Dermatol*. 1966 Aug;94(2):175-85.
- Pirajá da Silva M. Le *Paederus colombinus* es vésicant. *Arch Parasit*. 1912;15:431.

## **Dermatoses por dípteros**

- Burgess I, Davies EA: Cutaneous myiasis caused by the housefly, *Musca domestica*. *Br J Dermatol*. 1991 Oct;125(4):377-9.
- Gordon PM, Hepburn NC, Willians AE *et al*. Cutaneous myiasis due to *Dermatobia hominis*: a report of fix cases.

*Br J Dermatol.* 1995 May;132(5):811-4.

Oliveira JTM, Oliveira BMA, Gonçalves AS *et al.* Ocorrência de miíases humanas na região da Baixada Fluminense, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Entomol Vect.* 2004;11:85-102.

Robbins K, Knachemoune A. Cutaneous myiasis: a review of the common types of myiasis. *Int J Dermatol.* 2010 Oct;49(10):1092-8.

### **Larva migrans (helmintíase migrante)**

Berlin JM, Goldberg SJ, McDonough RD, Leeman DR. Serpiginous eruption on the leg. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Nov;63(5):921-2.

Lesniak R. Cutaneous larva migrans. *Dermatol Nurs.* 2008 Dec;20(6):471-2.

Reavis M, Jorgensen S. Acute pruritic rash on the foot. Cutaneous larva migrans. *Am Fam Physician.* 2010;81(2):203.

### **Tungíase (tunguíase)**

Eisele M, Heukelbach J, Van Marck E *et al.* Investigations on the biology, epidemiology, pathology and control of *Tunga penetrans* in Brazil: I. Natural history of tungiasis in man. *Parasitol Res.* 2003 Jun;90(2):87-99.

Heukelbach J, Franck S, Feldmeier H. Therapy of Tungiasis: A double-blinded randomized controlled trial with oral ivermectin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004 Dec;99(8):873-6.

Lefebvre M, Capito C, Durant C, Hervier B, Grossi O. Tungiasis: a poorly documented tropical dermatosis. *Med Mal Infect.* 2011 Sep;41(9):465-8.

Sachse MM, Guldbakke KK, Khachemoune A. *Tunga penetrans*: a stowaway from around the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Jan;21(1):11-6.

### **Cimidíase**

Criado PR, Criado RF. Cimidiíase (dermatose por percevejo): uma causa de prurigo a ser lembrada. *An Bras Dermatol.* 2011 Jan-Fev;86(1):163-4.

Delaunay P, Blanc V, Del Giudice P *et al.* Bedbugs and infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 15;52(2):200-10.

Doggett SL, Dwyer DE, Peñas PF, Russell RC. Bed bugs: clinical relevance and control options. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan;25(1):164-92

Haddad V Jr, Cardoso JL, Lupi O, Tyring SK. Tropical dermatology: Venomous arthropods and human skin: Part I. Insecta. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Sep;67(3):331.e1-14.

Steen CJ, Carbonaro PA, Schwartz RA. Arthropods in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jun;50(6):819-42

### **Doença de Lyme**

Azulay RD, Azulay-Abulafia L, Sodr e CT, Azulay DR, Azulay MM. Lyme Disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol.* 1991 Aug;30(8):569-71.

Fonseca AH, Salles RS, Salles SAN, Madureira RC, Yoshinari NH. Borreliose de Lyme s milde: uma doença emergente e relevante para a dermatologia no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2005 Mar-Apr;80(2):171-8.

Hu LT. In the clinic. Lyme disease. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 7;157(3):ITC2-2 – ITC2-16.

Smith RP, Schoen RT, Rahn DW *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med.* 2002 Mar 19;136(6):421-8.

Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, Gilliam BL. Diagnosis and management of Lyme disease. *Am Fam Physician.*

## Manifestações cutâneas das helmintíases

- Costa IMC, Moreira RR, Moraes MAP. Esquistossomose mansônica ectópica. *An Bras Dermatol*. 1989 Mai-Jun;64(3):183-4.
- Dani CMC, Mota KF, Sanchotene PV, Piñeiro-Maceira J, Maia CPA. Gnathostomíase no Brasil – Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul-Aug;84(4):400-4.
- Laga AC, Lezcano C, Ramos C *et al*. Cutaneous gnathostomiasis: report of 6 cases with emphasis on histopathological demonstration of the larva. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):301-5.
- Maia-Herzog M, Shelley AJ, Bradley JE *et al*. Discovery of a new focus of human onchocerciasis in central Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999 May-Jun;93(3):235-9.
- Maia-Herzog M, Shelley AJ, Post RJ *et al*. Monitoring for the emergence of new foci of onchocerciasis (river blindness) in the Americas: a reply. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000 Jan-Feb;94(1):108-9.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. 4<sup>+</sup> ed. ampl. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- Richards Jr. F, Carter K, Cupp E *et al*. Monitoring for the emergence of new foci of onchocerciasis (river blindness) in the Americas. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000 Jan-Feb;94(1):108-9.
- Talhari S. Oncocercose. In: Talhari S, Neves RG. *Dermatologia Tropical*. Rio de Janeiro: Medsi; 1995.
- Vargas TJ, Kahler S, Dib C, Cavaliere MB, Jeunon-Sousa MA. Autochthonous gnathostomiasis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2012 Dec;18(12):2087-9.

## Prototecose

- Cho BK, Ham SH, Lee JY, Choi JH. Cutaneous protothecosis. *Int J Dermatol*. 2002 May;41(5):304-6.
- Dalmau J, Pimentel CL, Alegre M. Treatment of protothecosis with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5 Suppl):S122-3.
- Sudman MS. Protothecosis. A critical review. *Am J Clin Pathol*. 1974 Jan;61(1):10-9.
- Zaitz C, Godoy AM, Colucci FM *et al*. Cutaneous protothecosis: report of a third Brazilian case. *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):124-6.
- Zaitz C, Miranda Godoy A, de Sousa VM *et al*. Onychoprototecose: report of the first case in Brazil. *Int J Dermatol*. 2006 Sep;45(9):1071-3.

# Manifestações Dermatológicas Provocadas por Venenos, Peçonhas, Toxinas, Ferrões e Cerdas Animais

*Luciana E. S. Saraiva, Fabiano Leal e Adebald de Andrade Filho*

Este capítulo tem como objetivo apresentar as lesões dermatológicas provocadas por diversos animais capazes de agredir o homem, geralmente de modo acidental. A alta prevalência desses acidentes no Brasil é justificada pela rica fauna, flora e litoral extenso. Não raramente, essas lesões são graves, necessitando de pronto encaminhamento às unidades de referência; outras vezes, contudo, são lesões sem manifestações sistêmicas, de condução ambulatorial, por isso é importante o dermatologista saber diagnosticá-las, diferenciá-las e, conseqüentemente, conduzi-las de maneira adequada. A lesão dermatológica pode ser apenas parte do quadro clínico, que eventualmente acomete diversos outros órgãos, necessitando, muitas vezes, de abordagem multidisciplinar, equipe médica treinada no atendimento de emergência e, em alguns casos, suporte avançado de vida em unidades de tratamento intensivo.

São muitos os animais capazes de provocar acidentes em seres humanos, na maioria das vezes pela produção de veneno com ação local. É relevante diferenciar animais peçonhentos, que inoculam sua peçonha, de animais venenosos, pois estes não dispõem de aparelho inoculador especializado. São exemplos deste último o envenenamento passivo por contato, ingestão ou compressão. Ressalta-se também que picada não é sinônimo de envenenamento, pois nem sempre leva ao quadro tóxico.

Serão abordados apenas os acidentes de maior interesse para a especialidade, lembrando que o

diagnóstico é fundamentalmente clínico, corroborado pela história epidemiológica.

## ▶ **Animais aquáticos**

### ▪ **Esponjas**

São animais de estrutura corporal simples, imóveis, que se assemelham a um tubo, pelo qual extraem seus alimentos. São amplamente distribuídos na costa brasileira. Acidentes envolvendo esses animais ocorrem com biólogos e catadores de esponjas para fins cosméticos, sendo as mãos os locais mais envolvidos.

Apresentam um limo tóxico em sua superfície que, por ação irritativa, provoca reação eczematososa no ponto de contato. Em poucas horas, ocorre aparecimento de eritema, edema, vesículas, pápulas e, eventualmente, bolhas, acompanhados de prurido intenso e, por vezes, dor. Já foram relatados casos com lesões semelhantes a eritema multiforme na face, nas palmas e nas plantas 10 dias após o contato. A cura ocorre geralmente após 2 semanas e não há sintomas sistêmicos.

O tratamento consiste na extração das espículas com fitas adesivas ou ceras para depilação e aplicação de corticosteroides tópicos. Anti-histamínicos também podem acelerar a resolução do quadro.

### ▪ **Águas-vivas, caravelas e medusas (cnidários)**

São os principais agentes causadores de acidentes em águas rasas do litoral brasileiro, embora poucas sejam as espécies de interesse médico. São seres de estrutura radial, portadores de nematocistos, células de defesa presentes em grande quantidade em seus tentáculos e corpo, e capazes de descarregar uma mistura de venenos de ação dermonecrotica e neurotóxica.

Os sinais e sintomas decorrem de ação tóxica imediata e de ação alérgica. No local de contato surge, em minutos, dor muito intensa seguida por erupção papuloeritematosa e placas urticariformes lineares. Pode haver piloereção na placa por excitação local das fibras nervosas terminais. Vesículas, bolhas e necrose superficial podem aparecer em horas. Edema agudo pulmonar e óbito são relatados em raros casos. As reações alérgicas correspondem à persistência de lesões por mais de 48 h.

O tratamento dos acidentes provocados por caravelas ou medusas é feito com compressas de água salina gelada no local por 20 min para alívio da dor. Não se deve usar água doce, pois esta pode precipitar ruptura de nematocistos íntegros por osmose. Nos acidentes por medusas está indicada aplicação de ácido acético (vinagre) no local. Deve ser feita a retirada dos tentáculos remanescentes.

### ▪ **Prurido do traje de banho**

*Fred Bernardes Filho e David R. Azulay*

O prurido do traje de banho (PTB) é uma erupção caracterizada por pápulas eritematosas, intensamente pruriginosas, localizadas principalmente nas regiões cobertas por trajes de banho no momento ou logo após exposição à água do mar. O agente etiológico do PTB são as larvas plânulas da cifomedusa *Linuche unguiculata*.

A pequena água-viva *Linuche unguiculata* tem presença marcante nas águas dos mares do Caribe (Belize, México e Cuba), no Golfo do México e em regiões tropicais do Atlântico Norte Ocidental (Flórida, Cuba e Bahamas), onde foram feitos vários registros do prurido do traje de banho. Desde os primeiros cinco casos descritos no Brasil em 2001 em Ubatuba, SP, o PTB já foi relatado nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste. O quadro ocorre por proliferação intensa e aprisionamento de larvas plânulas de *Linuche unguiculata* sob os trajes dos banhistas, que sem poder escapar, disparam seus nematocistos (células urticantes de defesa), provocando erupção papuloeritêmato-pruriginosa (Figura 48.1). Ocasionalmente podem ser observados sintomas sistêmicos como febre, calafrios, náuseas, vômitos, cefaleia, dor abdominal e diarreia, principalmente em crianças.





Figura 48.1 Prurido do traje de banho. (Cortesia da Dra. Livia Souza.)

O diagnóstico é clínico e epidemiológico. Os principais diagnósticos diferenciais são o prurido do nadador (*swimmer's itch*), que ocorre após banhos em água doce, surge em áreas expostas do corpo e é causado por cercárias de *Schistosoma* sp.; estrófulo e escabiose. O uso do vinagre

tópico desativa irreversivelmente os nematocistos da *L. unguiculata*, evitando descargas futuras, mas não exerce efeito sobre as toxinas já liberadas. O tratamento deve ser feito com anti-histamínicos sistêmicos e corticoides tópicos, podendo evoluir para resolução espontânea em 1 ou 2 semanas.

## ■ **Ouriços-do-mar, estrelas-do-mar e pepinos-do-mar**

Os acidentes por ouriços-do-mar são muito comuns, e são responsáveis por grande número de atendimentos nos serviços de urgência localizados no litoral brasileiro. Embora algumas espécies produzam toxinas, a maioria dos acidentes é apenas por penetração. O quadro clínico resulta da introdução de suas espículas na pele; a região plantar é a mais acometida. Algumas espécies apresentam veneno com ação hipotensora, cardiotóxica, neurotóxica e hemolítica. Existe risco de infecção bacteriana, inclusive tétano. Há relatos de eritema polimorfo associado a esses acidentes.

Acidentes por pepinos, estrelas e ouriços-do-mar venenosos provocam irritação cutânea com eritema, edema, pápulas, vesículas e eventual necrose; não há relato de estrelas-do-mar venenosas no Brasil.

O tratamento consiste na retirada imediata das espículas com pinça fina, sob anestesia local. A aplicação de amônia diluída ajuda a dissolver fragmentos pequenos. Fragmentos remanescentes podem provocar reação tipo corpo estranho e dor local. Está indicada profilaxia para tétano e antibioticoterapia se houver infecção associada.

Reações granulomatosas do tipo corpo estranho podem ocorrer nos cortes por corais.

## ■ **Peixes venenosos brasileiros (marinhos e fluviais)**

Os bagres são os principais responsáveis por acidentes em rios envolvendo peixes venenosos no Brasil. Arraias, peixes-escorpião, peixes-sapo, moreias e cações, entre outros, também causam acidentes, principalmente entre pescadores amadores. O acidente por peixe venenoso causa dor de intensidade variável e necrose ocasional, em função das propriedades necróticas e neurotóxicas dos venenos. Embora os efeitos sejam semelhantes, a gravidade dos acidentes é maior com o peixe-escorpião, seguindo-se as arraias e os bagres. Os acidentes por arraias fluviais costumam ter sintomatologia local mais exuberante quando comparados aos por arraias marinhas e requerem maior atenção pela possibilidade de sequelas funcionais nos locais da ferroadada.

Diversos acidentes traumáticos podem ser causados por animais de água doce. Piranhas provocam lesões laceradas e sangrantes, peixes-elétricos aplicam correntes de até 300 volts e o candiru, pequeno bagre hematófago, encontrado no Norte do Brasil, pode penetrar na uretra e no ânus de seres humanos, levando à obstrução de canais e quadros dolorosos.

O tratamento dos acidentes por peixes venenosos é semelhante em todos os casos e consiste na imersão do local afetado em água quente por pelo menos 40 min, pois o veneno é termolábil. Há

de se ter controle da temperatura da água para evitar queimaduras. Recomenda-se limpeza local e retirada dos fragmentos de ferrões e espículas. Pode ser necessário o uso de analgésicos orais. O uso de antibióticos deve ser criterioso, considerando que nem todo acidente está associado à infecção bacteriana. A profilaxia do tétano, como em qualquer acidente que leve à solução de continuidade da pele, deve ser considerada.

## ▪ **Moluscos e crustáceos**

Não existem moluscos e crustáceos venenosos no Brasil, e a maioria dos acidentes é de cunho traumático ou decorrente da ingestão com desenvolvimento de intoxicações ou reações alérgicas.

## ▶ **Serpentes**

No Brasil, são notificados ao Ministério da Saúde (MS) cerca de 22.000 acidentes ofídicos por ano, com taxa de letalidade média de 0,45%. Os gêneros de interesse médico no país são representados por: *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*. Os acidentes provocados por serpentes não peçonhentas representam um percentual significativo de casos atendidos em unidades de pronto-atendimento.

A identificação das serpentes pode ser realizada por um indivíduo minimamente treinado. O primeiro passo é localizar um orifício entre o olho e a narina presente nas peçonhentas, chamado fosseta loreal (Figura 48.2). Nas corais verdadeiras, este critério não pode ser usado, já que, apesar de peçonhentas, não apresentam a fosseta. A partir daí deve ser seguido o fluxograma do *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*, de 2001, com pequenas modificações, recomendado pelo MS.



Figura 48.2 Serpente do gênero *Bothrops*. A seta indica presença de fosseta loreal, portanto trata-se de uma serpente peçonhenta (exceção a esta regra é a coral verdadeira).

Em mais de 80% dos acidentes ofídicos, as picadas ocorrem nos membros inferiores e nas mãos de trabalhadores rurais do sexo masculino. O uso de botas e luvas certamente reduz o número de acidentes por serpentes.

O veneno das serpentes é uma mistura de proteínas, com algumas ações razoavelmente conhecidas:

- ação proteolítica: algumas enzimas agem no local de inoculação do veneno, levando a uma lesão direta por ação proteolítica, além de lesão indireta secundária a distúrbios inflamatórios e à formação de trombos na microvasculatura. A reação local pode variar de edema, dor, bolhas a necrose de partes moles
- ação coagulante: o veneno, ao ativar o fibrinogênio, o fator X e a protrombina na cascata de coagulação, leva à formação de trombos. Em função do consumo do fibrinogênio, o sangue torna-se incoagulável
- ação hemorrágica: uma fração do veneno é capaz de determinar lesão endotelial que, por sua vez, pode dar origem a pequenos sangramentos antes mesmo da alteração do coagulograma; pode também produzir plaquetopenia
- ação neurotóxica: bloqueia a liberação de acetilcolina com consequente bloqueio neuromuscular
- ação miotóxica: provoca lise de células musculares esqueléticas.

Entretanto, os venenos não se limitam às ações apresentadas, pois dependem do gênero de cada serpente.

O tratamento para os acidentes ofídicos baseia-se na administração do soro específico por via intravenosa, o mais rapidamente possível. Os soros antiofídicos disponíveis são: antibotrópico, anticrotálico, antilaquético e, para algumas regiões, onde coabitam o gênero botrópico e laquético, há necessidade de soro divalente.

Podem ocorrer manifestações alérgicas imediatas ou tardias cujo tratamento poder ser realizado com epinefrina, anti-histamínicos (inibidores  $H_1$  e  $H_2$ ) e corticoides. Além dessas manifestações agudas, pode aparecer, alguns dias após, a *doença do soro*, que é dose-dependente, caracterizada por artralgia, edema articular, urticária e prurido. O tratamento é feito com corticoide sistêmico, anti-inflamatórios e anti-histamínicos.

Os cuidados locais, como limpeza com água e sabão, elevação do segmento acometido, uso de analgésicos, hidratação e profilaxia contra tétano, são medidas importantes capazes de melhorar o prognóstico. Em casos mais graves (principalmente causados por cascavel e coral verdadeira) pode ser necessário suporte ventilatório. O desbridamento cirúrgico deve ser indicado em casos de necrose, assim como antibioticoterapia quando houver evidência de infecção (evitar substâncias nefrotóxicas). Fasciotomia (na síndrome compartimental) e até mesmo amputação de membros são possíveis e temidas complicações nos acidentes botrópicos e laquéticos.

O prognóstico é favorável desde que haja atendimento precoce, com soroterapia específica e

suporte clínico; então, a letalidade nesses casos é pequena.

## ▪ **Jararaca (Bothrops)**

As serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por cerca de 90% dos casos de acidentes ofídicos no Brasil, sendo também as que apresentam maior sintomatologia local.

São conhecidas popularmente como: jararaca, ouricana, jararacuçu, urutu-cruzeira, jararaca-do-rabo-branco, malha de sapo, patrona, surucucurana, comboia, caiçara, dentre outras. São encontradas em locais úmidos, como margens de rios, hortas e celeiros, e dispõem de veneno com ação proteolítica, coagulante e hemorrágica.

Os sinais e sintomas geralmente se iniciam 1 a 2 h após o acidente, e se caracterizam por dor, edema, eritema e equimose no ponto da picada (Figura 48.3 A). Com a evolução, podem aparecer infartamento ganglionar, bolhas e necrose (Figura 48.3 B). O quadro clínico varia com a quantidade de veneno injetado. Manifestações sistêmicas, como hemorragias a distância (gingivorragia, hematúria, epistaxe e hematêmese), podem ocorrer. No acidente provocado por filhote do gênero botrópico (serpente menor que 35 cm de comprimento), o veneno tem ação predominantemente coagulante, enquanto no espécime adulto observa-se maior ação proteolítica (quadro local mais exuberante).

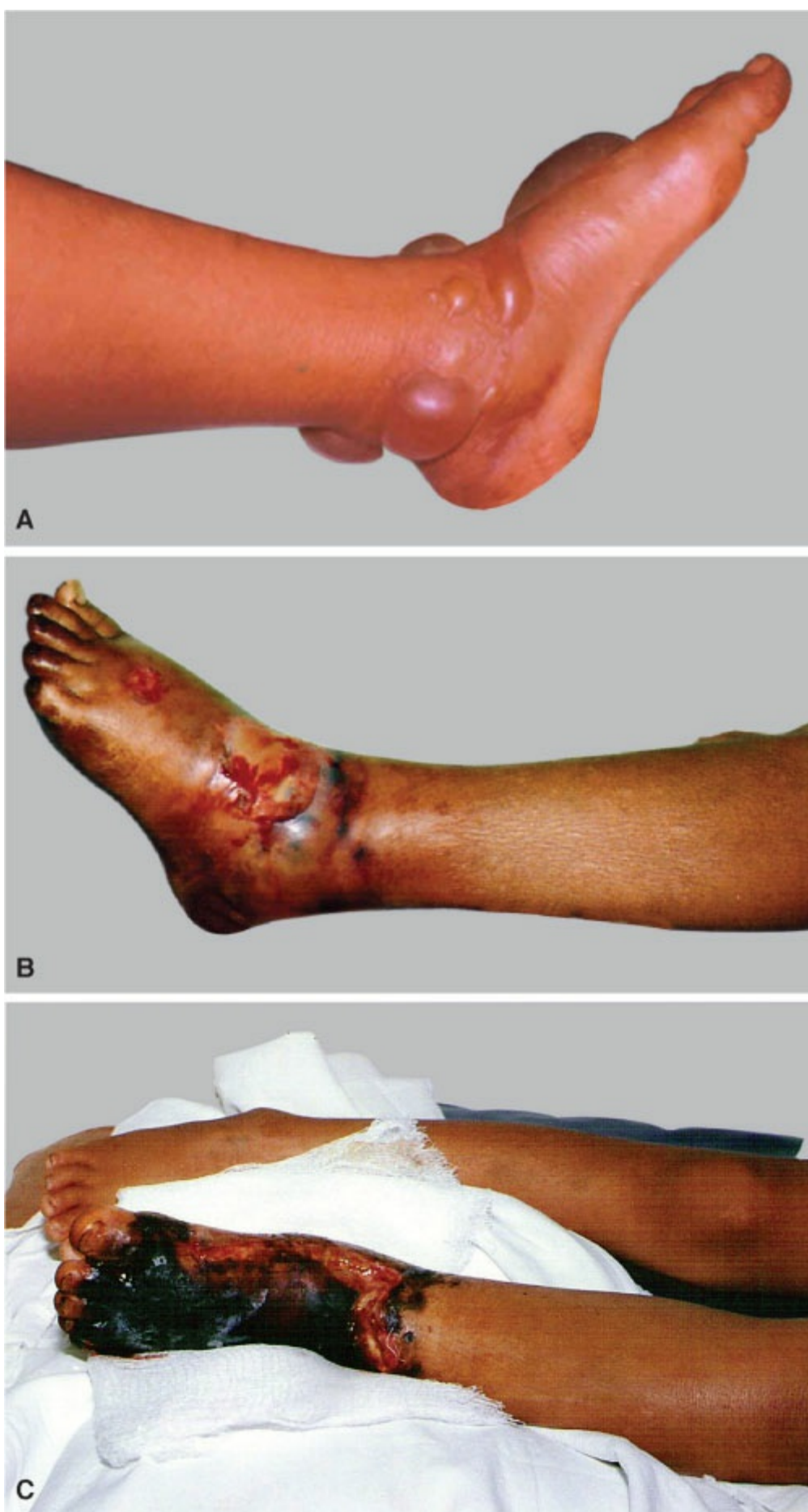


Figura 48.3 Acidente botrópico. A. Edema e bolhas. B. Edema, necrose e equimose com 36 h de evolução. C. Necrose extensa com 3 dias de evolução; a administração do soro antiveneno foi tardia.

As complicações locais são síndrome compartimental, abscesso e necrose (Figura 48.3 C), e as sistêmicas são choque e insuficiência renal aguda.

## ■ Cascavel (*Crotalus*)

Este gênero é responsável por cerca de 7,7% dos acidentes ofídicos notificados no Brasil e apresenta maior coeficiente de letalidade em função da frequência com que evolui para insuficiência renal aguda.

As serpentes dessa espécie são popularmente conhecidas como: cascavel, cascavel-quatro-ventas, boicininga, maracamboia, maracá, entre outras. São encontradas em campos abertos, áreas secas, arenosas e pedregosas e, raramente, na faixa litorânea. Não são encontradas em florestas e no pantanal. Sua cauda dispõe de chocalho que emite ruído característico. Apresenta veneno com ação neurotóxica, miotóxica e coagulante.

As manifestações locais são pouco importantes. Não há dor, ou esta pode ser de pequena intensidade, mas costuma haver parestesia local ou regional, que pode ser acompanhada de edema discreto ou eritema no ponto da picada.

O edema pode ser mais importante nos casos em que após a picada o paciente apresentar garroteamento ou perfurações na tentativa (frustrante) de retirada de veneno. Infecção secundária não é frequente neste acidente. As manifestações sistêmicas são mal-estar, prostração, sudorese, náuseas, vômitos, sonolência ou inquietação, secura da boca e insuficiência respiratória (nos envenenamentos graves).

A ptose palpebral, decorrente da ação neurotóxica do veneno, surge nas primeiras horas após a picada, podendo ser uni ou bilateral (Figura 48.4). Quando acompanhada de flacidez da musculatura facial, alteração do diâmetro pupilar, incapacidade de movimentação do globo ocular e diplopia, constitui a fâcies miastênica (*fâcies neurotóxica de Rosenfeld*). Dores musculares generalizadas precoces decorrentes de rabdomiólise são observadas.



As principais complicações são: parestesias no local da picada, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda.

### ▪ **Surucucu (Lachesis)**

Corresponde a cerca de 1,4% dos acidentes por serpentes, sendo conhecida popularmente como surucucu, pico-de-jaca, surucutinga, malha-de-fogo, entre outros. Habita áreas florestais como Amazônia e Mata Atlântica, sendo raros os acidentes mesmo nessas regiões. Seu veneno tem ações proteolítica, coagulante, hemorrágica e neurotóxica (diarreia, cólica abdominal, bradicardia e choque).

As manifestações clínicas são semelhantes às do acidente botrópico (exceto pelas manifestações neurotóxicas), predominando a dor e o edema. Nas primeiras horas após o acidente, podem surgir vesículas e bolhas de conteúdo seroso ou hemorrágico. As manifestações hemorrágicas limitam-se ao local da picada na maioria dos casos.

As alterações sistêmicas são hipotensão arterial, escurecimento da visão, tonturas, bradicardia, cólicas abdominais e diarreia (síndrome vagal), além de distúrbios da coagulação manifestados por epistaxe, hematúria e hematêmese. As complicações são semelhantes às do acidente botrópico.

### ▪ **Coral verdadeira (Micrurus)**

O acidente causado pelas corais é bastante raro. Estas serpentes são bem menos agressivas, não apresentam fosseta loreal, têm *habitat* subterrâneo e presa inoculadora pequena, sem a mesma possibilidade de abertura da boca das outras serpentes. Os nomes populares são: coral, ibiboboca e boicorá (Figura 48.5).





O veneno das corais é um dos mais tóxicos para o homem, tem baixo peso molecular, sendo absorvido rapidamente, e produz bloqueio neuromuscular (pré e pós-sináptico, conforme a espécie), levando à paralisia muscular. Não desempenha atividade coagulante ou miotóxica.

No local da picada praticamente não há alteração, exceto pelas marcas das presas que podem estar ausentes e dor discreta geralmente acompanhada de parestesia. A sintomatologia sistêmica tem início alguns minutos após a picada: náuseas, sialorreia, ptose palpebral (fácies neurotóxica), oftalmoplegia, dificuldade para deglutição e paralisia da musculatura respiratória com consequente insuficiência respiratória.

A definição sobre qual o antiveneno usar depende da história, dos dados epidemiológicos (é necessário verificar quais gêneros predominam na região em que ocorreu o acidente), das manifestações clínicas e da avaliação laboratorial. O somatório de todas estas variáveis conduzirá a um diagnóstico correto e à classificação da gravidade. A dose de soro antiofídico a ser administrada varia de acordo com a intensidade do empeçonhamento.

## ▪ Colubrídeos

As serpentes da família Colubridae são consideradas não peçonhentas, entretanto, algumas com dentição opistóglifa podem inocular veneno ao permanecerem muito tempo “picando a vítima”. Quando isso ocorre, pode haver quadro clínico muito parecido com aquele causado por serpentes dos gêneros botrópico e crotálico. No grupo das opistóglifas, a de maior importância médica é a *Philodryas olfersii* (cobra-verde – Figura 48.6). Esta serpente pode, eventualmente, levar a ferimentos superficiais na pele causados por dentição, eritema, edema e equimose (Figura 48.7). Alguns pacientes podem evoluir com infecção bacteriana secundária. O veneno dessas serpentes não produz alteração de coagulação. Não existe antiveneno para este acidente e o tratamento é sintomático.



Figura 48.6 Cobra-verde. (Cortesia de Roberto Murta.)



Figura 48.7 Edema e equimose secundários à picada por cobra-verde.

## ▶ **Aranhas**

As aranhas pertencem à classe Arachnida e constituem a ordem mais ampla dos aracnídeos. Existem três gêneros de aranhas que podem causar envenenamento grave no ser humano: *Loxosceles*, *Phoneutria* e *Latrodectus*.

### ■ **Aranha marrom (*Loxosceles*)**

Corresponde à forma mais grave de aracneísmo no Brasil, e os acidentes são mais frequentemente relatados no estado do Paraná. Seu veneno apresenta atividade proteolítica,

coagulante e hemolítica.

A aranha geralmente é encontrada em roupas de cama e vestimentas, e pica ao ser comprimida contra a pele. Logo após a picada, o paciente não apresenta queixas. Em percentual significativo dos casos, o acidente é imperceptível; após 8 a 10 h, surge dor que aumenta de intensidade com o passar do tempo. A região pode apresentar edema discreto, eritema e surgimento de bolha central, podendo ser acompanhada de equimose (Figura 48.8). Nesta ocasião, o paciente procura atendimento médico apresentando ou não sinais e sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, exantema do tipo escarlatiniforme, prurido generalizado, mialgia, petéquias, náuseas, vômitos, visão turva, sonolência e obnubilação. Após 48 a 72 h, surge placa marmórea, caracterizada por áreas de isquemia entremeadas por sufusões hemorrágicas que, entre o 3<sup>+</sup> dias, evolui com necrose e formação de escara (Figura 48.9). Após o desprendimento da escara surge uma úlcera de difícil cicatrização com bordas emolduradas, que pode envolver com formação de cicatriz atrófica de aspecto apergaminhado.



Figura 48.8 Picada por *Loxosceles* com 32 h de evolução. Placa marmórea.



Figura 48.9 Necrose alguns dias após picada por aranha-marrom. (Cortesia da Dra. Aline Ramalho.)

A forma cutaneovisceral é grave e, além dos sintomas referidos, causa hemólise intravascular, caracterizada por anemia, icterícia, hemoglobinúria e insuficiência renal aguda, que representa a principal causa de óbito nesses acidentes. As complicações locais são infecção secundária, perda tecidual e cicatrizes desfigurantes.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico e epidemiológico, já que poucos pacientes trazem o agente agressor, e é realizado na maioria dos casos quando o quadro clínico já está instalado.

O diagnóstico diferencial da lesão ulcerada se faz principalmente com o eritema migratório da doença de Lyme e o pioderma gangrenoso, e também com o nódulo do ordenhador (Capítulo 42, item *Nódulos dos ordenhadores e Orf*).

O prognóstico é favorável na maioria dos casos. A hemólise intravascular, quando presente, pode levar a quadros graves, e nesse grupo estão incluídos alguns raros óbitos.

O tratamento baseia-se no uso de soro antiloxosceles por via intravenosa. Deve-se proceder à antissepsia. Antibióticos são indicados na evidência de infecção. Está indicado o uso de analgésicos para controle da dor. O uso de corticoide sistêmico parece melhorar a evolução das lesões de pele. Uma vez instalada e definida a área de necrose, deve-se proceder ao desbridamento cirúrgico.

## ▪ Armadeiras (Phoneutria)

Encontradas em quase todo o Brasil, são responsáveis pela maioria dos acidentes causados por aranhas. Os acidentes ocorrem frequentemente dentro das residências e proximidades durante o manuseio de material de construção, entulhos, lenha ou ao colocar calçados. A maior parte dos

acidentes envolve mãos e pés.

O quadro clínico é representado por dor intensa, podendo irradiar até a raiz do membro afetado. No local da picada podem surgir discreto edema, eritema, parestesia e fasciculação. A maioria dos pacientes apresenta apenas discretas manifestações locais.

O veneno tem ação fundamentalmente neurotóxica e, em crianças, raramente pode ocorrer choque do tipo neurogênico, com arritmias cardíacas, priapismo, insuficiência respiratória e até mesmo óbito (raro neste empeçonhamento).

A dor deve ser tratada com analgésicos, podendo ser necessário bloqueio anestésico. A imersão do local em água morna ou o uso de compressas quentes alivia a dor.

O uso do antiveneno é bastante raro nos casos de acidente com armadeira.

## ▪ **Viúva-negra (Latrodectus)**

Os acidentes têm sido relatados principalmente no Nordeste. Costumam ser encontradas atrás de vasos sanitários, e as picadas geralmente ocorrem na genitália e nas nádegas.

O veneno é considerado um dos mais potentes, sendo superior ao veneno das cobras; no entanto, a quantidade inoculada é mínima em relação ao peso corporal da vítima, embora em crianças e idosos sem tratamento a picada possa ser fatal.

O quadro tem início com dor local de pequena intensidade em cerca de 60% dos casos, evoluindo para sensação de queimadura após 15 min e, em 1 a 3 h, alcança seu ápice, podendo durar de 24 a 48 h. Fraqueza e letargia, quando presentes, podem persistir por mais tempo. Pápula eritematosa e sudorese localizada são observadas em 20% dos pacientes. Lesões puntiformes distando 1 a 2 mm da picada podem ser observadas, assim como placa urticariforme e hiperestesia ao redor, acompanhadas de infartamento ganglionar regional. Nas primeiras horas após o acidente, podem ocorrer tremor, ansiedade, excitabilidade, insônia, cefaleia, prurido, eritema da face e pescoço, distúrbio de comportamento e choque.

Alterações motoras como dor irradiada para os membros inferiores, acompanhada de contraturas musculares periódicas, podem estar presentes. Dor abdominal intensa pode simular abdome agudo.

A fácies latrodectísmica, caracterizada por contração facial e trismo dos masseteres, é observada em 5% dos casos. Pode haver também manifestações cardiovasculares, como opressão precordial com sensação de morte iminente, taquicardia e hipertensão arterial, seguidas de bradicardia.

A picada da viúva-negra pode ser erroneamente diagnosticada como reação medicamentosa, apendicite, meningite ou tétano.

São úteis analgésicos, benzodiazepínicos, gluconato de cálcio intravenoso, clorpromazina, fenitoína, fenobarbital e morfina. O soro antilatrodoectus é indicado nos casos moderados e graves.

Trata-se do único antiveneno cuja administração é feita por via intramuscular.

## ▪ **Tarântulas (Lycosa)**

São conhecidas como aranha-de-grama ou aranha-de-jardim. Medem 3 cm de corpo e 5 cm de envergadura e, em seu abdome, há o desenho de uma seta negra (Figura 48.10).



Figura 48.10 Tarântula. (Cortesia de Roberto Murta.)

Os acidentes são frequentes, mas sem grande importância. Provocam apenas dor discreta e transitória, acompanhada de edema e eritema. O tratamento baseia-se na limpeza do local da picada e no uso de analgésicos.

## ▪ **Caranguejeiras (Mygalomorphae)**

Os principais representantes são as “caranguejeiras”, densamente cobertas por pelos de cor negra, com até 30 cm de envergadura, e que vivem em hortas e matas. Apresentam quelíceras verticais e não dispõem de veneno ativo para a espécie humana (Figura 48.11).



Figura 48.11 Caranguejeira. (Cortesia de Roberto Murta.)

Quando as caranguejeiras picam o homem, levam a um quadro leve de dor local (a dor é causada pelo trauma da picada, pois trata-se de animal de porte considerável) sem outros sinais e sintomas sistêmicos. Os pelos dessa aranha desencadeiam reação de hipersensibilidade com prurido, eritema e tosse.

O tratamento baseia-se na limpeza do local com antissépticos e no uso de analgésicos e anti-histamínicos quando necessário.

## ► Escorpiões

No Brasil, algumas espécies de escorpiões do gênero *Tityus* têm sido responsabilizadas por acidentes humanos, especialmente *T. serrulatus*, *T. stigmurus* e *T. bahiensis*. Anualmente, são registrados cerca de 8.000 casos pelo MS, com letalidade média de 0,6%. Os óbitos geralmente ocorrem na faixa etária pediátrica e decorrem principalmente do choque cardiocirculatório e do edema agudo de pulmão. O quadro mais grave está relacionado com os acidentes causados por *T. serrulatus*. Entretanto, a maioria dos casos é leve e requer apenas controle da dor.

Manifestações dermatológicas não são significativas nesse tipo de acidente. O quadro clínico consiste, basicamente, em dor intensa no local da picada, que surge imediatamente após o acidente. O ponto da picada pode ser de difícil detecção, observando-se apenas discreto edema e eritema, eventualmente com sudorese e piloereção local. Parestesias e irradiação no membro atingido também podem acompanhar o quadro. O surgimento de náuseas, vômitos, dor abdominal e sialorreia são indícios de gravidade, podendo evoluir com arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, choque e óbito.

O tratamento visa combater os sintomas do envenenamento, dar suporte às condições vitais do paciente e, quando necessário, neutralizar a toxina circulante. A analgesia pode ser feita com

anestésicos sem vasoconstritor (lidocaína 2%) sob a forma de bloqueio. Em casos de dor intensa, e considerando que a dor é bastante duradoura, sugere-se o uso de analgésicos opioides com meia-vida maior. Todas as vítimas desse tipo de acidente devem permanecer em observação hospitalar por, no mínimo, 6 h. O soro antiescorpiônico está formalmente indicado em todos os quadros clínicos de moderados a graves.

## ▶ **Abelhas (Hymenoptera)**

Os acidentes provocados por abelhas são bastante frequentes, já que as abelhas são encontradas em todo o país. No Brasil, praticamente todas as abelhas são fruto do cruzamento com as de origem africana, o que as torna mais agressivas e os acidentes, mais comuns.

O veneno das abelhas é uma mistura de proteínas que agem sobre membranas celulares (lise em hemácias, hepatócitos, plaquetas e células musculares) e têm ação alergizante.

A intensidade das manifestações clínicas pode variar de quadros benignos, com discretas reações locais, a quadros graves, incluindo choque anafilático. A sintomatologia varia de acordo com o número de picadas, a localização das mesmas e, principalmente, com a sensibilidade do paciente. Uma única picada pode levar a um quadro extremamente grave em um indivíduo alérgico.

O acidente caracteriza-se por intensa dor local e um ponto central claro circundado por halo eritematoso quase sempre acompanhado pelo ferrão. Em seguida, surgem prurido, eritema e edema com ou sem linfangite, pápulas, exantema, náuseas, vômitos, dor abdominal, dispneia, edema de glote, hipotensão arterial e coma.

As manifestações tóxicas geralmente ocorrem em indivíduos com múltiplas picadas (mais de 100) decorrentes de ataques de enxames (quando há inoculação de grande quantidade de veneno) e independem da sensibilidade do paciente (Figura 48.12). Caracterizam-se por urticária, vômitos, insuficiência respiratória (edema agudo de pulmão), insuficiência renal (de instalação mais tardia), choque e rabiólise.





Figura 48.12 Vítima de múltiplas picadas de abelha.

Podem ocorrer outras complicações, como distúrbios hidreletrolíticos, arritmias cardíacas, lesão hepática, convulsões e lesão miocárdica.

O tratamento inicial deve ser direcionado para estabilização do paciente. Os ferrões devem ser retirados com movimentos de alavancas (como se estivesse raspando a pele com uma lâmina) e não com movimento de pinça, o que faria com que fosse inoculado mais veneno na vítima.

A epinefrina e os anti-histamínicos são indicados para reversão do quadro de edema de glote, urticária e hipotensão que porventura ocorra.

## ► Formigas

*Paraponera* (formigas tocandira) e *Solenopsis* (formigas-de-fogo ou lava-pés) são os dois principais gêneros capazes de provocar acidentes em humanos. As primeiras são formigas maiores, de coloração escura e agulhão abdominal, com picada muito dolorosa. Nos casos de múltiplas picadas são frequentes reações urticariformes persistentes. As formigas do gênero *Solenopsis*, possivelmente as principais causadoras de acidentes no Brasil, fixam-se à pele pelas mandíbulas, fazem um movimento rotatório e picam até 10 vezes o mesmo local, com formação de várias pápulas eritematosas que, após 24 h, evoluem para pústulas estéreis, que se resolvem em 3

a 8 dias. Outra reação descrita é uma lesão eritematopruriginosa, edemaciada e indurada, que pode persistir por até 72 h, no local da picada. Picadas de formigas raramente resultam em choque ou anafilaxia.

O tratamento consiste em analgesia, corticoide tópico e anti-histamínico, quando necessário. Uso de corticoide sistêmico pode ser aventado em caso de acidente maciço.

## ▶ **Lacraias (Chilopoda)**

As lacraias são artrópodes, membros da classe Chilopoda, conhecidas também como centopeias ou escolopendras. Elas são distribuídas em todo o mundo. São descritas cerca de 3.000 espécies, e a mais conhecida na América é a *Scolopendrea gigantea*, que pode chegar a medir 26 cm. A cabeça é convexa, com antenas frontais e as lacraias têm forma achatada e um par de garras de veneno no primeiro segmento do corpo. Vivem em lugares úmidos e escuros; em hortas, pomares, sob entulhos, cascas e troncos de árvores, garagens e porões. Não se conhece bem a composição de seu veneno, mas tem, principalmente, ação local. As vítimas desse acidente geralmente relatam dor logo após a picada e surgimento de área eritematosa e edemaciada no local; alguns casos evoluem com necrose. As manifestações sistêmicas (cefaleia, náusea e vômitos) são decorrentes de ansiedade e dor. É descrita rabdomiólise que pode induzir a insuficiência renal (complicações raras). Os acidentes não são muito frequentes no Brasil e, geralmente, são de baixa gravidade. O tratamento baseia-se em medidas de antissepsia e na retirada de pequenos fragmentos das garras de veneno que podem permanecer no local da picada. Para analgesia, dependendo da intensidade da dor, pode-se usar dipirona ou paracetamol a opioides. Raramente é necessário desbridamento cirúrgico. Não há soro específico.

## ▶ **Piolho-de-cobra (Diplopoda)**

Estes artrópodes, da classe Diplopoda, são conhecidos popularmente por piolho-de-cobra ou gongolo (Figura 48.13). São descritas mais de 7.500 espécies, distribuídas em todo o mundo. Uma característica que ajuda na identificação deste animal é a presença de segmentos duplos no tórax, com dois pares de pernas cada. Têm o corpo cilíndrico, de consistência endurecida, impregnado com sais de cálcio, de coloração marrom, alaranjada ou negra. Os piolhos-de-cobra também vivem em ambientes úmidos e escuros, sob entulhos, cascas de árvores e folhagens. Estes animais não dispõem de aparelho inoculador especializado e produzem uma secreção tóxica que funciona como fator de proteção contra predadores. O contato do ser humano com essa substância, que tem ação cáustica, pode levar à necrose superficial (Figura 48.14). O tratamento baseia-se em limpeza local e sintomáticos.



Figura 48.13 Piolho-de-cobra.



Figura 48.14 Lesão provocada pelo contato com piolho-de-cobra.

## ▶ **Lagartas, borboletas e mariposas (erucismo e lepidopterismo)**

O termo *erucismo* refere-se ao acidente provocado por larvas ou lagartas de lepidópteros (borboletas ou mariposas; Figuras 48.15 a 48.17). Já o *lepidopterismo* diz respeito aos quadros cutâneos provocados pelo contato com as formas adultas aladas dos lepidópteros.



Figura 48.15 Lagarta da família Saturniidae (mariposa). Cerdas em pequena quantidade e com disposição arboriforme que lembram pequenos pinheiros.



Figura 48.16 Lagarta da família Lonomia, responsável por graves acidentes hemorrágicos.



Figura 48.17 Lagarta da família Megalopygidae, cujas cerdas são finas e abundantes.

Inicialmente, todo acidente provocado por lagartas ou larvas de lepidópteros produz um quadro dermatourticante caracterizado por dor imediata que simula picada, seguida de ardor, prurido e queimação mais ou menos intensos, irradiados ou não (Figura 48.18). A dor pode durar até 36 h, dependendo da sensibilidade da vítima, e pode ser desproporcional às manifestações cutâneas apresentadas. Posteriormente, podem surgir eritema, edema, pápulas, vesículas e até necrose local, concomitantemente a infarto ganglionar periférico regional. Manifestações sistêmicas, como mal-estar, febre, sudorese fria, náuseas, lipotimia e agitação, são ocasionalmente observadas. Nesses casos, impõe-se o diagnóstico diferencial com escorpionismo e araneísmo por *Phoneutria*. O comprometimento ocular pode levar a conjuntivite e ceratite, e a sensibilização pode desencadear crises de rinite ou asma.



Figura 48.18 Placas eritematoedematosas provocadas por lagarta da família Megalopygidae.

As manifestações dermatológicas quase sempre são imediatas, porém podem demorar horas e até mesmo dias para sua instalação, dependendo da espécie. A extensão e a intensidade do contato também são determinantes. Os quadros geralmente são autolimitados e tendem à regressão em 2 a 3 dias. Raramente são descritos casos mais graves com arritmias, dispneia e choque.

Desde o fim da década de 1980, acidentes por lagartas do gênero *Lonomia* (“taturana”) constituem importante agravo na região Sul do país. É interessante notar que os acidentes provocados por este gênero têm aumentado nos últimos anos, não só nos estados do Sul do país, mas também em São Paulo e Minas Gerais. O quadro clínico inicial é muito parecido ao já descrito para outras lagartas; entretanto, o diferencial é o consumo dos fatores de coagulação levando a um quadro de incoagulabilidade sanguínea, além do comprometimento da função renal (Figura 48.19). As complicações mais graves são decorrentes do distúrbio de coagulação: acidente vascular cerebral e sangramento digestivo.



Figura 48.19 Hematúria macroscópica em paciente vítima de acidente por *Lonomia*.

Para o tratamento, uma vez confirmada a discrasia sanguínea, estará indicado o uso do soro antilonômico (SALon). Dada a possibilidade de hemorragias, todo acidentado cuja lagarta não for

identificada deve ser orientado a retornar ao Serviço de Saúde em caso de surgimento de qualquer tipo de sangramento nas 48 h seguintes, pois pode-se estar diante de um acidente provocado por Lonomia.

A lavagem abundante do local com água fria e remoção das cerdas por meio de raspagem local com lâmina podem ser úteis no tratamento de todos os casos de erucismo (Figura 48.20). Analgésicos, anti-histamínicos e corticosteroides podem ser usados para controle dos sinais e sintomas causados pelas larvas dos lepidópteros.



Figura 48.20 Tratamento feito com raspagem de área de hiperemia provocada por lagarta da família Megalopygidae.

As mariposas e algumas borboletas, quando entram em contato com a pele de seres humanos, podem causar um quadro de dermatite papulopruriginosa. Nas Américas do Sul e Central, fêmeas de mariposas do gênero *Hylesia* provocam surtos epidêmicos nos meses quentes e chuvosos, principalmente nas zonas rurais. As cerdas desses animais destacam-se com facilidade e podem permanecer flutuando nos ambientes ou mesmo depositar-se em roupas.

No lepidopterismo, o prurido é mais intenso e a resolução do quadro ocorre em cerca de 1 semana. Casos de ceratite e irite são ocasionalmente descritos. O tratamento do quadro alérgico é à base de anti-histamínicos.

## ► Pararamose (lagarta-de-fogo)

Corresponde ao acidente provocado pelo lepidóptero *Premolis semirufa* (pararama), encontrado apenas na região Norte do país. Pode ser considerada doença ocupacional por ocorrer com seringueiros durante atividades extrativas de látex, acometendo sobretudo a mão direita desses trabalhadores. O contato com as cerdas dessa lagarta ou com seu casulo resulta em prurido

imediatos, seguidos de dor e sinais inflamatórios locais. Formas crônicas com deformidades articulares são observadas em casos de múltiplos acidentes, graças à permanência das cerdas. Nesse estágio as lesões são irreversíveis e deve ser feito diagnóstico diferencial com artrite reumatoide. No tratamento são empregados corticosteroides sistêmicos. O uso de corticosteroide intra-articular é provavelmente benéfico; os anti-inflamatórios também são empregados.

## ► Besouros (Coleoptera)

Alguns gêneros de besouros associados aos acidentes no Brasil são *Epicauta* (potó-pimenta, potó-grande ou burrinho), que compreendem besouros de coloração amarela e verde, produtores de cantaridina, e o gênero *Paederus* (potó, fogo-selvagem), produtor de pederina. São insetos voadores, de hábitos noturnos, atraídos pela luz artificial das residências, causando acidentes principalmente nos meses quentes e chuvosos.

Todos esses animais são causadores de dermatite vesicante ou dermatite linear – lesões eritematopruginosas, com ardor e edema, que evoluem para vesículas, bolhas, descamação e necrose cutânea superficial. O ardor e o prurido são mais intensos nos acidentes provocados pela pederina, com formação de eritema mais intenso e vesículas menores que confluem e formam bolhas. A ejeção da substância tóxica ocorre quando a vítima tenta repelir o animal e acaba por comprimi-lo contra a pele. Normalmente, o quadro é autorresolutivo, durando aproximadamente 1 semana e resultando na permanência temporária de máculas eritematosas ou hipercrômicas residuais, alongadas, em faixas ou lineares. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras dermatites de contato, fitofotodermatoses, herpes-zóster, herpes simples e pênfigos.

O tratamento recomendado é feito com anti-histamínicos e corticoide tópico, sendo os orais reservados para lesões extensas ou oculares (Capítulo 47, item *Dermatite vesicante por Paederus*).

## ■ Procedimento

Em caso de acidentes com animais peçonhentos, ver Figura 48.21.

### Fase pré-hospitalar

#### ○ que fazer:

- Localizar e identificar o animal agressor
- Capturar o animal agressor sem expor-se a nova situação de risco
- Transportar o animal para o serviço de saúde, em segurança
- Limpar o local acometido com água e sabão
- Transportar a vítima o mais rapidamente possível para unidade de saúde com os recursos necessários para o seu tratamento

#### ○ que não fazer:

- Não fazer torniquete
- Não fazer perfurações/cortes no local da picada
- Não tentar chupar o veneno do local da picada
- Não permitir que a vítima faça uso de bebidas alcoólicas
- Não administrar anti-histamínicos, ansiolíticos e analgésicos
- Evitar uso de via intramuscular para administração de medicamentos



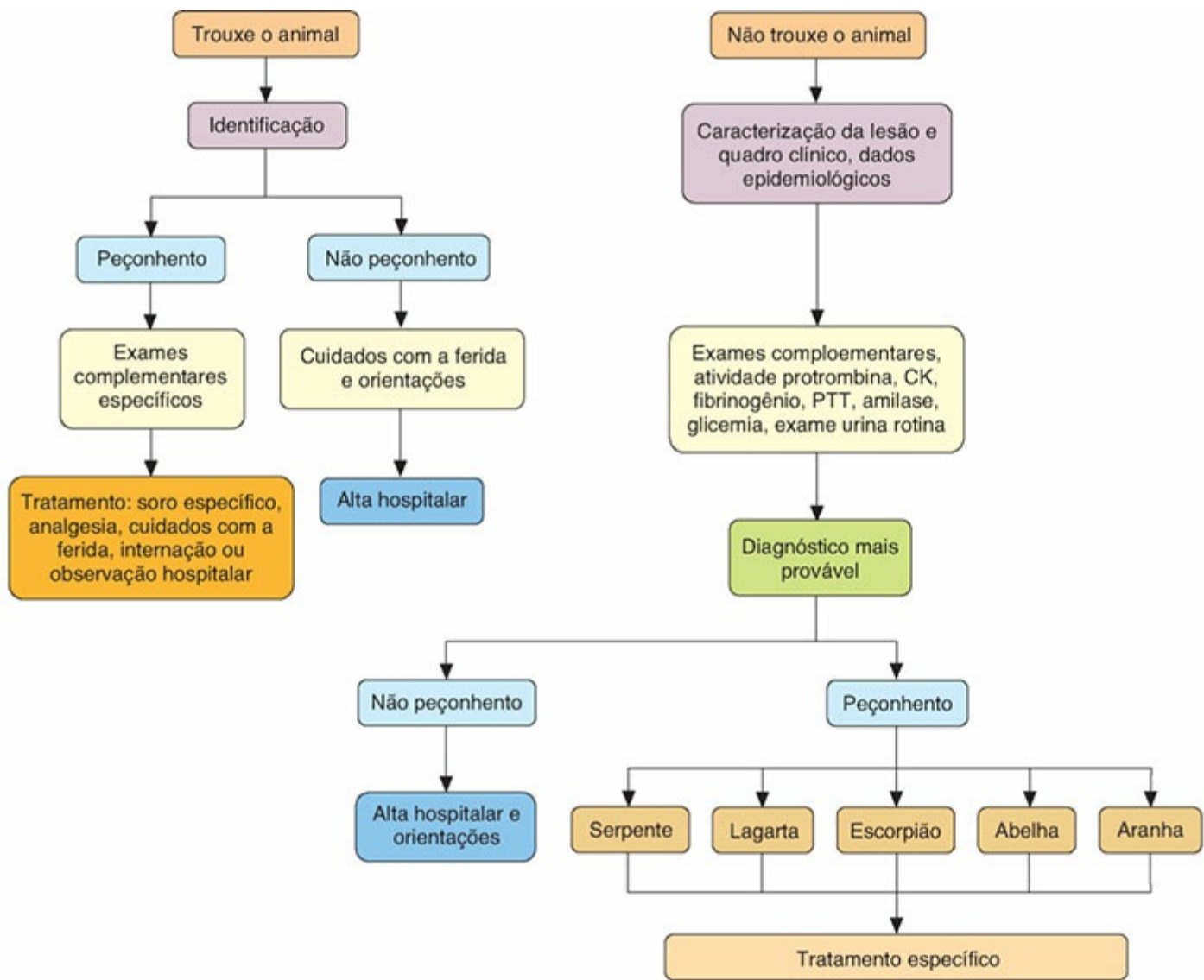


Figura 48.21 Acidentes provocados por animais peçonhentos CK = creatinofosfoquinase; PTT = tempo de tromboplastina parcial.

## ► Bibliografia

### Animais aquáticos

Haddad Jr V, Cardoso JLC, Silveira FL. Seabather's eruption: report of five cases in southeast region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001 May-Jun;43(3):171-2.

Haddad Jr V. Acidentes por animais aquáticos brasileiros. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

Haddad Jr, Vidal, Cardoso JLC. Dermatoses provocadas por animais venenosos. *An Bras Dermatol*. 1999 Sep-Oct;74(5):441-7.

Haddad Junior V. Aquatic animals of medical importance in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Sep-Oct;36(5):591-7.

Rossetto AL, Dellatorre G, Silveira FL, Haddad Júnior V. Seabather's eruption: a clinical and epidemiological study of 38 cases in Santa Catarina State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009 May-Jun;51(3):169-75.

Rossetto AL, Mora Jde M, Correa PR *et al*. Seabathers eruption: report of the six cases in southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Jan-Feb;40(1):78-81.

Rossetto AL, Proença LA. Seabather's eruption: report of case in Northeast region of Brazil. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):472-4.

## Serpentes

Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Ofidismo. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 2001.

Barry S, Gold MD, Richard C, Dart MD, Robert A, Barish MD. Bites of snakes. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):347-56.

Brasil. Ministério da Saúde/FNS. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. Brasília, 2001.

França FOS, Fan HW. Acidente botrópico. In: Schvartsman S. *Plantas venenosas e animais peçonhentos*. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 1992.

França FOS, Málaque CMS. Acidente botrópico. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr. V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

Málaque CMS, França FOS. Acidente Laquétrico. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr. V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

## Aranhas

Barraviera B, Machado JM. Araneísmo. In: Barraviera B. *Venenos animais: uma visão integrada*. Rio de Janeiro: EPUC, 1994.

Bonaldo AB. Aracnídeos. In: Nicolella A, Barros E, Torres JB, Marques MG. *Acidentes com animais peçonhentos – consulta rápida*. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997.

Brasil. Loxosceles: a aranha marrom. *Cadernos de Saúde*. Curitiba: Secretaria Municipal de Saúde, 1993.

Campolina D, Andrade Filho A, Dias MB. Araneísmo. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 2001.

David L, Swanson MD, Richard S, Vetter MS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med*. 2005 Feb 17;352(7):700-7.

Rodrigues DS. Latrodectismo. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr. V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

Steen CJ, Carbonaro PA, Schwartz RA. Arthropods in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun;50(6):819-42.

## Escorpiões

Andrade Filho A. Acidentes com animais peçonhentos. In: Ratton, JLA. *Medicina intensiva*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1997.

Andrade Filho A, Lima HFCA. Acidentes provocados por animais peçonhentos. In: Couto RC, Botoni FA, Serufo JC et al. *Emergências médicas e terapia intensiva*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Dias MB, Campolina D, Guerra SD, Andrade Filho A. Escorpionismo. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 2001.

Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CF. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. *Toxicon*. 1994 Sep;32(9):1009-14.

## Abelhas (Hymenoptera)

de Oliveira FA, Guimarães JV, dos Reis MA, Teixeira Vde P. Human accidents with stings from Africanized bees.

Elston MD. Life-threatening stings, bites, infestations and parasitic diseases. *Clin Dermatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):164-70.

Medeiros CR. Himenópteros de importância médica. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr. V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

Pena CLS, Andrade Filho A. Abelhas e vespas. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 2001.

## Formigas

Medeiros CR, Haddad Jr. V. Acidentes por formigas. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr. V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

## Lacraias (Chilopoda)

Dias MB, Andrade Filho A. Lagartas, lacraia e piolho de cobra. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 2001.

## Piolho-de-cobra (Diplopoda)

Dias MB, Andrade Filho A. Lagartas, lacraia e piolho de cobra. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 2001.

Lima CAJ, Cardoso JLC, Magela A, Oliveira FGM, Talhari S, Haddad Jr V. Pigmentação exógena em pododáctilos simulando isquemia de extremidades: um desafio diagnóstico provocado por artrópodos da classe Diplopoda (“piolhos-de-cobra”). *An Bras Dermatol*. 2010 Mai-Jun;85(3):391-2.

## Lagartas, borboletas e mariposas (erucismo e lepidopterismo)

Cardoso AEC, Haddad Jr V. Acidentes por lepidópteros (larvas e adultos de mariposas): estudo dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2005 Nov-Dez;80(6):571-5.

Duarte A, Walter G, Barros E. *Lonomia obliqua*. In: Nicolella A, Barros E, Torres JB, Marques MG. *Acidentes com animais peçonhentos: consulta rápida*. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997.

Fraiha H, Costa Jr. D, Leão RNQ, Ballarini AJ. Acidentes hemorrágicos por larvas de *Lonomia*. In: Schwartsman S. *Plantas venenosas e animais peçonhentos*. São Paulo: Sarvier, 1992.

Haddad Jr V, Cardoso JLC. Erucismo e lepidopterismo. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

Wen FH. Acidentes por *Lonomia*. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque

## Pararamose (lagarta-de-fogo)

Cardoso AEC, Haddad Jr. V. Acidentes por lepidópteros (larvas e adultos de mariposas): estudo dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2005 Nov-Dez;80(6):575-8.

Dias LB, Rodrigues MG. Pararamose. In: Leão RNQ. *Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico*. Belém: CEJUP-UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997.

## Besouros (Coleoptera)

Cardoso JLC, Haddad Jr V. Acidentes por coleópteros vesicantes e outros artrópodes. In: Cardoso JLC, França

FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Jr V. *Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Sarvier, 2003.

## Parte 15 ■ Neoplasias Cutâneas e Cistos

- 49 ■ Carcinogênese e Dermatoses Pré-cancerosas, 578
- 50 ■ Neoplasias Epiteliais, 587
- 51 ■ Neoplasias Melanocíticas e Dermatoscopia, 610
- 52 ■ Neoplasias Mesenquimais, 634
- 53 ■ Linfomas e Pseudolinfomas, 649
- 54 ■ Cistos e Pseudocistos, 663

# Carcinogênese e Dermatoses Pré-cancerosas

*David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ► Carcinogênese

Embora só recentemente se tenha começado a desvendar os mecanismos intrínsecos da transformação cancerígena, já se sabe há bastante tempo, em bases clínicas e experimentais, da existência de fatores carcinogênicos de diversas naturezas:

- físicos: raios ultravioleta, sobretudo na faixa de 290 a 320 nm (RUV-B); radiação ionizante (raios Grenz, raios X); calor e traumatismo
- químicos: alcatrão e seus derivados; arsênico etc.
- biológicos: vírus e hormônios.

Isolados ou concomitantemente, esses fatores agem sobre a epiderme e/ou derme do tegumento, provocando alterações iniciais (bioquímicas e ultraestruturais) que podem regredir – nessa fase ou após um período de latência –, passar à fase proliferativa ou neoplásica propriamente dita. Ainda aqui pode ocorrer a regressão espontânea, até mesmo em câncer já plenamente constituído (melanoma e carcinomas).

O sarcoma de Kaposi, quando desencadeado por imunossupressão, pode apresentar involução espontânea assim que esta cessar. É notória a propensão ao desenvolvimento, em especial, de carcinoma espinocelular (CEC) em pacientes imunodeprimidos. Pacientes com AIDS apresentam risco aumentado de 3 a 5 vezes para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. Em patologia, com frequência, observa-se infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário peritumoral (é inclusive um dos critérios histopatológicos no diagnóstico do melanoma). Esses fatos mostram a importância do sistema imune além da conhecida existência das células chamadas

*natural killer*, que teriam a incumbência de destruir células tumorais.

O conceito de “áreas imunologicamente vulneráveis” estaria relacionado com a dificuldade de circulação dessas células ou com a estimulação angiogênica, como ocorre nos linfedemas de qualquer natureza, favorecendo o aparecimento de neoplasias (Capítulo 52, item *Angiossarcoma*).

## ▪ Conceitos fundamentais

### **Iniciação**

É o primeiro estágio da indução ao câncer. Ocorre quando determinado agente é capaz de gerar alterações permanentes no genoma da célula e de sua progênie. São exemplos: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, agentes alquilantes, aminas aromáticas, ultravioleta (UV) etc.

### **Promoção**

Deve ocorrer após a *iniciação* e o agente deve ser aplicado repetidas vezes, causando alterações reversíveis como inflamação, irritação, hiperplasia. São exemplos: óleo de cróton, antralina, UV etc.

### **Carcinógeno completo**

Seria o agente capaz de iniciar e promover desenvolvimento do tumor. Um exemplo é a radiação ultravioleta (RUV).

### **Cocarcinogênese**

Quando houver efeito aditivo e, às vezes, sinérgico entre dois agentes, sendo pelo menos um deles necessariamente carcinógeno, o outro poderia atuar aumentando a suscetibilidade da célula-alvo ou modificando a cinética do carcinógeno. Um exemplo é a combinação de UV e mostarda nitrogenada no tratamento da micose fungoide.

### **Protoncogenes**

Seriam os genes normais relacionados com o crescimento e a diferenciação celular. Atuam por meio da elaboração de fatores de crescimento, receptores, proteínas e fatores de transcrição. Estão presentes em todas as espécies. Ao sofrerem algum tipo de mutação, ou saírem do ambiente em que exerceriam um controle, tornam-se tumorigênicos. Atuam de modo dominante sobre o funcionamento da célula. *Oncogenes* (ou *genes transformadores*) é um termo genérico aplicado para um grupo de genes reguladores que, quando alterados e ativados, contribuem para o desenvolvimento do câncer. Sua existência foi documentada a partir da adição de vírus ou de seu material genético em certas culturas de células que se tornavam neoplásicas. O oncogene *myc* atuaria predominantemente no núcleo, enquanto a ação do *ras* seria mais citoplasmática. Este codifica, normalmente, um sinalizador intermediário crítico envolvido na resposta a múltiplos fatores de crescimento; encontra-se mutado e ativado em diversas neoplasias.

### **Genes supressores**

Teriam como função modular o crescimento celular ao atuarem nos mecanismos que regulam a proliferação e a diferenciação celulares, a estabilidade genômica e a apoptose. O gene supressor mais conhecido é o P53, que está localizado no braço curto do cromossomo 17 e que codifica uma fosfoproteína de 53 kDa. A mutação dessa proteína faz com que haja perda da função, possibilitando o crescimento celular desordenado. Trata-se do gene mutante mais frequentemente documentado em câncer humano, inclusive nos de fígado, bexiga, mama, pulmão, órgãos hematopoiéticos etc.

A família *Hedgehog* de proteínas sinalizadoras intercelulares está implicada no desenvolvimento da maioria dos carcinomas basocelulares (CBC) (Capítulo 50, item *Carcinoma basocelular*).

## ▪ Mecanismos desencadeadores da carcinogênese

A RUV é o principal carcinógeno para a pele e age de duas maneiras: a primeira gerando dímeros de timina (*iniciação*) e a segunda estaria relacionada com a imunodepressão que causa ao depletar células de Langerhans da epiderme e estimular o aparecimento de clones de linfócitos supressores (*promoção*), facilitando o crescimento tumoral.

As lesões pré-cancerosas mais frequentes são as *ceratoses* (actínica, alcatrão, arsênico). Os raios UV são do tipo A (320 a 400 nm), B (290 a 320 nm) e C (200 a 290 nm); os últimos não atravessam a ionosfera, de modo que apenas o A e o B atingem a pele do homem, provocando alterações benéficas e malélicas; estas últimas dependem de dois fatores básicos: a intensidade da radiação solar e a cor da pele. A intensidade é dada pela região geográfica, ou seja, está na dependência da latitude; pela exposição de áreas do corpo, de acordo com os hábitos culturais e de vestimenta; e pela profissão (marinheiros, lavradores). A pele mais vulnerável é aquela que nunca se pigmenta, isto é, que apenas se torna eritematosa após exposição solar, fototipo I (Quadro 73.2). As observações clínica e estatística comprovam a relevância de tais fatores.

As ceratoses actínicas, assim como os carcinomas e melanomas, localizam-se preferentemente nas áreas mais expostas ao sol (face, pescoço, mãos e braços) e, em determinadas profissões (marinheiros, lavradores), também no tronco; cerca de 90% dos cânceres cutâneos têm localização em áreas expostas. Na Suécia, na Dinamarca e em outros países de latitude acima de 60°, as médias de incidência de câncer cutâneo são baixas (menores que 5 a 19 por 100.000), enquanto são elevadíssimas (maiores que 800 por 100.000) em regiões de latitude entre 20° e 35°, como Sidney (Austrália) e Cidade do Cabo (África do Sul). É evidente que a pele dos habitantes dessas regiões (imigrantes da Inglaterra, da Holanda e da Alemanha) é clara e justifica também essa incidência elevada. Com relação à cor da pele, independentemente da latitude, sabe-se que, no negro, a incidência de ceratose actínica, carcinomas e melanomas é baixíssima (muito menor que nos indivíduos de pele branca, nas localizações de áreas expostas). Não há dúvida quanto à relação com o pigmento, pois a contraprova está na observação de albinos (racialmente negros)



terem uma frequência muito alta de câncer cutâneo; esse fato também já foi observado entre os índios albinos do Caribe (*los hijos de la luna*) que morrem, quase todos, na idade adulta jovem, vitimados por câncer cutâneo. É ainda a duração da exposição solar durante a vida que justifica a maior frequência de carcinoma entre os homens; em determinadas regiões onde o homem é quem, por decorrência profissional, mais se expõe ao sol, a diferença é grande (16/1) com relação às mulheres. Em outras regiões onde ambos se expõem igualmente ao sol, essa diferença é nula. Além disso, essa diferença só ocorre em populações brancas, sendo inexistente entre os negros. Por outro lado, enquanto nas populações brancas a relação CBC/CEC é elevada, entre os negros bantus predomina o CEC, sendo raro o CBC. O efeito cancerígeno da radiação solar sobre a pele é cumulativo, isto é, vai-se processando progressivamente com o tempo, de modo que o fato justifica, pelo menos em parte, a maior frequência de carcinomas nas últimas décadas da vida. Experimentalmente, em animais de laboratório, tem sido reproduzido em camundongos apenas, após exposição com UV, o CEC. Por conta disso, postula-se que na gênese do CBC e do melanoma parece ter valor apenas a exposição intermitente à radiação solar. O UVB é mais carcinogênico do que o UVA.

Desde 1910, Rous demonstrou a reprodução de sarcoma em galinha, pela inoculação de vírus. Atualmente já se entende melhor, pois os vírus ou suas partículas, ao se integrarem ao DNA da célula, ajudam a causar alterações cromossômicas como deleções, translocações etc. Os vírus DNA estão mais relacionados com neoplasias do que os RNA, à exceção dos retrovírus. Por outro lado, há trabalhos experimentais demonstrando a interação de vírus e substâncias químicas e/ou radiações, no sentido de um efeito sinérgico cancerígeno. As culturas de células sofrem uma transformação neoplásica mais rápida e mais intensa pela ação dos vírus quando essas células apresentam, previamente, alterações cromossômicas induzidas por substâncias químicas cancerígenas ou radiações de vários tipos, o que é explicado pelas alterações provocadas no DNA, originando-se, então, mutações celulares com características neoplásicas. Está bem estabelecido o potencial oncogênico dos papilomavírus humano, sobretudo de algumas cepas (HPV 5, 16, 18, 31, 33 etc.) na gênese do CEC.

É preciso mencionar aqui o possível papel da genética na carcinogênese; sabe-se que existem famílias com tendência a certas estirpes de câncer. Um ponto digno de nota é a existência de autênticas genodermatoses suscetíveis à cancerização, como xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom e outras que são atualmente classificadas como doenças caracterizadas por instabilidade do DNA.

O uso terapêutico indiscriminado de raios X no passado viabilizou a verificação de elevada frequência de CEC secundários a radiodermites crônicas. A reprodução experimental, em animais de laboratório, de carcinomas e sarcomas tem sido obtida pelas radiações ionizantes. A elevada frequência de CEC em membros inferiores (60% desses tumores) entre os negros bantus é justificada por traumatismo e cicatrizes de queimaduras e úlceras crônicas; ainda nessa tribo, a

frequência de melanoma é maior na região plantar em função, provavelmente, de traumatismo pela falta de uso de sapatos. A radiação calórica (radiação infravermelha) também leva ao aparecimento de câncer cutâneo, como já se observou em certos povos (Industão) que aplicam calor em determinadas áreas do corpo (Kangri-câncer); o número elevado de câncer trocanteriano em chineses que dormem em camas de tijolos aquecidos é outro bom exemplo do efeito cancerígeno da radiação calórica. O CEC de glândula em indivíduos não circuncidados mostra o papel cancerígeno da irritação persistente, o que não ocorre entre os circuncidados. Desde o século 18, já se conhecia a elevada incidência de câncer de mama nos usuários de rapé, e câncer de escroto nos limpadores de chaminés, em decorrência dos resíduos de carvão nas dobras escrotais (Percivall Pott, 1775). A observação posterior de elevada incidência de câncer cutâneo em trabalhadores da indústria do petróleo e derivados e a reprodução experimental de CEC em ratos, com aplicação tópica prolongada de coaltar, realizada em 1918, por Yamagiwa e Ichikawa, não deixam dúvidas quanto à ação cancerígena dessas substâncias; as mais ativas são os compostos hidrocarbonetos aromáticos, policíclicos, de benzopireno e benzantraceno. É elevada a frequência de ceratoses por alcatrão entre os trabalhadores na indústria dessas substâncias, bem como nos portadores de dermatoses crônicas tratadas, a longo prazo, com coaltar; esse fato foi muito usual entre os brasileiros, quando se usava esse tipo de tratamento no pênfigo foliáceo. Outra substância química cancerígena é o arsênico; o alto índice de ceratose, de doença de Bowen, de CEC e, até mesmo, CBC em pessoas que residem em áreas cuja água é rica em arsênico, ou em pessoas que, no passado, ingeriram arsênico como terapêutica (licor de Fowler), constitui uma evidência da ação cancerígena do arsênico trivalente. O mesmo ocorre entre os trabalhadores da indústria do arsênico ou com agricultores que lidam com inseticidas e herbicidas arsenicais; apenas o arsênico inorgânico é cancerígeno.

Atualmente o câncer de pele é subdividido em *câncer de pele não melanoma* que englobaria essencialmente o CBC e o CEC e o *câncer de pele melanoma*.

As estatísticas do câncer de pele do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o biênio 2012/2013 são demonstradas nas Figuras 49.1 e 49.2. A ressaltar o reconhecimento pelo INCA da subnotificação em relação às neoplasias cutâneas.

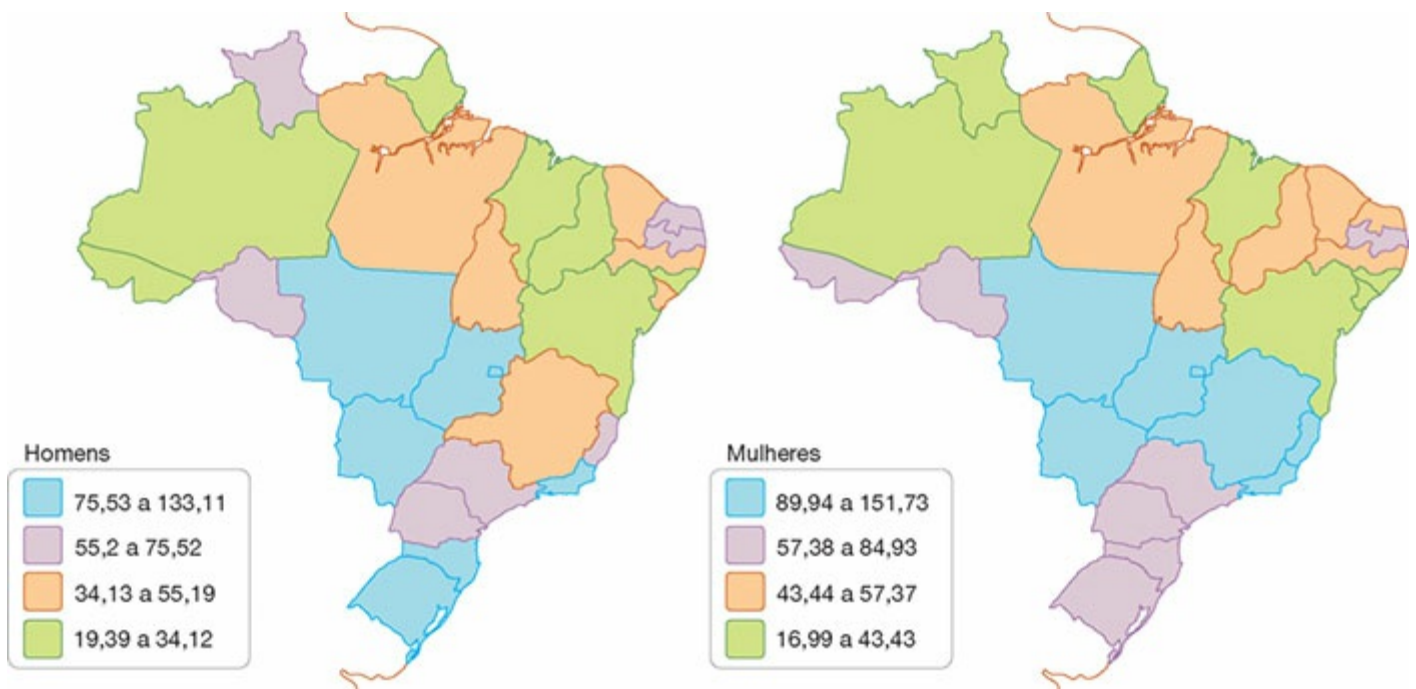


Figura 49.1 Representação espacial das taxas de incidência por 100 mil estimadas para o ano de 2012, por unidade da Federação (câncer de pele não melanoma). Fonte: Incidência de câncer no Brasil (Estimativa 2012). Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde.

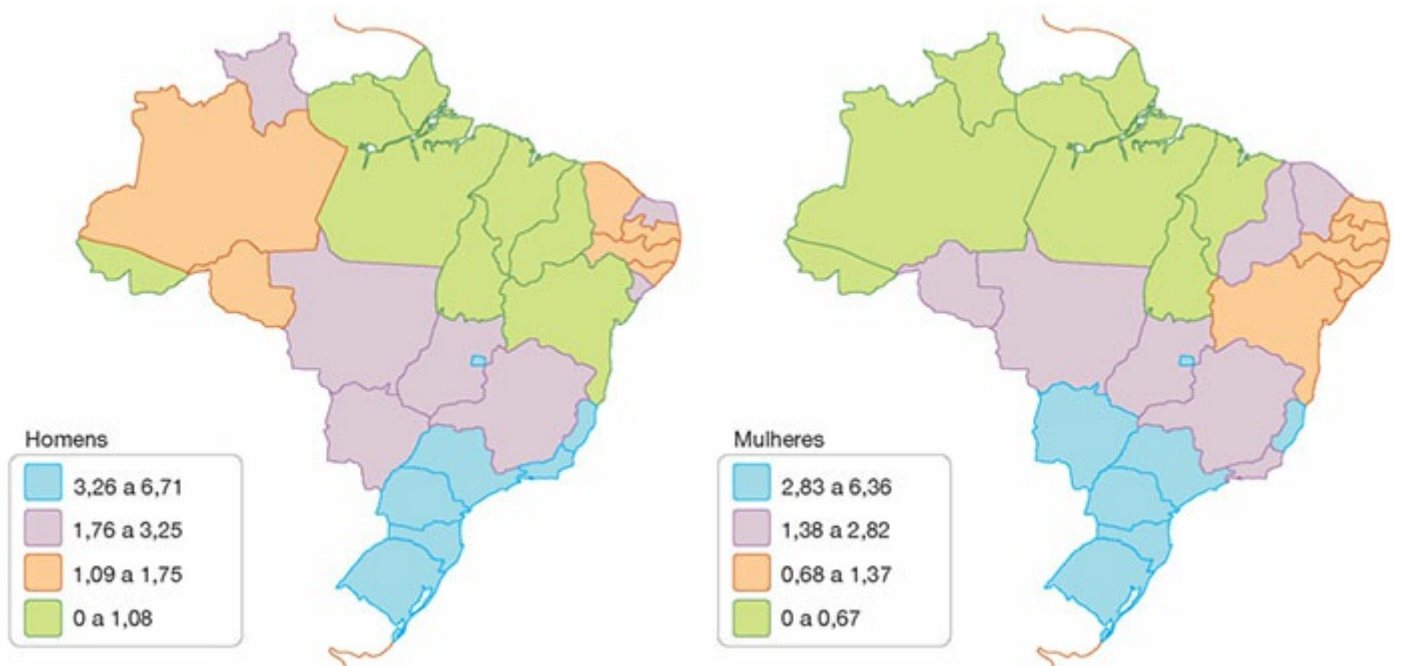


Figura 49.2 Representação espacial das taxas de incidência por 100 mil estimadas para o ano de 2012, por unidade da Federação (melanoma). Fonte: Incidência de câncer no Brasil (Estimativa 2012). Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde.

## ■ Mecanismos genéticos envolvidos na carcinogênese

Virtualmente, todo câncer apresenta cariótipo anormal. Diferentes aberrações cromossômicas são observadas e, com frequência, combinadas, o que dificulta precisar o defeito característico de um câncer. Algumas associações importantes servem como exemplos: trissomia do 12 (leucemia linfóide crônica); perda do cromossomo 18 (carcinoma colorretal); deleção do 11 (tumor de Wilms) etc.

Dentro do conceito de *epigenética*, que estuda o desenvolvimento do indivíduo (ontogenia) com relação ao problema da diferenciação, o câncer pode ser considerado uma perda dessas funções reguladoras da diferenciação, levando ao retorno do estado primitivo com sua consequente autonomia celular.

O conceito dos autores sobre carcinogênese é que, após alteração cromossômica (na maioria das vezes), ocorreria um processo multissequencial que envolveria a ativação sucessiva de diversos oncogenes e/ou a inativação de genes supressores levando a um crescimento desordenado das células. Organismos com sistema imune deficiente ou pouco atuante estão mais propensos à cancerização.

Por meio de técnicas de biologia molecular e de engenharia genética já é possível curar, controlar ou melhorar o prognóstico de um grande número de neoplasias, tornando, com maior frequência, o câncer uma doença crônica. É a denominada terapia individualizada, na qual se detecta no paciente determinada mutação ou desvio das vias de sinalização, e a partir daí são criados medicamentos específicos para a anormalidade existente. Muitas destas alterações, inclusive, são bem definidas e associadas, graças a sua elevada frequência, a determinadas neoplasias. Exemplos do emprego dessas novas modalidades terapêuticas aplicadas à dermatologia são o tratamento do CBC e do melanoma inoperáveis ou metastáticos (Capítulos 50 e 51, respectivamente), nos quais se utilizam medicamentos específicos contra as mais frequentes alterações encontradas nestas neoplasias, a saber: a já mencionada via de sinalização *Hedgehog*, e a mutação do BRAF V600E (> 42%), se confirmadas previamente por exames específicos. Infelizmente, na maioria das vezes, o sucesso desses bloqueios perdura até o aparecimento de novas mutações ou desvios da via alterada que levou ao aparecimento da neoplasia.

## ► **Dermatoses pré-cancerosas**

Denominam-se *dermatoses pré-cancerosas* aquelas que, adquiridas ou genéticas, com frequência acima da casualidade, podem evoluir para um verdadeiro câncer cutâneo; além do aspecto estatístico (acima de 10 a 20% de transformação), vale salientar, em muitos casos, a presença, *ab initio*, de alterações histopatológicas de aspecto anaplásico. Por outro lado, os limites entre dermatose pré-cancerosa e câncer cutâneo nem sempre são precisos; há casos fronteiros, inclusive do ponto de vista histopatológico, que dificultam uma precisão diagnóstica. Acresce ainda que há certas entidades (ceratose actínica) consideradas por alguns autores pré-cancerosas, enquanto, para outros, seriam já verdadeiros cânceres, isto é, um crescimento anormal de tecido, cujas células multiplicam-se infinitamente e, sem obedecer às leis de coordenação do organismo, invadem-no após algum tempo.

Não existe um quadro clínico peculiar; ao contrário, os quadros clinicopatológicos são extremamente variados e polimorfos. Existe, por outro lado, uma verdadeira gama de cancerização; assim, é possível observar: *afecções cancerizáveis*, como as cicatrizes, sobretudo

as decorrentes de úlcera nas quais a evolução maligna é relativamente pouco comum, e seu aspecto histopatológico prima pela falta de atipias celulares; no outro extremo do espectro estão as *dermatoses blastoides*, que têm as características histopatológicas da malignidade e que terminam, quase sempre, em quadros invasivos e, finalmente, metastatizantes, como as doenças de Bowen e de Paget – na realidade, verdadeiros carcinomas *in situ*. Tal conceito é aplicado quando as células, ainda que neoplásicas, não ultrapassam o epitélio. No meio do espectro, são encontrados os *estados cancerígenos*, que já apresentam certo grau de anaplasia celular e que, com frequência relativamente elevada, se transformam em verdadeiros cânceres, desde que sejam mantidos presentes os estímulos cancerígenos, como ocorre na leucoplasia e nas ceratoses actínica e tóxica (coaltar e arsênico). Neste capítulo serão descritas apenas algumas das mais relevantes dermatoses pré-cancerosas, já que as demais foram descritas em outros capítulos.

## ■ Ceratose actínica

É conhecida também com o nome de *ceratose senil*, por aparecer na idade avançada; não é sinal de velhice e, sim, manifestação de irradiação solar cumulativa, progressiva, persistente e duradoura; daí a sua localização preferencial nas áreas expostas, em especial a calva. É, em geral, múltipla e caracteriza-se por pequenas lesões (alguns milímetros a centímetros de diâmetro) discretamente salientes, de coloração acastanhada, com superfície rugosa; às vezes, o aspecto é de lesão atrófica e eritematosa com descamação (Figuras 49.3 a 49.6). A remoção mecânica das lâminas córneas (que, em geral, são aderentes) provoca, em alguns casos, a saída de uma gota de sangue, o que é indício, eventualmente, de uma possível transformação. Ressalta-se que os espinaliomas originários de ceratoses actínicas apresentam baixíssima capacidade metastática.



Figura 49.3 Ceratoses actínicas.



Figura 49.4 Ceratose actínica. Lesão eritematoescamosa de bordas irregulares acompanhada de ceratose seborreica inicial.



Figura 49.5 Ceratose actínica. Lesão inicial em pele elástica. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 49.6 Ceratose actínica. Tratamento com 5-fluorouracila.

O uso de 5-fluorouracila tópico serve para o tratamento e, ao mesmo tempo, revela o início de algumas ceratoses ainda não constituídas em toda a sua plenitude clínica; isso se deve ao fato de que essa substância tem predileção por células em mitose, originando, nessas áreas, certo grau de eritema inflamatório, geralmente intenso. Aliás, esse é o grande problema, pois o quadro inflamatório muitas vezes inviabiliza o seu uso.

O tratamento é feito preferencialmente por destruição mecânica quer seja pela eletrodessecação, pelo nitrogênio líquido ou pela aplicação de ácido (TCA 50 a 90%). Quando em grande quantidade de lesões, o uso de substâncias químicas fica melhor indicado. Masoprocol a 10% em creme, embora cause eczema de contato em cerca de 10% dos pacientes, parece ter melhor tolerabilidade do que a 5-fluorouracila. Este, nas concentrações de 0,5% ou de 2 a 5% por 4 ou 2 a 4 semanas, respectivamente, uma aplicação diária. Um tratamento bastante eficaz é a terapia fotodinâmica, que emprega o ácido metilaminolevulínico 160 mg/g em creme e luz vermelha (comprimento entre 570 e 670 nm). A aplicação é feita com uma espessa camada e até por 5 mm da lesão, que deve ser coberta por material opaco. Aguarda-se por 3 h e a exposição dura cerca de 8 a 9 min; as lesões muito ceratósicas devem ser curetadas previamente. Deve-se repetir, se necessário, em 3 meses (Capítulo 75, item *Terapia fotodinâmica*). O diclofenaco de sódio a 3% em gel, 2 vezes/dia, por 60 a 90 dias, também é uma alternativa válida. Recentemente, a aplicação do gel de mebutato ingenol (Picato®) nas concentrações de 0,015% para lesões na face ou no couro cabeludo e 0,05% para tronco/extremidades, por 3 e 2 dias respectivamente, mostrou-se igualmente eficaz. A área a ser tratada deve ser de 5 × 5 cm e as mãos, lavadas para evitar contato com os olhos. Irritação local ocorre em mais de 90% dos casos, incluindo em ordem decrescente

eritema, descamação, formação de crosta, edema, vesiculação/pustulização, erosão, prurido e dor que tem seus picos com 7 dias após o tratamento e podem persistir por cerca de 2 semanas.

## ■ **Ceratoses tóxicas**

Têm praticamente as mesmas características das anteriores, com diferenças de localização; as produzidas pelos hidrocarbonetos aromáticos localizam-se, sobretudo, nas áreas de contato da substância, quer como medicamento (coaltar, antralina e outros), quer como produto de manipulação industrial (derivados do petróleo).

## **Arsenicismo crônico**

As ceratoses arsenicais têm preferencialmente localização palmoplantar, sendo múltiplas e puntuadas. Podem ser decorrentes de ingestão de água contaminada (certas regiões), ingestão voluntária de solução de Fowler (remédio antigo para psoríase e tônico fortificante) ou outros preparados que contenham arsênico inorgânico e, mesmo, inalação (inseticida). Outras manifestações clínicas são hiperchromias com pequenas despigmentações em gota, predominantemente em axilas, virilhas e mamilos. Múltiplas lesões de CBC do tipo superficial, bem como de doença de Bowen, podem ser encontradas, assim como a evolução desta e das ceratoses para CEC que, eventualmente, metastatiza. Polineuropatia simétrica, anemia, leucopenia, trombocitopenia, alopecia e alterações tipo acrodermatite e tromboangiite nas pernas podem ocorrer.

## ■ **Radiodermite**

Decorre de aplicações de radioterapia com fins terapêuticos, de exposição acidental ou mesmo de exposição profissional. Em geral, é decorrente de múltiplas aplicações, e a lesão surge meses ou anos após as exposições (*radiodermite crônica*). Clinicamente, a pele é xerótica e a área acometida apresenta-se poiquilodérmica; portanto, é atrófica com telangiectasias, hipo-hiperpigmentada, podendo ter alguns pontos de ceratose e mesmo ulceração (Figura 49.7A e B). Não é infrequente o aparecimento de CEC, que tende a metastatizar precocemente. Quando a pele não está muito alterada, ou seja, aparentemente normal, em geral surge o CBC predominantemente do tipo superficial. É rara a transformação sarcomatosa.





Figura 49.7 A. Radiodermite crônica – estado poiquilodérmico pós-eletronbeam terapia por superposição da dose no braço. (Cortesia da Dra. Beatriz Reis.) B. Radiodermite crônica (mesmo paciente). Na perna, úlcera de difícil cicatrização. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

Após uma dose exagerada (*radiodermite aguda*), surgem eritema, bolhas e, por vezes, úlcera também de difícil cicatrização. É importante que os pacientes sejam acompanhados de modo que qualquer transformação neoplásica seja detectada precocemente e tratada de modo adequado (Capítulo 75, item *Reativação da dermatite pós-irradiação*).

## ▪ Úlceras crônicas e cicatrizes

Qualquer que seja a sua natureza (leishmaniose, queimadura, lúpus eritematoso, tuberculose luposa, úlcera angiodérmica), úlceras e cicatrizes antigas podem, eventualmente, sofrer transformação para o CEC, o que constitui a chamada úlcera de Marjolin. Descrito inicialmente em queimaduras, o termo tem sido empregado de modo mais abrangente para designar também os CEC que surgem a partir de úlceras e cicatrizes antigas; reconhece-se essa transformação quando, na borda da úlcera ou em uma brida da cicatriz, começa a surgir lesão vegetante, muitas vezes hemorrágica; nessa fase, deve-se considerar no diagnóstico diferencial, histologicamente, a hiperplasia pseudocarcinomatosa (Figuras 49.8 a 49.11). Em geral, são tumores com poucas atipias e bem diferenciados que podem requerer múltiplas biopsias para um diagnóstico de

certeza. A luz de Wood pode auxiliar no local a ser escolhido para biopsia, pois, eventualmente, gera fluorescência que lembra brasa no local da transformação. Nos casos advindos de queimadura, tem comportamento mais agressivo (Capítulo 5, item *Luz de Wood*).



Figura 49.8 Úlcera de Marjolin.



Figura 49.9 Úlcera angiodérmica crônica com transformação para CEC.



Figura 49.10 Úlcera angiodérmica crônica apresentando lesão ulcerovegetante que, apesar de inúmeras patologias, ainda não havia sofrido transformação para CEC. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)



Figura 49.11 Lúpus eritematoso discoide com CEC.

## ▪ Leucoplasia

Caracteriza-se por placas brancas em mucosas, sobretudo na mucosa oral; essas placas variam em número, são discretamente elevadas e não removíveis mecanicamente; outras vezes, o aspecto é salpicado e, até mesmo, variegado (Figura 49.12). Em alguns casos, tornam-se discretamente vegetantes, enquanto em outros, tornam-se erosivas e/ou ulceradas (sinal de possível malignização). Podem ser idiopáticas ou decorrentes de processos irritativos ou traumáticos (dentaduras, corrente galvânica por metais diferentes em prótese dentária, fumo). Podem localizar-se em qualquer área da boca, sendo o soalho da boca uma localização perigosa. No lábio inferior, a placa deriva, em geral, do uso do cachimbo ou cigarro. Em cerca de 10 a 30% dos casos, há transformação para CEC. A retirada do agente causal quase sempre faz regredir a lesão; a exérese cirúrgica é um bom recurso. No diagnóstico diferencial, devem ser considerados líquen plano, disceratose congênita, sífilide secundária, lúpus eritematoso e candidíase.

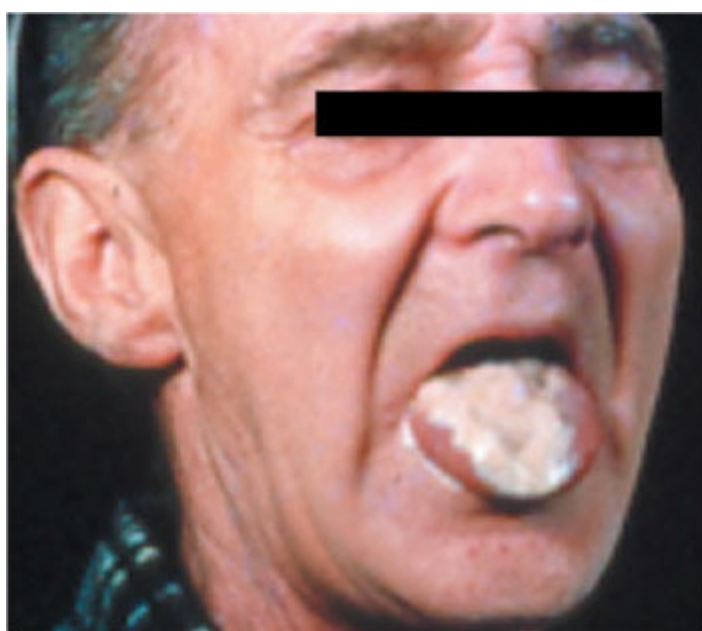


Figura 49.12 Leucoplasia.

### ■ **Corno cutâneo**

É mais um aspecto morfológico do que propriamente uma entidade clínica; sua expressividade morfológica é, entretanto, tão relevante que merece uma descrição; trata-se de uma proliferação compacta e corniforme de queratina, assentada sobre uma base, cuja histopatologia revela a entidade básica (ceratose seborreica ou actínica, angioma, verruga, ceratoacantoma e, como expressão maior, um epiteloma – Figuras 49.13 a 49.15); seu tamanho varia de alguns centímetros a decímetros, podendo atingir as dimensões e o aspecto de um verdadeiro chifre. A exérese cirúrgica, com exame histopatológico da base da lesão, é a conduta adequada.



Figura 49.13 Corno cutâneo cuja base era ceratose actínica.



Figura 49.14 Corno cutâneo cuja base era CEC.



Figura 49.15 Corno cutâneo cuja base era verruga vulgar.

## ■ Queilites

É preciso atenção, sobretudo, para a queilite actínica ou para sua forma mais evolutiva (queilite abrasiva pré-cancerosa de Manganotti), que se caracteriza por eritema, descamação, fissuras e erosão do lábio inferior, com acentuação após exposição solar e, conseqüentemente, piora durante o verão; em cerca de 10 a 20% dos casos, ocorre a transformação para CEC.

Com relação à queilite glandular simples, isto é, um processo inflamatório de glândulas salivares mucinosas ectópicas, não existe essa transformação; no que diz respeito à queilite glandular apostematosa de Puente (infecção crônica e persistente de glândulas salivares

heterotópicas no lábio inferior, deixando sair pela expressão gotículas de pus), as opiniões dividem-se, havendo autores que a consideram pré-cancerosa (transformação para o CEC) e outros não; há ainda outros que acreditam que as transformações possam ocorrer quando associadas ao fator radiação solar (Capítulo 56, item *Queilite*).

## ▪ **Epitelioma intraepidérmico de Borst-Jadassohn**

Foi descrito inicialmente na ceratose seborreica do tipo clonal. Trata-se de um aglomerado de células tumorais na epiderme cercado por queratinócitos normais. Nas outras situações em que ocorre é denominado “fenômeno de Borst-Jadassohn”; ninhos de células benignas de origem epidérmica são também observados no poroma écrino; ninhos de células atípicas ocorrem na doença de Bowen, poroma écrino maligno, doença de Paget e melanoma de crescimento superficial; quando malignos, seriam, então, carcinomas *in situ*.

## ▪ **Doença de Bowen**

Caracteriza-se por lesão eritematoescamosa, bordas bem delimitadas porém irregulares, superfície por vezes velvética, outras vezes exsudativa, pouco infiltrada, com crescimento centrífugo lento (Figuras 49.16 e 49.17). Em cerca de 20% dos pacientes, as lesões são múltiplas. Coloração enegrecida ocorre em cerca de 2% dos casos. Ocorre mais em áreas fotoexpostas, mostrando o papel da RUV; é também bem conhecida a associação com arsenicismo. Pode ter localização mucosa (ver item *Ceratoses tóxicas*, anteriormente). Atualmente, em certos casos têm sido incriminados alguns tipos de HPV. Geralmente ocorre mais em adultos maduros ou idosos, sem predileção por sexo.

Trata-se de um verdadeiro CEC *in situ*, em que são observados os seguintes achados na patologia: hiperplasia epidérmica com paraceratose, células completamente desordenadas com núcleos grandes e hipercromáticos, por vezes multinucleadas, disceratose individual de queratinócitos atípicos; ocasionalmente ocorre vacuolização das células e, completando o quadro, denso infiltrado inflamatório mononuclear na derme (Figura 49.18). Pigmentação melânica é encontrada na forma pigmentada.



Figura 49.16 Doença de Bowen.



Figura 49.17 Doença de Bowen.



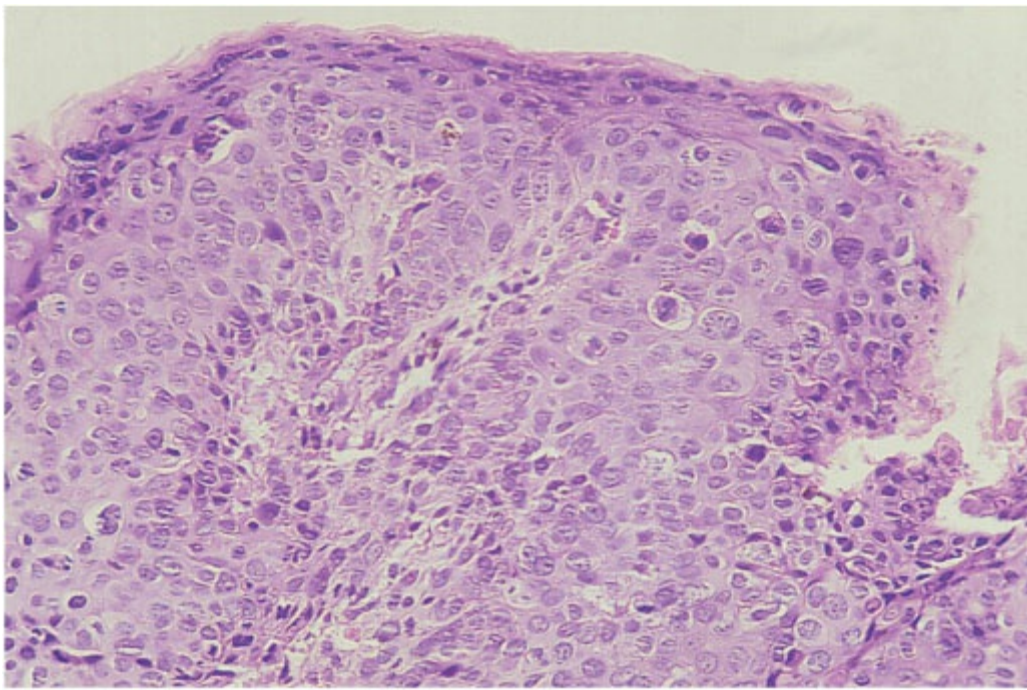


Figura 49.18 Doença de Bowen. Observam-se acantose, perda de polarização dos queratinócitos, atipias e disqueratose.

### ***Eritroplasia de Queyrat***

É a denominação dada à lesão aveludada, em placa, localizada no pênis, em geral de homens não circuncidados, cuja patologia é semelhante à da doença de Bowen; seria a sua equivalência de localização na mucosa (Figura 49.19).



Figura 49.19 Eritroplasia de Queyrat. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

A doença de Bowen é considerada paraneoplásica, sobretudo, quando de localização anogenital (câncer do trato geniturinário ou da cérvix uterina). Quando desencadeada por arsênio, a associação com carcinoma interno parece ocorrer, embora isso seja questionado por alguns.

Ulceração, sangramento e vegetação são sinais de transformação para CEC que ocorrem em cerca de 10% das lesões.

No diagnóstico diferencial, devem ser considerados epiteloma basocelular superficial (ausência de perolação nas bordas), papulose bowenoide, doença de Paget e melanoma quando a lesão for pigmentada.

O tratamento da doença de Bowen é, sobretudo, cirúrgico, visto que, frequentemente, ocorre envolvimento dos anexos; tal fato explicaria a elevada frequência de recorrência com as outras modalidades terapêuticas. A terapia fotodinâmica tem se mostrado eficaz assim como o creme com imiquimode a 5%. O tratamento da eritroplasia de Queyrat com 5-fluorouracila a 5%, ou o imiquimode a 5%, apresenta excelentes resultados.

## ▪ Outras dermatoses pré-cancerosas

Além das já descritas, inúmeras outras dermatoses podem ser consideradas pré-cancerosas, as quais serão estudadas nos capítulos pertinentes. Dentre elas, destacam-se o xeroderma pigmentar, o albinismo, a ataxia-telangiectasia e outras.

## ► Bibliografia

### Carcinogênese

- Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell*. 1991 Jan 25;64(2):235-48.
- Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G *et al*. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol*. 2011 Jul;122(1):11-9.
- Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008 Oct;8(10):743-54.
- Helander SD, Peters MS, Pittelkow MR. Expression of p53 protein in benign and malignant epidermal pathologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Nov;29(5 Pt 1):741-8.
- Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanism. *J Cut Pathol*. 2005 Mar;32(3):191-205.
- Lane DP, Benchimol S. P53 oncogenes or anti-oncogene? *Genes Dev*. 1990 Jan;4(1):1-8.
- Lupi O. Correlation between the Sonic Hedgehog Pathway and basal cell carcinoma. *Inter J Dermatol*. 2007 Nov;46(11):1113-7.
- Nagano T, Ueda M, Ichihashi M. Expression of 53 protein is an early event in ultraviolet light-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Arch Dermatol*. 1993 Sep;129(9):1157-61.
- Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):124-7.
- Scribner JD, Süss R. Tumor initiation and promotion. *Int Rev Exp Pathol*. 1978;18:137-98.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD *et al*. Efficacy and safety of visdemogib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2171-9.
- Solit D, Sawyers CL. Drug discovery: how melanoma bypass new therapy. *Nature*. 2010 Dec 16;468(7326):902-3.
- Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb;54(2):189-206.

### Dermatoses pré-cancerosas

- Amichai B, Grunwald M, Halevy S. A seborrheic keratosis like lesion. Intraepidermal epithelioma of Borst-Jadassohn. *Arch Dermatol*. 1995 Nov;131(11):1331-4.
- Andreasson L, Björclin G, Korsgaard R, Mattiasson I, Trelle E. Carcinoma and leukoplakia in the oral cavity in relation to AHH induction, smoking and dental status. *HNO*. 1984 Mar;32(3):112-4.
- Baldursson BT, Hedblad MA, Beitner H, Lindelöf B. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course and survival in 25 patients. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1148-52.
- Berman B, Villa AM, Ramirez CC. Mechanisms of action of new treatment modalities for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2006 Feb;5(2):167-73.
- Brownstein MH, Shapiro EE. Trichilemmomal horn: cutaneous horn overlying trichilemmoma. *Clin Exper*

*Dermatol.* 1979 Mar;4(1):59-63.

- Brownstein MH. Trichilemmal horn: cutaneous horn showing trichilemmal keratinization. *Br J Dermatol.* 1979 Mar;100(3):303-9.
- Cabrera HN, Gómez ML. Skin cancer induced by arsenic in the water. *J Cut Medic Surg.* 2003 Mar-Apr;7(2):106-11.
- Carrington PR, Horn TD. Cheilitis glandularis: a clinical marker for both malignancy and/or severe inflammatory disease of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Feb;54(2):336-7.
- Chuang TY, Reizner GT. Bowen's disease and internal malignancy. A matched case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Jul;19(1 Pt 1):47-51.
- Graham J. Selected precancerous skin and mucocutaneous lesions. In: *Neoplasmas of Skin and Malignant Melanoma.* Chicago: Year Book, 1976, p. 69.
- Handa Y, Miwa S, Yamada M, Ono H, Suzuki T, Tomita Y. Multiple pigmented basal cell carcinomas arising in the normal-appearing skin after radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Dermatol Surg.* 2003 Dec;29(12):1233-5.
- Haya Fernández MC, Bagán Sebastián JV, Basterra Alegría J, Lloria de Miguel E. Prevalence of oral lichen planus and oral leukoplakia in 112 patients with oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorrinol Espan.* 2001 Apr;52(3):239-43.
- Hernández-Gil J, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Falcón C, Serrano-Ortega S. Clinical and dermoscopic features of pigmented Bowen disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2008 Jun;99(5):419-20.
- Jeffes EW, Tang EH. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Dermatol.* 2000 May-Jun;1(3):167-79.
- Löning T, Ikenberg H, Becker J, Gissmann L, Hoepfer I, zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol.* 1985 May;84(5):417-20.
- Martínez A, Brethauer U, Rojas IG, Spencer M, Mucientes F, Borlando J, Rudolph MI. Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in actinic cheilitis. *J Oral Pathol Med.* 2005 May;34(5):257-62.
- Miki Y, Kawatsu T, Matsuda K, Machino H, Kubo K. Cutaneous and pulmonary cancers associated with Bowen's disease and internal malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1982 Jan;6(1):26-31.
- Phillips TJ, Salman SM, Bhawan J, Rogers GS *et al.* Burn scar carcinoma: diagnosis and management. *Dermatol Surg.* 1998 May;24(5):561-5.
- Ristic B. Radiation recall dermatitis. *Inter J Dermatol.* 2004 Sep;43(9): 627-31.
- Steffen C, Ackerman AB. Intraepidermal epithelioma of Borst-Jadassohn. *Am J Dermatopathol.* 1985 Feb;7(1):5-24.
- Tsu-Yi Chuang, George T. Reizner. Bowen's disease and internal malignancy: a matched case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Jul;19(1 Pt 1):47-51.
- Voisard JJ, Lazareth I, Baviera E, Priollet P. Leg ulcers and cancer. 6 case reports. *J Maladies Vasculaires.* 2001 Apr;26(2):85-91.
- Ward KA, Jaimes JP, Coots NV. Cutaneous manifestations of acute radiation exposure: a review. *Inter J Dermatol.* 2012 Nov;51(11):1282-91.
- Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Feb;38(2 Pt 1):179-85.

# Neoplasias Epiteliais

*Beatriz Reis, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

As 3 estruturas epiteliais da pele (epiderme, folículo pilossebáceo e glândula sudorípara) podem originar neoplasias benignas e malignas. As neoplasias anexiais benignas, quando múltiplas, são transmitidas de maneira autossômica dominante; quando malignas, são bastante infrequentes.

## ▶ Neoplasias benignas da epiderme

### ▪ Nevo epidérmico e verrucoso

O conceito de nevo epidérmico é que se trata de uma proliferação hamartomatosa originária do ectoderma embrionário, caracterizada por hiperplasia de estruturas epidérmicas como queratinócitos, glândulas sudoríparas écrinas, apócrinas, sebáceas ou folículo piloso. Fazem parte deste conceito as seguintes entidades: nevo epidérmico verrucoso, nevo sebáceo de Jadassohn, nevo comedônico, nevo écrino, nevo apócrino, nevo de Becker e nevo esponjiforme branco.

Clinicamente, o nevo verrucoso é representado por lesões verrucosas cor da pele ou castanho-escuras (Figura 50.1). Em geral, a lesão é única e pequena, com disposição linear, mais frequentemente unilateral, com ou sem interrupção da linearidade. Trata-se de uma hiperplasia epidérmica papilomatosa (acantose) acompanhada de hiperkeratose e hipergranulose. Quando o processo é mais extenso, podendo envolver até mesmo um membro em toda a sua extensão, recebe o nome de *nevo verrucoso unilateral*; mais raramente, podem ocorrer lesões múltiplas em um mesmo dimídio.



Figura 50.1 Nevo epidérmico. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen- Demarch.)

Lesões clinicamente idênticas, preferentemente seguindo as linhas de Blaschko (Figura 65.1), cuja patologia apresenta hiperkeratose epidérmolítica, na verdade, podem ser decorrentes de mosaicismo de um quadro de eritrodermia ictiosiforme bolhosa, cuja patologia é diagnóstica. Portanto, a progênie destes pacientes poderá vir a apresentar um quadro de eritrodermia ictiosiforme bolhosa (Figura 65.2).



Figura 50.2 Síndrome névica epidérmica (associação de nevo verrucoso, alterações esqueléticas e retardamento mental).

Uma variedade é conhecida pelo acrônimo NEVIL (nevo epidérmico verrucoso inflamatório linear), que, na maioria das vezes, aparece nos primeiros anos de vida, tendo como característica principal exacerbações inflamatórias periódicas com prurido; em geral, acomete o sexo feminino (4:1).

O conceito da *síndrome do nevo epidérmico* é a associação do nevo epidérmico com diversas anormalidades de origem ectodérmica (esqueléticas, oculares e do sistema nervoso central), com eventual coexistência de anormalidades de origem mesodérmica (cardiovasculares e urogenitais). Acredita-se que seja decorrente de mosaicismo (Figura 50.2).

As seguintes entidades são consideradas parte deste grupamento: síndrome do nevo sebáceo, síndrome CHILD, síndrome de Proteus, síndrome do nevo de Becker, síndrome do nevo comedônico e facomatose pigmentocerotósica.

Transformações para carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular têm sido observadas. O tratamento é feito por eletrocoagulação, crioterapia, nitrogênio líquido, ácido retinoico local ou cirurgia, com recidivas frequentes.

## ▪ Nevo comedônico

Dermatose rara, persistente, presente já ao nascimento em 50% dos casos. É considerado por muitos uma variante do nevo verrucoso. A principal característica, do ponto de vista clinicopatológico, é o preenchimento dos folículos pilosos por grandes rolhas córneas de coloração enegrecida. Pode se apresentar de maneira circunscrita (alguns centímetros), que é o mais frequente, ou de modo muito extenso. A distribuição pode ser em faixa linear ou em placas, geralmente unilaterais. Episódios ocasionais de inflamação ocorrem com formação de pústulas e abscessos (Figura 50.3).



Figura 50.3 Nevo comedônico.

Nos casos mais extensos, podem ocorrer alterações extrategumentares semelhantes às encontradas na síndrome do nevo epidérmico.

O tratamento ideal é, se possível, a exérese cirúrgica das lesões. Alfa-hidroxiácidos e tretinoína podem ter alguma valia como terapia tópica.

## ▪ Ceratose seborreica

Caracteriza-se por lesões verrucosas de tamanhos variados (alguns milímetros a poucos centímetros), às vezes únicas, no entanto, em geral múltiplas, localizadas preferencialmente no



tronco e na face. As lesões são bem demarcadas, acastanhadas, de superfície áspera, friáveis e, ao remover a parte superficial, que é untuosa, há exposição de uma superfície irregular velvética; quando bem desenvolvidas, lembram uma couve-flor, raramente são pedunculadas e podem estar inflamadas (Figura 50.4). Surgem em torno da 4<sup>a</sup> década; não há predileção por sexo e são raras nos negros. É um tumor nevoide, de provável herança autossômica dominante; tem estreita semelhança com a papulose *nigra* (ver item *Papulose nigra*, adiante).

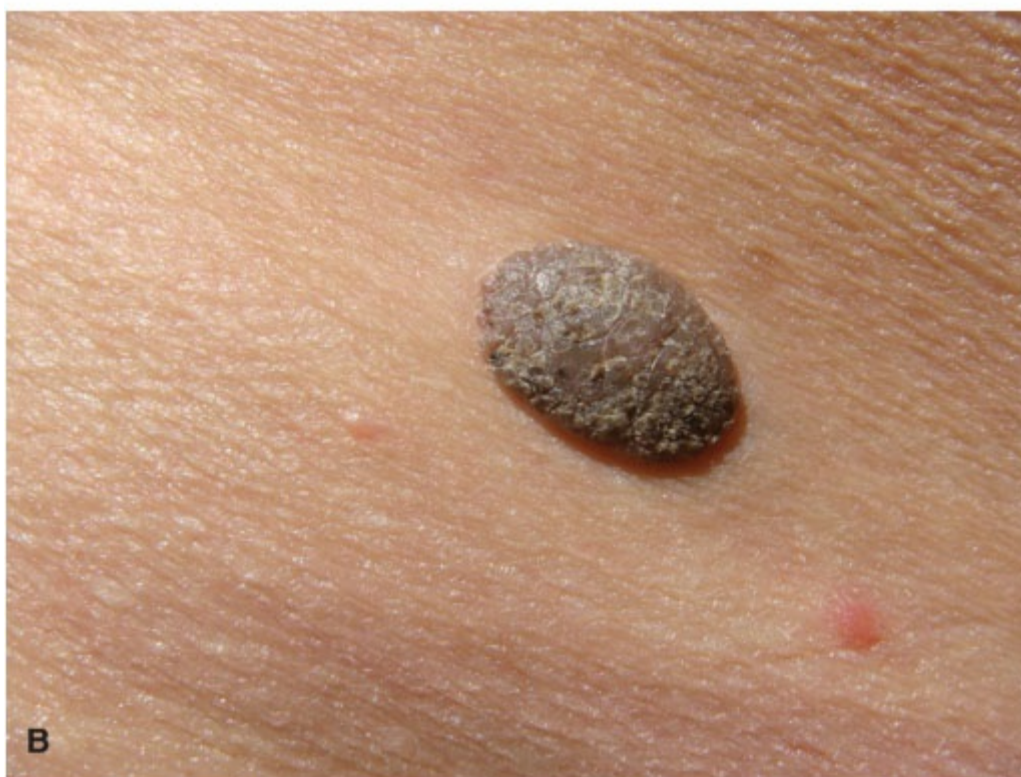


Figura 50.4 Ceratose seborreica. A. Múltiplas lesões. B. Lesão típica. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

A patologia revela uma hiperplasia epidérmica com 6 tipos histopatológicos: ceratótico, acantótico, adenoide ou reticulado, irritado, clonal e melanoacantoma. Acredita-se que a origem

da ceratose seborreica seja a partir do lentigo (Figura 50.5).

O aparecimento súbito,

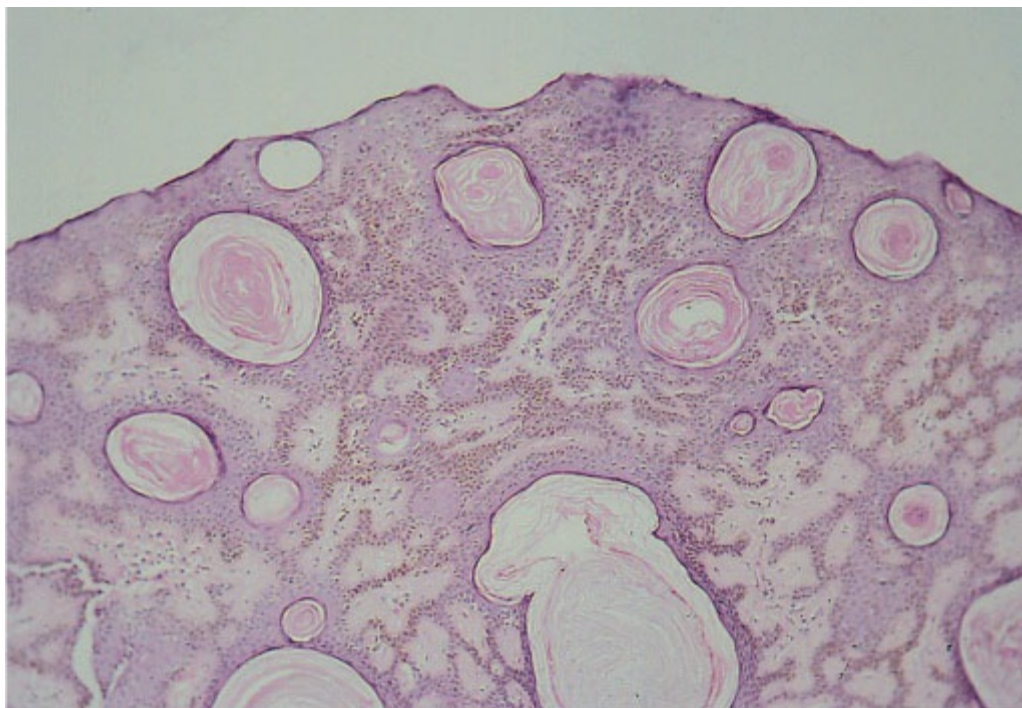


Figura 50.5 Ceratose seborreica tipo acantótico. Observa-se proliferação de células basaloides, com pigmento melânico e pseudocistos córneos.

eruptivo de inúmeras lesões, pode ser indicativo de neoplasia maligna – é o denominado *sinal de Leser-Trélat* (Figura 50.6). Adenocarcinomas do trato gastrintestinal são responsáveis por aproximadamente 1/3 dos casos e doenças linfoproliferativas (linfoma e leucemia) por 1/5. Os adenocarcinomas mais frequentes são o do cólon, seguidos de mama e estômago. Na literatura, é controverso o valor desse sinal, visto que há um aumento simultâneo tanto de ceratoses seborreicas quanto de neoplasias no idoso. A sua gênese estaria relacionada com o aumento de fatores de crescimentos epidérmicos.



Figura 50.6 Ceratose seborreica – sinal de Leser-Trélat. (Cortesia do Dr. Vitor Azulay.)

A inflamação de múltiplas ceratoses seborreicas como paraefeito de tratamento quimioterápico de diversas neoplasias é raramente descrita, já tendo sido relatada com gencitabina, citarabina, 5-fluorouracila, docetaxel, vincristina, cisplatina, doxorrubicina e dactomicina.

No diagnóstico diferencial, é necessário considerar o melanoma, quando se trata de lesão única, carcinoma basocelular pigmentado e a ceratose actínica. Na patologia, o tipo irritado faz diagnóstico diferencial com o carcinoma espinocelular. O tratamento é feito por curetagem, eletrodessecação, nitrogênio líquido e ácido tricloroacético. A dermatoscopia está indicada nos casos duvidosos.

### ***Ceratose seborreica hipocrômica***

O aspecto histopatológico lembra a ceratose seborreica, porém o aspecto clínico é o de uma pápula esbranquiçada, medindo, em média, 4 mm, em número de 3 a 15, situadas no dorso, pescoço, peito e abdome. O tratamento é a curetagem.

### **▪ Estucoceratose (stucco-keratosis)**

Para alguns autores, seria uma variedade de ceratose seborreica; caracteriza-se, no entanto, por lesão verrucosa, muitas vezes esbranquiçada, com localização quase exclusivamente nos membros inferiores, sobretudo perto do calcanhar; acomete principalmente adultos do sexo masculino. Pode haver uma única lesão ou até mesmo dezenas. O tratamento é idêntico ao da ceratose seborreica (Figura 50.7).



Figura 50.7 Estucoceratose.

### ▪ **Papulose nigra**

Para alguns autores, seria uma variedade de ceratose seborreica; é muito mais prevalente em negros; pode ter origem na adolescência e aumentar em número e tamanho com a idade, chegando a dezenas na idade adulta; ocorre também em brancos. O caráter familiar está frequentemente presente. Não é infrequente a sua ocorrência em pacientes com acantose *nigricans*.

As lesões são pequenas (alguns milímetros), planas como verrugas planas ou discretamente vegetantes, de tonalidade negra; a localização mais usual é a face, seguida da região axilar, podendo, contudo, localizar-se no pescoço, tronco e membros superiores (Figura 50.8). A patologia é semelhante à da ceratose seborreica do tipo hiperkeratótico, mostrando, no entanto, o aspecto típico de *torre de igreja*. O tratamento é feito preferencialmente com uma tesoura Castroviejo, sem necessidade de anestesia; nas lesões maiores, é igual ao da ceratose seborreica.



Figura 50.8 Papulose nigra. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## ■ **Acantoma de células claras**

Trata-se de uma pápula ou nódulo elevado, ou ainda placa, bem circunscrita, rósea brilhante ou acastanhada, com colarete periférico, em cuja superfície observa-se crosta resultante de exsudação intermitente. Apresenta de 1 a 2 cm de diâmetro, sendo em geral lesão única, localizada preferencialmente nas panturrilhas (membros inferiores) de indivíduos acima da 5<sup>a</sup> década de vida (Figura 50.9). Existem algumas variantes, tais como: polipoide/pedunculada, gigante (podendo chegar a 4 cm), pigmentada, eruptiva, atípica e cística. Sua patogênese exata não é bem compreendida.



Figura 50.9 Acanthoma de células claras. (Cortesia da Dra. Mariana M. Godinho.)

Classicamente, é enquadrado como um tumor benigno da epiderme; no entanto, uma hipótese mais recente sugere que seja uma dermatose inflamatória reacional. Na histopatologia, caracteriza-se por hiperplasia epidérmica com predominância de queratinócitos pálidos (células claras) ricos em glicogênio e PAS+. A imuno-histoquímica revela ausência da enzima fosforilase, necessária para a degradação do glicogênio, nos queratinócitos da lesão.

O diagnóstico diferencial inclui: ceratose seborreica, granuloma piogênico, hemangioma, histiocitoma, verruga comum e até mesmo lesões malignas, como os carcinomas basocelular, espinocelular e o melanoma amelanótico. A terapêutica é feita por curetagem, eletrodessecação ou exérese cirúrgica. Houve um caso de longa duração que apresentou discreta melhora ao empregarmos imiquimode, 5 vezes/semana, por 4 semanas, no entanto, cerca de 2 meses após o término do tratamento, houve regressão total da lesão, restando apenas hiperpigmentação residual (paciente da Figura 50.9; contribuição original).

## ■ **Disceratoma verrucoso**

A lesão típica é uma pápula marrom-avermelhada, com o centro, que é uma invaginação, ocupado por queratina. Localizações habituais são as regiões retroauricular, face, pescoço, couro cabeludo, axila e, raramente, a boca.

A patologia é característica e mostra uma invaginação preenchida por queratina; no epitélio, há lacunas com células acantolíticas e *pseudovilus*.

O vemurafenib, utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadear lesões isoladas ou disseminadas com achados histopatológicos de disceratose acantolítica, consistente com o diagnóstico de disceratoma verrucoso ou dermatose acantolítica/doença de Darier-símiles.

No diagnóstico diferencial, tem-se: ceratoacantoma, carcinoma basocelular, siringocistadenoma papilífero e granuloma *fissuratum*. O tratamento pode ser feito com *shaving*.

## ▪ Nevo espongiforme branco

É uma genodermatose rara, com padrão de transmissão autossômica dominante, com penetrância variável, presente ao nascimento ou surgindo mais tarde, até a adolescência. Alguns autores citam uma prevalência maior em mulheres (3:1). É, caracterizada por lesão espongiforme esbranquiçada, com sulcos, assintomática, mais comumente situada na mucosa da boca (podendo ser bilateral nesses casos), mas também na mucosa labial e gengival. O envolvimento extraoral é raro, podendo acometer a mucosa nasal, do esôfago, da laringe e anogenital.

A histopatologia evidencia espessamento e vacuolização da camada espinhosa, queratinócitos com citoplasma transparente e extensas hiperqueratose, parakeratose e acantose.

Trata-se de uma lesão benigna, sem correlação com displasia ou câncer; no entanto, seu correto diagnóstico é de fundamental importância, visto que o diagnóstico diferencial do nevo espongiforme branco é feito com lesões potencialmente mais graves, tais como leucoplaquia, queimadura química, trauma, sífilis, líquen plano e lúpus eritematoso. Deve também ser considerado no caso de candidíase refratária ao tratamento com antifúngico oral.

## ▶ Neoplasias benignas foliculares

### ▪ Ceratoacantoma

Trata-se de um tumor benigno que sofre involução espontânea, mas que se assemelha ao carcinoma espinocelular, tanto do ponto de vista clínico quanto histopatológico. As lesões iniciam-se por manchas eritematosas que se transformam em pápula, com a forma de cúpula, cor da pele, tendo, contudo, na parte central, uma rolha ceratósica (Figura 50.10); esta, ao ser retirada, possibilita ver um fundo crateriforme (Figura 50.11). Outra característica importante é a velocidade do seu crescimento; chega ao maior desenvolvimento em algumas semanas, alcançando um tamanho médio de 1 cm. Importante também é a involução espontânea, na maioria das vezes, no espaço de 8 a 16 semanas, deixando uma cicatriz discretamente deprimida. Sua localização mais frequente é na parte central da face (60% dos casos), embora outras áreas (tronco, dorso da mão) possam ser afetadas.





Figura 50.10 Ceratoacantoma. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 50.11 Ceratoacantoma. Observe o centro crateriforme. (Cortesia do Dr. Sergio Serpa.)

O aspecto histopatológico é caracterizado principalmente pela sua arquitetura, sendo necessário que a biopsia compreenda a lesão em toda a sua extensão. É um tumor com hiperqueratose muito acentuada no centro e boa delimitação periférica; observa-se proliferação das células de Malpighi, inclusive com certo grau de anaplasia; a massa tumoral é circunscrita nas bordas por formação epitelial pontiaguda, em forma de bico de papagaio. Quando a biopsia é parcial ou feita

em planos diferentes, fica muito difícil o diagnóstico diferencial com o carcinoma espinocelular. O tumor parece originar-se no terço superior do folículo piloso.

Além dessa forma *solitária*, às vezes mesmo com algumas lesões, temos ainda 3 outras classificações – a *múltipla*, com inúmeras lesões tanto em uma área quanto em outras áreas do corpo; a *eruptiva*, caracterizada pelo aparecimento de centenas ou mesmo milhares de pequenos ceratoacantomas, em diversas fases evolutivas, disseminados por toda a pele e com certo grau de prurido; e a *centrífuga marginada*, que pode chegar até 20 cm de diâmetro, com localização preferencial no dorso das mãos e pernas (Figura 50.12).



Figura 50.12 Ceratoacantoma, forma centrífuga marginada. (Cortesia do Dr. Sergio Serpa.)

Há uma incidência maior de ceratoacantoma em pacientes imunodeprimidos. O vemurafenib, utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadear ceratoacantoma em mais de 25% dos pacientes rapidamente (< 2 meses).

Eventualmente, podem ocorrer lesões de mucosa. É uma doença do adulto, acometendo mais o homem (3 vezes mais que o sexo feminino) da raça branca, sendo rara entre os asiáticos e negros. Tem sido demonstrada com elevada frequência a ocorrência de HPV, em especial dos genótipos 6, 16 e 11, no ceratoacantoma. Aplicações sucessivas de coaltar podem originar ceratoacantomas; o sol tem sido associado. Acredita-se que a involução espontânea decorra de mecanismo imunológico. O tratamento pode ser feito pela curetagem e eletrodessecação ou exérese cirúrgica. No caso de recidiva, é necessário repetir a técnica. Citostático intralesional pode ser empregado como coadjuvante ou não.

### ▪ **Pilomatricoma (epitelioma calcificado de Malherbe)**

Trata-se de um hamartoma originário da matriz pilosa e caracterizado por nódulo, em geral único,

duro, pétreo, multifacetado, recoberto por pele normal ou de cor vermelho-azulada, móvel, medindo em média 1,5 cm, situado na face, cabeça, pescoço ou membros superiores, em pessoas relativamente jovens e com predileção pelo sexo feminino. Caracteriza-se, histopatologicamente, por 2 tipos de células, a basófila – que predomina nas lesões iniciais – e a acidófila (células fantasmas ou sombras), que irá predominar na medida em que o tempo passar; ocorrem ainda áreas de calcificação, que ocasionalmente provocam reações inflamatórias do tipo granuloma por corpo estranho, assim como pode ocorrer extrusão (pilomatricoma perforante).

Pilomatricomas múltiplos são raros e podem ser esporádicos, familiares ou associados à distrofia muscular miotônica (que mais frequentemente se manifesta na segunda ou terceira década de vida) e com as síndromes de Gardner e de Turner. Em tais situações, recomenda-se acompanhamento periódico dos pacientes. O carcinoma pilomatricial é raro, sendo mais comum em idosos. A terapêutica é cirúrgica.

## ■ **Tricofoliculoma**

É um hamartoma constituído de desenvolvimento abortado de estrutura folicular; clinicamente, é típico e caracteriza-se por lesão única, papulosa, de aspecto cupuliforme, podendo apresentar no centro uma pequena abertura por onde saem rudimentos de pelos, geralmente brancos; trata-se de um quadro raro, de evolução lenta, cuja lesão apresenta em torno de 5 mm de diâmetro e com localização preferencial na face e couro cabeludo; ocorre em adultos (Figura 50.13).



Figura 50.13 Tricofoliculoma. (Cortesia do Dr. Felipe Cupertino.)

## ■ **Tricoepitelioma e tricoblastoma**

São denominações relacionadas com neoplasias benignas com predominância de diferenciação

germinativa folicular. O termo tricoblastoma é mais abrangente, portanto, atualmente, tricoepitelioma – uma denominação mais antiga – deve ser entendido como uma variante do tricoblastoma.

O tricoepitelioma múltiplo familiar (TMF) é doença autossômica dominante, predominante no sexo feminino, que se manifesta devido à mutação de genes supressores tumorais: no TMF1, a mutação é no gene *CYLD* do cromossomo 16q12, enquanto no TMF2, a mutação é no cromossomo 9p21. Ressalta-se que a *síndrome de Brooke-Spiegler* (SBS), a cilindromatose familiar e a TMF1 compartilham de uma mesma base genética, o que foi evidenciado pelo fato de manifestações de cada doença já terem sido descritas em uma mesma família. A maioria dos autores considera que elas representem espectros fenotípicos de uma única entidade clínica. A SBS completa é caracterizada pela associação de cilindromas, tricoepiteliomas e, menos frequentemente, espiroadenomas écrinos.

Clinicamente, os tricoepiteliomas agrupam-se no centro da face, e as lesões são pápulas normocrômicas, de crescimento lento, surgidas na infância ou na puberdade (Figura 50.14). Um tipo clínico que não é hereditário é o tricoepitelioma solitário, localizado geralmente na face.



Figura 50.14 Tricoepiteliomas múltiplos.

Na patologia, são encontradas massas de células basais com globos córneos, simulando folículos pilosos e com retração não justatumoral como a vista no carcinoma basocelular. Quando ocorre aumento da fibroplasia na derme, é denominado tricoepitelioma desmoplástico.

Os diagnósticos diferenciais do TMF incluem esclerose tuberosa, SBS, doença de Cowden, síndrome de Birt-Hogg-Dubé e *síndrome de Rombo*, doença autossômica dominante que se caracteriza por tricoepiteliomas e carcinomas basocelulares múltiplos, atrofoderma vermiculado, *milia*, hipotricose e vasodilatação periférica com cianose.

Não há tratamento eficiente; procura-se fazer eletrodessecação, cirurgia abrasiva, crioterapia e nitrogênio líquido, *laser* de CO<sub>2</sub>, embora a recidiva seja a regra. Ver *Cilindroma (tumor em turbante)*, mais adiante.

## ▪ **Tricolemoma**

Trata-se de um tumor raro que simula, clínica e histopatologicamente, um carcinoma basocelular. É uma pápula, em geral cor da pele ou com tom amarelado, superfície verrucosa, de dimensões pequenas (alguns milímetros), solitária, situada preferencialmente na face, em pessoas adultas. Sua principal característica é a existência de células claras, ricas em glicogênio, que se originam da camada externa do folículo. Tricolemomas múltiplos são patognósticos da *doença de Cowden* (Capítulo 68, Figura 68.6). A exérese cirúrgica é a terapêutica de escolha.

## ▪ **Tricodiscoma**

Caracteriza-se por dezenas de lesões cor da pele pequenas (alguns milímetros), achatadas ou cupuliformes, situadas na face, tronco e extremidades; derivam dos discos pilares do mesoderma. Quando associados a fibrofoliculomas e acrocórdons, constituem a *síndrome de Birt-Hogg-Dubé*, que se caracteriza também por cistos pulmonares (84 a 89%)/pneumotórax espontâneo (33 a 38%) e propensão ao desenvolvimento de tumores renais (23 a 34%) com aparecimento em torno dos 50 anos de idade. As lesões cutâneas têm início, em geral, na 3<sup>+</sup> décadas.

É de transmissão autossômica dominante, com mutações localizadas no cromossomo 17p11.2, que causa uma mutação no gene da proteína foliculina (FLCN) encontrada na pele, rins e pulmões.

Aconselhamento genético, controle clínico e por imagens são essenciais. O uso de *lasers* e eletrocautério apresenta resultados discordantes.

## ▪ **Tumor triquilemal proliferativo**

São grandes lesões nodulares, alcançando até 25 cm de diâmetro, situadas na cabeça ou parte posterior do pescoço, com predileção por mulheres idosas; podem ulcerar-se e são confundíveis, clínica e histopatologicamente, com o carcinoma espinocelular – Capítulo 54, item *Cisto triquilemal*.

## ▪ **Ceratose folicular invertida**

Para alguns autores, trata-se de uma neoplasia benigna da porção intraepidérmica do ducto piloso; para outros, seria uma variedade de ceratose seborreica. São pápulas pequenas (alguns milímetros de diâmetro), cor da pele, centradas por uma rolha ceratótica, com localização na face

ou couro cabeludo, em pessoas adultas.

## ▪ **Tricoadenoma**

É um tumor solitário raro, medindo 4 a 15 mm, localizado na face, sem características clínicas próprias; o diagnóstico é histopatológico.

## ▶ **Neoplasias benignas sebáceas**

### ▪ **Nevo sebáceo de Jadassohn (nevo organoide)**

Trata-se de um hamartoma congênito da epiderme, derme e anexos com predominância do elemento sebáceo, pertencente ao conjunto dos nevos organoide (derivados de células embrionárias pluripotenciais epiteliais). Dessa maneira, a terminologia *nevo organoide* é mais adequada que o termo *nevo sebáceo*. Sua etiologia é desconhecida, mas sugere-se uma alteração no desenvolvimento entre o 7<sup>+</sup> mês de gestação. Estima-se sua incidência em até 0,3% dos nascidos vivos.

Localiza-se mais frequentemente no couro cabeludo (com alopecia focal) ou na face e pescoço, podendo alcançar até 10 cm de tamanho no seu maior eixo (Figura 50.15).



Figura 50.15 Nevo sebáceo de Jadassohn.

*Mehregan e Pinkus* descreveram as 3 fases de desenvolvimento da lesão: inicialmente, em uma primeira fase que compreende desde o nascimento até o final da infância, a lesão se apresenta plana, com superfície macia, de coloração amarelo alaranjada. Em um segundo momento, durante a puberdade, a lesão torna-se vegetante, mamilonada, com tendência à linearidade, refletindo o crescimento dos elementos pilossebáceos e apócrinos, devido à influência dos androgênios. Um

3<sup>+</sup> estágio pode ocorrer em cerca de 10% dos casos, geralmente na idade adulta, com o aparecimento de tumores no nevo original, tais como siringocistadenoma papilífero, tricoblastoma, triquilemoma, dentre outros. Neoplasias malignas como o carcinoma basocelular, o carcinoma epidermoide e o carcinoma sebáceo são menos frequentes.

Na fase madura da lesão, caracteriza-se histopatologicamente por hiperplasia epitelial e papilomatose, existência de glândulas apócrinas ectópicas bem desenvolvidas, folículos pilosos rudimentares e glândulas sebáceas hiperplásicas.

Exérese cirúrgica precoce está indicada.

## ■ Adenoma sebáceo

É uma neoplasia organoide benigna de glândulas sebáceas incompletamente diferenciadas. Em geral, lesão única, arredondada, de tonalidade amarelada, séssil ou pedunculada, medindo alguns milímetros de diâmetro, situada na face ou couro cabeludo de pessoas idosas. O diagnóstico é histopatológico. O tratamento é cirúrgico.

A existência de múltiplos adenomas sebáceos, acompanhados ou não de múltiplos epiteliomas sebáceos, ceratoacantomas e câncer visceral de baixa malignidade, mais comumente intestino grosso, ou neoplasia hematológica, constitui a *síndrome de Muir-Torre*.

## ■ Hiperplasia sebácea

Trata-se de uma proliferação benigna da unidade sebácea em pessoas idosas ou de pele muito oleosa. As lesões são pequenas pápulas amareladas, de poucos milímetros de diâmetro, com uma depressão central; podem ser poucas ou muitas, isoladas ou confluentes, localizadas de preferência nas regiões frontal, temporal e infraorbicular. É muito frequente em pacientes em uso de cidosporina. A eletrodessecação é o tratamento de escolha. Recém-natos podem apresentá-las; no entanto, ocorre involução espontânea em alguns meses.

## ▶ Neoplasias benignas das glândulas sudoríparas

Classicamente, as neoplasias sudoríparas são classificadas em écrinas e apócrinas. À luz dos conhecimentos atuais, sabe-se o quanto é imprecisa esta distinção. Inicialmente, esta subdivisão era feita mediante observações de histopatologia, em que os clássicos achados de secreção por decapitação (típico da secreção apócrina) nem sempre são encontrados, sobretudo quando o tumor tem origem ductal, visto que a semelhança entre as células ductais é muito grande. Há ainda outras características de microscopia das estruturas das glândulas em questão como, por exemplo, o tamanho maior das glândulas apócrinas. Posteriormente, a histoquímica e a imuno-histoquímica tornaram possível, muitas vezes, maior diferenciação entre estas glândulas, haja vista a existência de celularidade própria a cada uma delas, mas também comum a ambas. Além disso, é fundamental reconhecer que, em um mesmo tumor, em áreas distintas, pode haver diferenciação

tanto no sentido écrino quanto no apócrino. A microscopia eletrônica não tem aplicabilidade prática para o diagnóstico rotineiro destes tumores.

Neoplasias écrinas têm uma distribuição mais abrangente, enquanto as apócrinas ficam mais restritas às zonas ricas nestas glândulas, como região axilar, genital, perianal etc. (Capítulo 1, itens sobre *glândulas sudoríparas*).

## ▶ Neoplasias benignas das glândulas sudoríparas écrinas

### ▪ Siringoma

Caracteriza-se por pequenas pápulas (alguns milímetros) translúcidas, discretamente róseo-amareladas, por vezes confluentes, localizadas, em geral, nas pálpebras inferiores (preferencialmente) de mulheres jovens; outras localizações são a região peitoral, a face e o pescoço (Figuras 50.16 e 50.17). Há casos familiares.



Figura 50.16 Siringoma. Múltiplas lesões, localização característica, inclusive fronte. Existência de nevo intradérmico na glabella.





.)

Figura 50.17 Siringoma. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

Há uma *apresentação eruptiva*, bem mais rara, na qual aparecem inúmeras lesões de maneira abrupta e, nesse caso, as localizações preferenciais são o abdome e a região peitoral. Interessante é a frequência (19%) do siringoma em pacientes com síndrome de Down, 30 vezes maior que em pessoas sem a síndrome (Capítulo 63, item *Calcinose cutânea*).

Na patologia, há dilatações císticas proliferativas dos ductos sudoríparos; há formações muito peculiares representadas por amontoados celulares com morfologia de girino ou vírgula, e estruturas císticas com queratina no interior demonstram a origem escamosa decorrente da participação do acrossiríngio (porção intraepitelial dos ductos). A existência de glicogênio no interior das massas tumorais caracteriza uma variante histopatológica rara: o *siringoma de células claras*, que ocorre essencialmente em diabéticos.

A terapêutica é cirúrgica, podendo ser utilizados vários métodos: eletrodessecação, nitrogênio líquido, aplicação de ácido tricloroacético, excisão com ou sem sutura e *laser* ablativo com resultados razoáveis. Lesões novas tendem a aparecer lentamente.

### ▪ Siringoma condroide ou tumor misto

É um tumor de origem tanto écrina quanto apócrina. Apresenta-se como nódulo endurecido e lobulado de evolução insidiosa. A cabeça é o local de acometimento em 70% dos casos, podendo cursar com ulceração. O tumor é assintomático, medindo, em geral, de 0,5 a 3 cm. A denominação tumor misto advém da associação de estruturas epiteliais com o estroma condroide. A histopatologia demonstra áreas cartilaginosas mescladas com estroma mixoide hialino, formações ductais pequenas e/ou estruturas ductais maiores, com dilatações císticas. Gimenez *et al.* (1983)

sustentam que as zonas condroides não são a expressão de uma cartilagem normal, mas áreas pseudocartilaginosas representativas da pluripotencialidade das células mioepiteliais presentes na neoplasia. A malignização é um evento raro, com aproximadamente 2 dezenas de casos descritos, predominando no sexo feminino e nos membros inferiores. A terapêutica cirúrgica é efetiva.

## ▪ **Poroma écrino**

A lesão origina-se no acrossiríngio, em geral única, protuberante, pequena (alguns milímetros), de localização preferencial plantar; eventualmente, pode estar localizada nas palmas, dedos, coxa, dorso e região peitoral; há raríssimos casos com múltiplas lesões, sendo alguns relacionados com a imunossupressão. São de coloração rósea e podem ulcerar, com sangramento. No diagnóstico diferencial, há: granuloma piogênico, melanoma amelanótico, carcinoma espinocelular ou basocelular. Exérese cirúrgica é o tratamento de escolha.

## ▪ **Espiroadenoma écrino**

Caracteriza-se por nódulo, com 1 cm de diâmetro em média, com crises dolorosas paroxísticas e de localização preferencial na região peitoral, acometendo pessoas entre 15 e 35 anos de idade. O tratamento é cirúrgico. Faz parte do grupo de tumores caracteristicamente dolorosos da pele e que compõem o acrônimo *ENGLAND* – espiroadenoma écrino, neurilemoma, tumor glômico, leiomioma, angioliipoma, neuroma e dermatofibroma (os autores deste capítulo não concordam com este último). Quando múltiplos, fazem parte da síndrome de Brooke-Spiegler. Ver itens *Cilindroma (tumor em turbante)*, adiante, e *LENDANEGG*, no Apêndice 2.

## ▪ **Hidroadenoma de células claras**

Caracteriza-se por lesões nodulares, de 0,2 a 5 cm de diâmetro, com pele suprajacente normal ou rósea; pode haver ulceração; ocorre dor à pressão em 20% dos casos. Localizações comuns são: axilas, braços, coxas, região pubiana e couro cabeludo; surge em adultos. É constituído de massas celulares claras glicogênio-positivas. Eventualmente, podem malignizar-se. Tem como sinonímia: acrospiroma écrino, hidroadenoma nodular, hidroadenoma sólido-cístico e mioepitelioma de células claras (antigamente, no entanto, de modo equivocado, pois as células são de natureza écrina).

## ▪ **Hamartoma angiomatoso écrino**

Ver Capítulo 57.

## ▪ **Cilindroma (tumor em turbante)**

A apresentação solitária não é hereditária, e caracteriza-se por lesão medindo de alguns milímetros a vários centímetros, discretamente pedunculada, de tonalidade rósea, por vezes com aspecto bocelado e com telangiectasias, situada na cabeça e no pescoço e, de preferência, em mulheres. A apresentação múltipla é autossômica dominante, surge na puberdade e caracteriza-se

por inúmeras massas lesionais anfractuosas; podem ser isoladas ou confluentes, lembrando um amontoado de pequenos tomates (Figuras 50.18 e 50.19). Quando circunscreve o couro cabeludo, pode se tornar desfigurante e recebe a denominação tumor “em turbante”.



Figura 50.18 Cilindromatose. (Cortesia da Dra. Luna Barcelos.)



A cilindromatose familiar (CF) e o tricoepitelioma múltiplo familiar (TMF tipo 1) foram, primeiramente, descritos como entidades distintas. Relatos de casos de pacientes com TFM e CF demonstraram que estas neoplasias tinham em comum a mutação do gene supressor tumoral da cilindromatose (CYLD), localizado no cromossomo 16q12, sugerindo-se tratar de uma desordem alélica, que leva à superposição de fenótipos distintos, compondo a tríade, juntamente com o achado menos frequente de espiradenomas écrinos, que em conjunto é conhecida como a *síndrome de Brooke-Spiegler* (SBS) (Figura 50.20).



Figura 50.20 Síndrome de Brooke-Spiegler. (Cortesia da Dra. Marilza Ferreira da Silva.)

A SBS é uma doença incomum, de herança autossômica dominante, resultante de mutações heterozigotas do gene CYLD. Embora o mecanismo patogênico ainda não esteja completamente esclarecido, acredita-se que a enzima deubiquitinase, codificada pelo gene CYLD, atue na modulação, como inibidora do fator nuclear NF-kappa B, que é um fator de transcrição essencial para a correta proliferação dos anexos cutâneos. A perda da função supressora do CYLD levaria a uma resistência aumentada à apoptose, com estímulo à proliferação celular e, conseqüentemente, à carcinogênese. São tumores benignos, mas malignização tem sido descrita, especialmente no contexto da SBS. A patologia é típica e caracteriza-se pelo arranjo das massas tumorais que

lembram um quebra-cabeça e são circundadas por membrana hialina e que, por vezes, apresentam lúmen; as células epiteliais são de 2 tipos: uma, com núcleo escuro e pequeno, que representa células indiferenciadas; e a outra, com núcleo grande, citoplasma claro, que representa células com diferenciação no sentido de se tornarem secretórias ou ductais. A diferenciação das células tumorais ocorre, na maioria das vezes, no sentido da estrutura apócrina e, menos frequentemente, no sentido écrino (Figura 50.21).

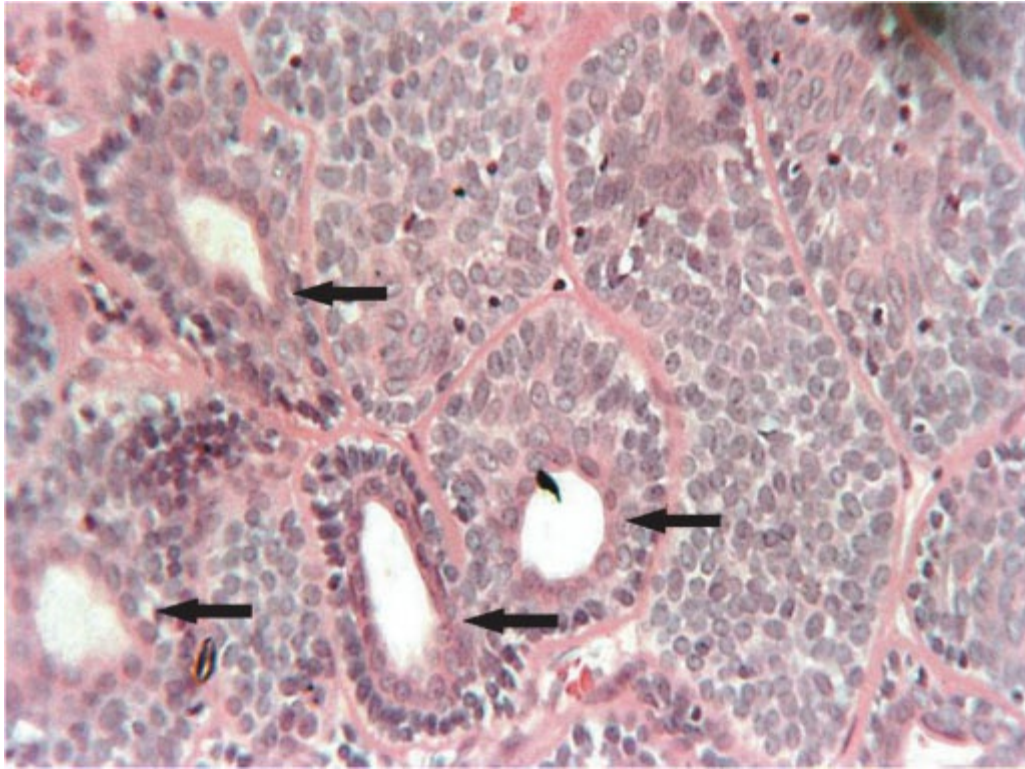


Figura 50.21 Cilindroma. Observe ilhas de células circundadas por membrana hialina e que se encaixam como quebra-cabeça. Na periferia, predominam células escuras e, no centro, claras, em que por vezes se observam lúmens.

Na SBS, por vezes, temos em uma mesma lesão a concomitância de achados histopatológicos de mais de um tipo de tumor (ver item *Tricoepitelioma e tricoblastoma*, anteriormente).

## ► Neoplasias benignas das glândulas apócrinas

### ▪ Siringocistadenoma papilífero

Em geral, quando congênito, está associado ao nevo sebáceo (cerca de 30% dos casos). Quando adquirido, surge a partir da adolescência. É um tumor nevoide, raro, disposto linearmente. Clinicamente, são placas ou nódulos, de aspecto ora verrucoso, ora papilomatoso, com localização frequente no couro cabeludo; outras localizações menos comuns são: face, pescoço, genitália, axila e tronco. Na realidade, as lesões são constituídas de pequenas formações císticas e pápulas umbilicadas. Erosão ocorre dando lugar à saída de uma secreção mucoide, às vezes misturada com sangue; daí a formação de crostas. Esse tumor pode ter natureza écrina. Eventualmente, pode haver transformação para carcinoma basocelular, sobretudo quando

associado ao nevo sebáceo, o que ocorre em cerca de 20% dos casos. O tratamento é realizado por eletrodessecação ou cirurgia.

## ▪ **Hidroadenoma papilífero**

Trata-se de um adenoma de glândulas apócrinas, com formações papiliformes dirigidas para o lúmen dos ácinos. Clinicamente, é um nódulo de pequenas dimensões (0,5 a 1,5 cm), de localização predominantemente vulvar em pessoas de 40 a 50 anos de idade; outras localizações eventuais são: axila, mama e ânus. Em geral, a lesão se ulcera, deixando sair secreção serossanguinolenta; podem ocorrer dor e prurido. O tratamento é cirúrgico.

## ▪ **Ceruminoma**

É uma neoplasia benigna das glândulas ceruminosas do conduto auditivo externo; é nódulo solitário que, ao crescer, pode bloquear a abertura do meato ou crescer para dentro, comprometendo a audição. Ocasionalmente, pode ulcerar-se e, até mesmo, malignizar-se.

## ▪ **Cistadenoma apócrino**

Adenoma cístico das glândulas apócrinas; é lesão única, papulosa, de formação em cúpula, com certa translucidez, localizada, frequentemente, na face.

## ▪ **Adenomatose erosiva do mamilo (papilomatose florida)**

Ver Capítulo 55.

## ▶ **Neoplasias malignas da epiderme e dos anexos**

### ▪ **Carcinoma basocelular (carcinoma tricoblástico, basalioma ou epitelioma basocelular)**

*Beatriz Reis e David R. Azulay*

#### **Conceito**

Trata-se de um tumor constituído de células morfológicamente semelhantes às células basais da epiderme, de crescimento muito lento, com capacidade invasiva localizada, embora destrutiva, sem, no entanto, provocar metástases (exceção a raríssimos casos relatados na literatura); é, portanto, a neoplasia maligna de melhor prognóstico.

#### **Epidemiologia**

Já foram vistos inúmeros dados no capítulo da carcinogênese; acentuaremos aqui que é a neoplasia maligna mais comum (cerca de 50% com relação à totalidade das neoplasias malignas); no que concerne aos cânceres de pele, sua frequência é a maior (cerca de 70%). Incide preferencialmente na idade adulta (mais de 90% acima dos 30 anos de idade), sendo discretamente mais usual no sexo feminino (58%:42%). Em outras estatísticas, predomina no sexo

masculino, o que depende da população em estudo. É raro no negro, devido à proteção do pigmento quanto à radiação solar. Sua frequência entre brancos é tanto maior quanto mais claro for o indivíduo (olhos claros, cabelos louros, pele clara que não se pigmenta quando exposta aos raios solares), sobretudo quando submetidos a maior exposição de raios solares (marinheiros, lavradores).

## ***Etiopatogenia***

No Capítulo 49, já foi estudada a sua etiopatogenia; ressaltam-se como fatores etiológicos: radiações de todos os tipos, desde as calóricas até as ionizantes, certas substâncias químicas, como os derivados do alcatrão e o arsênico e, em escala quase desprezível, cicatrizes antigas (raro quando comparado ao carcinoma espinocelular). Como fatores relevantes, temos ainda a cor da pele e profissões de maior exposição às radiações (médicos, técnicos, marinheiros e lavradores).

Atualmente, está sendo questionada a exposição solar continuada, visto que o carcinoma basocelular (CBC) não é reproduzível em animais de laboratório em exposição constante à luz e, sim, o carcinoma espinocelular (CEC). Acredita-se na importância da exposição de maneira intermitente.

Certas síndromes genéticas apresentam elevada frequência do tumor, caso da síndrome do nevo basocelular (SNBC). Em 1996, foram identificadas mutações no gene *patched* (PTCH), localizado no cromossomo 9q22.3, em pacientes portadores desta síndrome. Posteriormente, foi demonstrado que essas mutações também ocorrem nas formas esporádicas de CBC. O gene PTCH codifica uma proteína homônima que, na verdade, é um receptor proteico transmembrana que participa na via de sinalização *Sonic Hedgehog*, agindo como supressor tumoral.

O gene *Hedgehog* codifica uma série de proteínas mediadoras de processos cruciais para o desenvolvimento embrionário de vertebrados e invertebrados. Nos vertebrados, existem 3 genes homólogos: *Sonic Hedgehog* (Shh); *Indian Hedgehog* (Ihh) e *Desert Hedgehog* (Dhh). Nos seres humanos, a mutação desse gene, ainda no período fetal, resulta em graves malformações da linha média, como holoprosencefalia, ciclopia, agenesia nasal e fenda palatina. Nos adultos, o gene participa do processo de homeostase tecidual, renovação celular e manutenção das células-tronco. A ocorrência de mutações no gene, em especial o Shh, ou desequilíbrio da via sinalizadora das proteínas *Hedgehog* (Hh) desempenha papel essencial no processo de carcinogênese em vários tipos celulares: é o que ocorre no CBC, meduloblastoma, dentre outros.

A cascata de sinalização celular tem início com a ligação da proteína Hh à proteína transmembrana *Patched 1* (PTCH1). Na ausência de um ligante Hh, a PTCH inibe a atividade da proteína transmembrana *Smoothed* (SMO). A ligação da Hh à PTCH resulta na inativação da PTCH e na consequente ativação da proteína SMO, a qual irá transduzir o sinal da Hh ao citoplasma da célula. Esse sinal será transmitido por uma série de proteínas, dentre as quais a

proteína SUFU (*suppression fused*), que normalmente age como inibidora desta via. Após a ligação da Hh à PTCH, essa atividade inibitória da SUFU cessa, causando desequilíbrio entre as formas ativadoras e supressoras da família GLI (*glioma-associated oncogene*) de fatores de transcrição (sendo GLI-1 e GLI-2 ativadoras da via e GLI-3, supressora), e resultando na expressão dos genes-alvo. O complexo Hh/PTCH é então internalizado na célula, sendo posteriormente degradado (Figura 50.22).

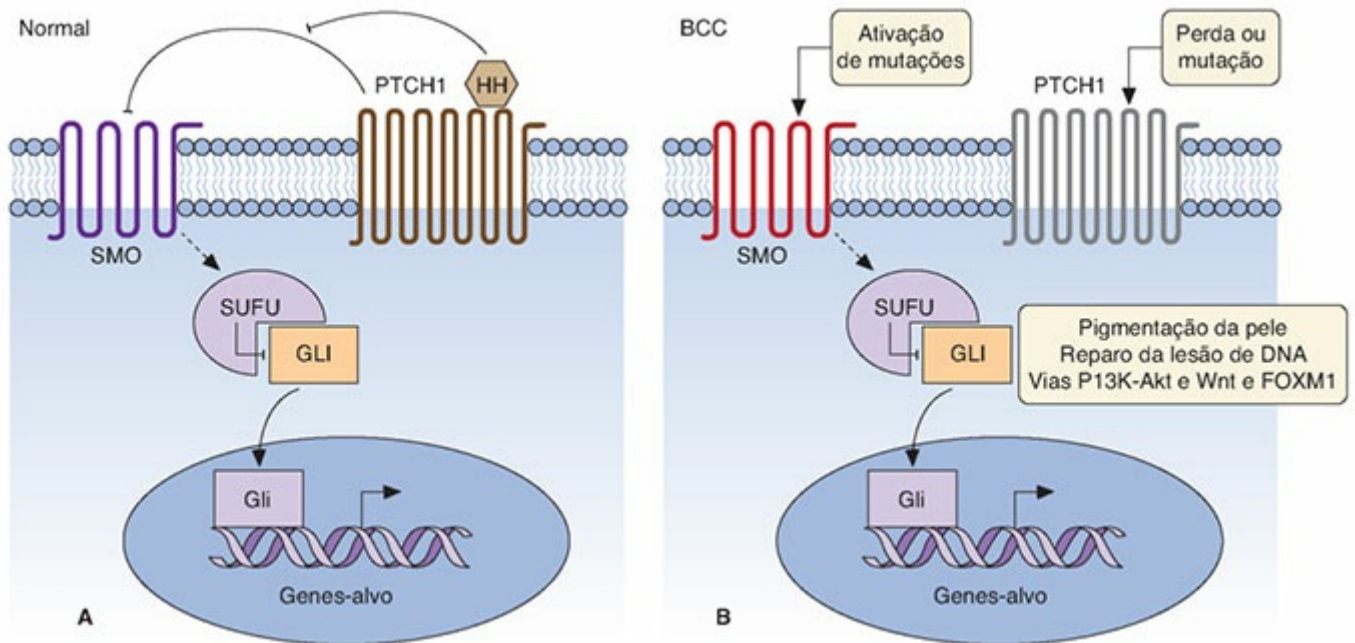


Figura 50.22 Cascata de sinalização celular da via Hedgehog. A. Ativação normal da via. B. Mutação inativadora no alelo PTCH1.

A maior parte dos CBC apresenta 2 tipos distintos de mutações que alteram a via *Hedgehog*: mutações inativadoras no alelo PTCH1 (90 a 85%), e mutações ativadoras no gene que codifica a proteína SMO (10%). Desse modo, sendo esses tumores independentes da ligação da proteína Hh, para que uma substância seja efetiva nesses casos, é necessário que ela atue na cascata de sinalização no nível da proteína SMO ou abaixo dela.

## Histopatologia

Trata-se de proliferação celular com as características basocelular, que se dispõem em paliçada na periferia das massas tumorais. Em geral, os núcleos são grandes, uniformes, pouco anaplásicos e com raras mitoses; as células não apresentam pontes intercelulares. São características e frequentes as lacunas contíguas às massas tumorais (retração justatumoral). Tal fato era explicado pela ausência do antígeno penfigoide nos locais em que ocorre. Uma teoria mais recente relaciona a existência de actina no estroma tumoral, que é um marcador de miofibroblastos. Estes, por sua vez, secretam estromalisina-3, uma metaloproteinase capaz de degradar a matriz tumoral.

O tumor pode apresentar diferenciação ou não. Quando indiferenciado, é dito sólido e é a apresentação mais frequente; neste caso, ser denominado *indiferenciado* não guarda nenhuma relação com agressividade, ao contrário de todas as demais neoplasias, sendo, portanto, motivo



de confusão para estudantes. A diferenciação ocorre no sentido dos anexos: pelo (ceratótico), glândulas sudoríparas (adenóide) e glândula sebácea (cístico). Algumas manifestações clínicas têm patologia própria, como será visto a seguir (Figuras 50.23 a 50.25).

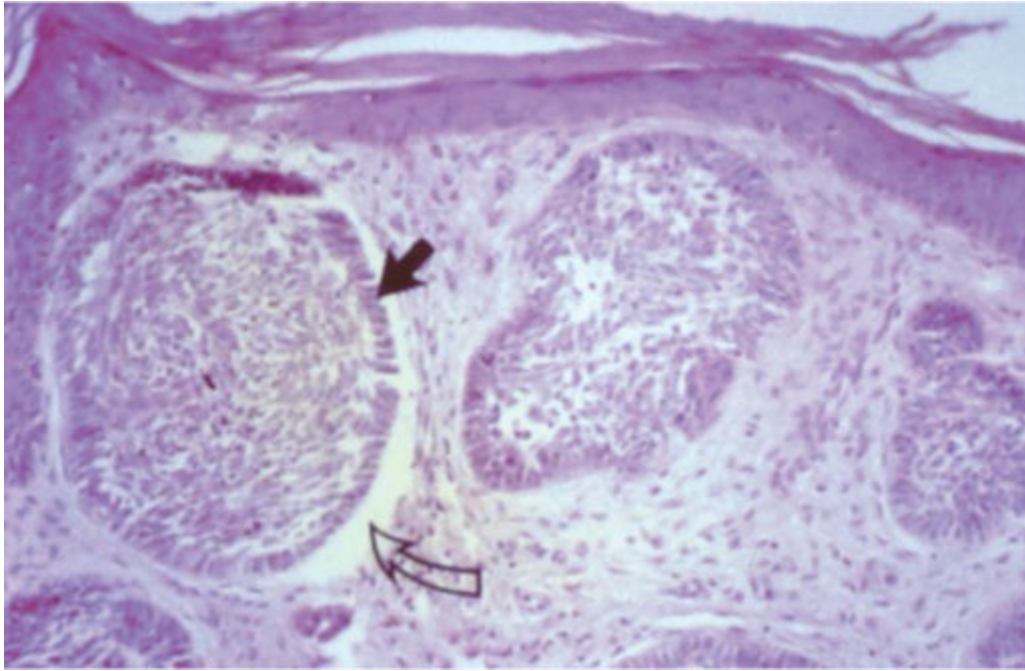


Figura 50.23 CBC indiferenciado. Observam-se massas de células basofílicas, paliçada periférica e retração justatumoral.

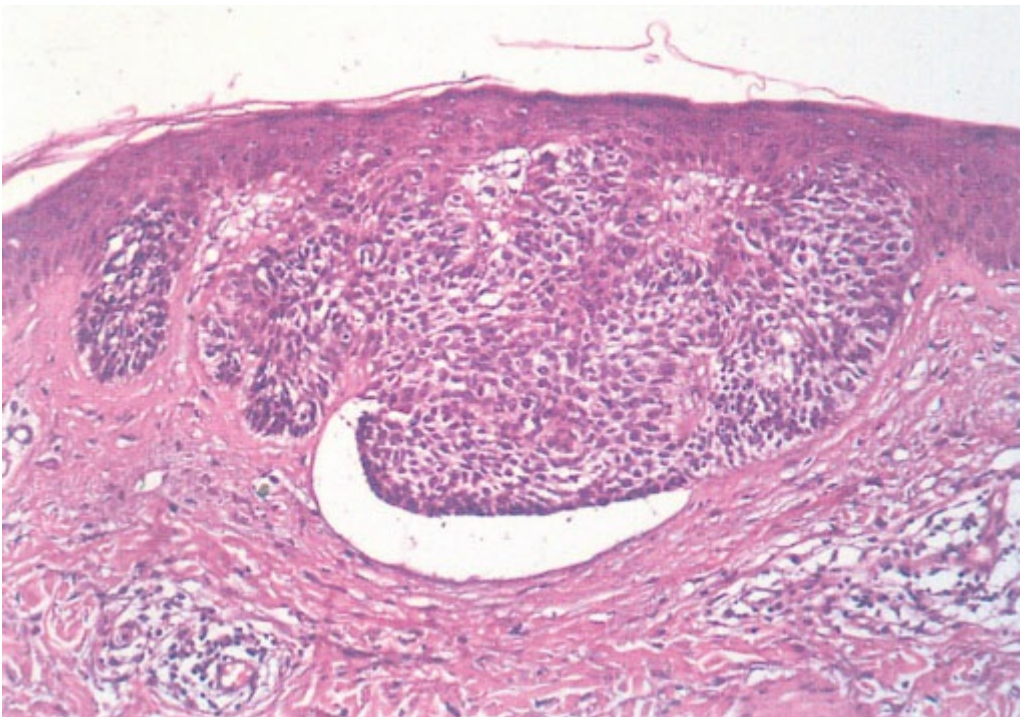


Figura 50.24 CBC superficial. Observam-se múltiplos brotos a partir da epiderme de células basofílicas, paliçada periférica e retração justatumoral.

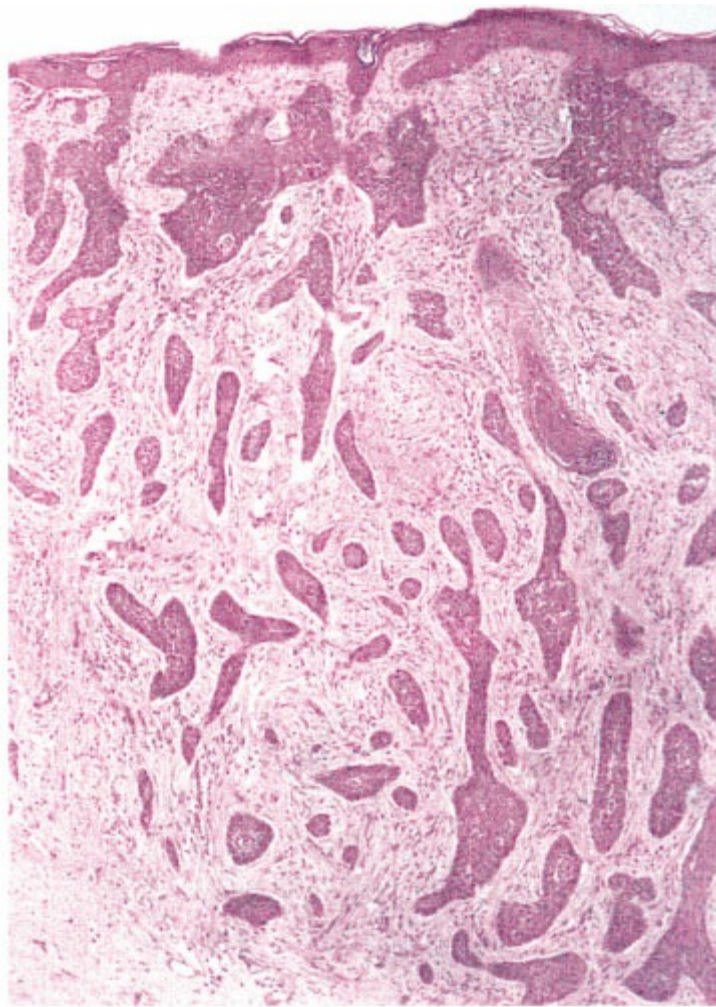


Figura 50.25 CBC esclerodermiforme. Observam-se, na derme, numerosos agregados de células tumorais, alongados e estreitos, por entre as fibras colágenas, o que o torna infiltrativo.

É interessante notar que a neoplasia é estroma-dependente, ou seja, necessita de tecido conjuntivo para seu crescimento. A cultura de células tumorais, na ausência do tecido conjuntivo, mostra a conversão dessas células em células basais normais, inclusive com capacidade de ceratinização. Tal fato talvez explique a raridade de metástase; quando esta ocorre, é provável que o estroma tenha migrado com as células tumorais. A velocidade de crescimento do tumor é lenta; no entanto, a multiplicação das células neoplásicas é rápida, bem como é elevada a velocidade de morte dessas células, o que explicaria o achado frequente de amiloide intratumoral e/ou no estroma.

Denomina-se *carcinoma basoescomoso* ou *metatípico* o tumor que apresenta, conjuntamente, características histopatológicas de CBC e CEC. Tem localização no polo cefálico em 90% dos casos. Para alguns autores, seria uma forma transicional e, por isso mesmo, mais agressivo e com possibilidade de metástase. Não deve ser confundido com o *carcinoma misto*, que se caracteriza pela colisão entre um carcinoma basocelular e um espinocelular puro, não havendo, portanto, áreas histopatológicas de transição entre ambos. Outras apresentações histopatológicas raras são adamantóide, de células claras e granular.

As apresentações histopatológicas esclerodermiforme, micronodular e metatípicas conferem agressividades ao CBC.

Recentes estudos com queratina concluíram, finalmente, que a histogênese dos CBC está relacionada com o folículo piloso, mais precisamente na bainha externa, abaixo do istmo. Por conta dela, alguns autores preferem a denominação carcinoma tricoblástico a CBC.

## **Clínica**

A lesão mais característica do CBC é a lesão “perolada”, ou seja, lesão papulosa translúcida e brilhante de coloração amarelo-palha, que é frequente em quase todas as suas manifestações clínicas. Às vezes, a lesão papulosa perolada de dimensões pequenas (alguns milímetros) é a única manifestação do CBC; outras vezes, a pérola ocorre na borda da lesão, que cresce centrifugamente; em outras, ainda, a pérola cresce como tal, tornando-se uma lesão globosa, em cuja superfície há discretas telangiectasias – essa lesão globosa acaba, mais cedo ou mais tarde, por ulcerar-se; de outras vezes, a lesão é vegetante ou ulcerovegetante. Em torno das lesões, não há inflamação, ou seja, as lesões estão encastoadas em pele sã; não há comprometimento ganglionar ou sistêmico.

A localização preferencial é na região cefálica (cerca de 90%), seguida do tronco e, finalmente, dos membros. Em nossa estatística, encontramos 83% na cabeça e pescoço, e a região nasal foi a mais acometida (27% do total dos casos); em outras estatísticas, a localização mais frequente é a orbitopalpebral. Quando a localização é nas orelhas, tende a ser mais agressivo, o que pode ser explicado por meio da patologia, pois comumente é do tipo esclerodermiforme, infiltrativo, basoescamoso ou micronodular. O acometimento de mucosas ocorre exclusivamente por contiguidade.

A seguir, são apresentadas as manifestações clínicas do CBC.

### **Papulonodular, globosa ou nodulocística**

Na realidade, a pápula é a lesão inicial (alguns milímetros, com aspecto perolado); seu crescimento, após anos, leva à forma globosa ou nodular, que pode medir vários centímetros e que, se não for tratada, certamente ulcerará. É a apresentação mais comum (Figuras 50.26 e 50.27).



Figura 50.26 CBC – forma papulonodular. Observe o “brilho perolado” da lesão. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 50.27 CBC – forma noduloulcerada. Observe, além da perolação da lesão, numerosas telangiectasias.

## Ulcerada

Pode iniciar-se já como pequena úlcera ou em consequência do crescimento da forma globosa; a inflamação é mínima, e a secreção serosa é praticamente inexistente; a borda, no entanto, é sempre perolada.

## Terebrante (*ulcus rodens*)

É uma forma ulcerada com invasão rápida, provocando grande destruição do maciço central da face, reunindo em um só orifício boca e fossas nasais; instala-se, assim, a *síndrome da gangosa*. Outras vezes, a forma terebrante destrói o globo ocular, podendo invadir até mesmo a calota

craniana (Figuras 50.28 e 50.29).

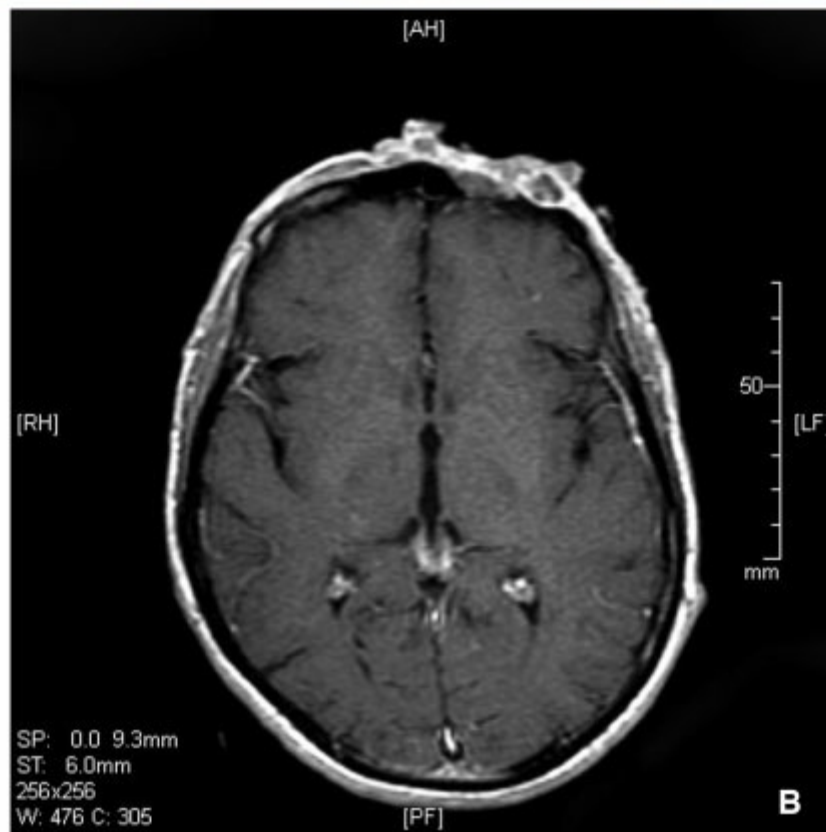


Figura 50.28 A. CBC – forma terebrante. B. CBC – forma terebrante – ressonância magnética mostrando invasão da tábua óssea e meninge; paciente da figura anterior. (Cortesia da Dra. Gabriella Vasconcellos.)



Figura 50.29 CBC – forma terebrante. (Cortesia do Dr. Cleilton Cirino.)

### **Plano cicatricial**

É relativamente superficial e cresce centrifugamente, de modo que a parte central apresenta um aspecto cicatricial e a periferia é sempre perolada. Na lesão, podem ocorrer microulcerações com cicatrização posterior e, assim, ir crescendo. É relativamente comum na região orbitária. Lembra a recidiva em um paciente submetido a um retalho (Figura 50.30).



Figura 50.30 CBC – forma plano cicatricial.

### **Superficial, eritematosa ou pagetoide**

É representada por área geralmente oval, eritematoescamosa ou superficial, lembrando o lúpus eritematoso; a borda é nítida, no entanto, delimitada por um cordão muito fino, nem sempre perceptível. É mais frequente no tronco; tem certa correlação com a ingestão de arsênico; lembra a doença de Bowen (DB). É a apresentação do CBC própria dos pacientes submetidos à radioterapia, porém sem evidências clínicas de radiodermite. Na patologia, há vários brotos superficiais do tumor, a partir da epiderme (Figura 50.31).

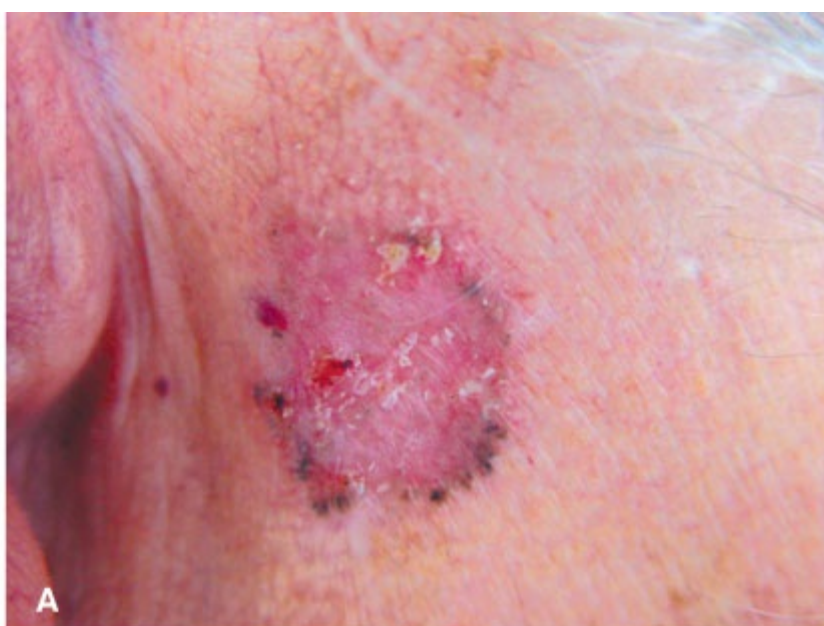


Figura 50.31 CBC – forma superficial. A. Observe discreta pigmentação na periferia. B. Localização rara (região palmar).

### **Esclerodermiforme, fibrosante ou morfeia-símile**

Assemelha-se a uma placa de esclerodermia, e a borda não é nítida nem perolada; a superfície é lisa e brilhante, de cor amarelada; à palpação, sente-se certo grau de dureza devido à fibrose; é uma forma rara, de limites pouco definidos e infiltrativa. Na patologia, encontram-se poucas camadas de células tumorais por entre as fibras colágenas, tornando-o mais infiltrativo. É altamente recidivante.

### **Pigmentada**

Trata-se de uma lesão papulosa, globosa ou ulcerada, com grande quantidade de melanina, o que provoca certa confusão com o melanoma. É mais comum em negros (Figuras 50.32, 50.33 e



50.38).



Figura 50.32 CBC – forma pigmentada. (Cortesia do Dr. Maluf Belicha.)



Figura 50.33 CBC – forma pigmentada. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

### **Vegetante**

É muito rara (Figuras 50.34 e 50.35).



Figura 50.34 CBC – forma vegetante. Observe o “brilho perolado” da lesão. (Cortesia do Dr. Cleilton Cirino.)



Figura 50.35 CBC – forma vegetante.

### **Fibroepitelial ou fibroepitelioma de Pinkus**

Caracteriza-se por lesões solitárias ou múltiplas, moles, muitas vezes pedunculadas, localizadas

no dorso, lembrando fibromas.

A histologia mostra massas tumorais estreitas interconectadas com estroma proeminente, que lembram a ceratose seborreica reticulada.

### **Síndrome do nevo basocelular (síndrome de Gorlin-Goltz)**

Caracteriza-se pelo aparecimento, já na infância, de tumores que, com a idade, aumentam consideravelmente em número e tamanho. Os tumores podem lembrar nevos ou fibromas. Outras manifestações clínicas são: depressões puntiformes na região palmoplantar, cistos odontogênicos na mandíbula, anormalidades nas costelas, espinha bífida, calcificação da foice do cérebro e eventual retardo mental. É de herança autossômica dominante; a mutação é no receptor PTCH (Figura 50.36).



Figura 50.36 Síndrome do nevo basocelular. Observe, além das lesões bem estabelecidas, inúmeras outras em franco desenvolvimento. (Cortesia do Dr. Omar Lupi.)

### **Síndrome do nevo basocelular linear unilateral**

Caracteriza-se por inúmeros tumores e comedões, em distribuição linear, já presentes ao nascimento. É raríssima.

### **Síndrome de Bazex**

Caracteriza-se por atrofodermia folicular já ao nascimento e desenvolvimento de numerosos basaliomas na face, a partir da adolescência. A localização preferencial das cicatrizes foliculares é o dorso das mãos e pés. *Pili torti* e hipoidrose, sobretudo facial, podem ocorrer. A herança é autossômica dominante ou *X-linked*. É necessário atenção para não confundir com doença de Bazex (Capítulo 61).

### **Síndrome de Rombo**

Ver item *Tricoepitelioma e tricoblastoma*, anteriormente.

## **Diagnóstico**

É realizado com base na idade adulta do paciente e na morfologia da lesão, que é de crescimento lento, em geral na face e com aspecto perolado. Devemos suspeitar quando qualquer lesão passa a sangrar espontaneamente ou por mínimos traumas, crescimento súbito ou sintomatologia local. O exame histopatológico é decisivo. A dermatoscopia possibilita identificar critérios específicos para este diagnóstico.

## **Diagnóstico diferencial**

Deve-se considerar: CEC, doença de Bowen, lúpus eritematoso, esclerodermia em placa, melanoma, ceratoses actínica, seborreica e liquenoide, nevo intradérmico, dermatoses ulceradas, pápula fibrosa do nariz, hiperplasia sebácea e dermatoses ulceradas e vegetantes de várias etiologias. A ceratose liquenoide se diferencia do CBC, sobretudo pela aparição súbita, enquanto alguns nevos intradérmicos o fazem por sua existência de longa data.

## **Evolução e prognóstico**

A evolução é extremamente lenta (até vários anos); o prognóstico só passa a ser ruim dependendo da localização e da manifestação clínica (destruição da órbita ou do maciço central da face nas formas terebrantes). Na síndrome do nevo basocelular, temos recorrências frequentes, assim como novas lesões. Tumores localizados nos planos de fusão da pele (sulco nasogeniano, nasolabial e prega pré-auricular – “H da face”- Figura 50.37) têm maior chance de recidivar, assim como tumores maiores que 2 cm, CBC esclerodermiformes, com invasão perineural ou vascular e em pacientes imunodeprimidos (Figura 50.38).

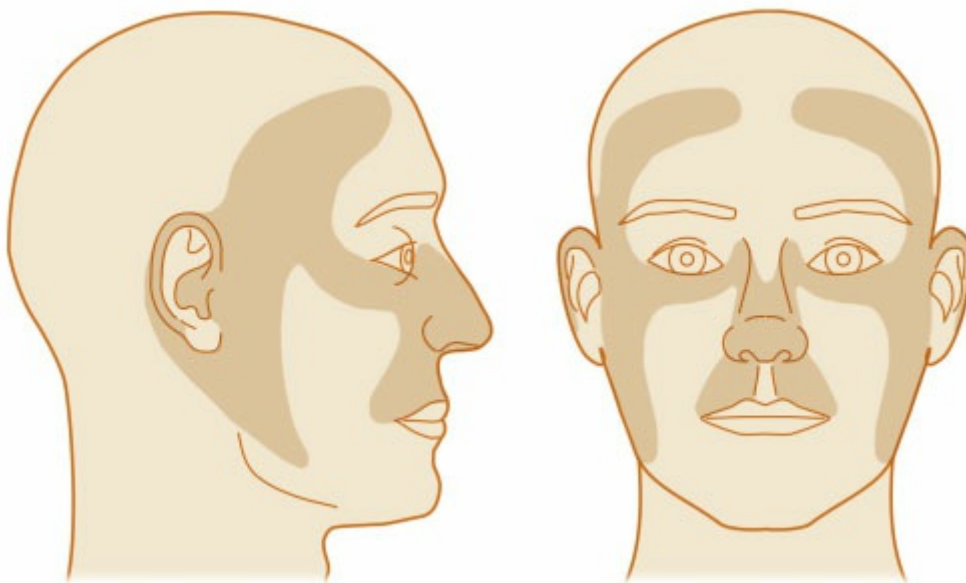


Figura 50.37 Áreas de fusão embrionária da face (“H da face”).



Figura 50.38 CBC – pigmentado com recidiva, localizado em plano de fusão.

A ausência de metástase no CBC é a regra (0,0028 a 0,55%); quando ocorre, se faz para os linfonodos, pulmão, ossos e fígado (Figura 50.39). Neste caso, o prognóstico muda radicalmente com sobrevida média de 8 a 14 meses; 10% apresentam sobrevida de 5 anos.

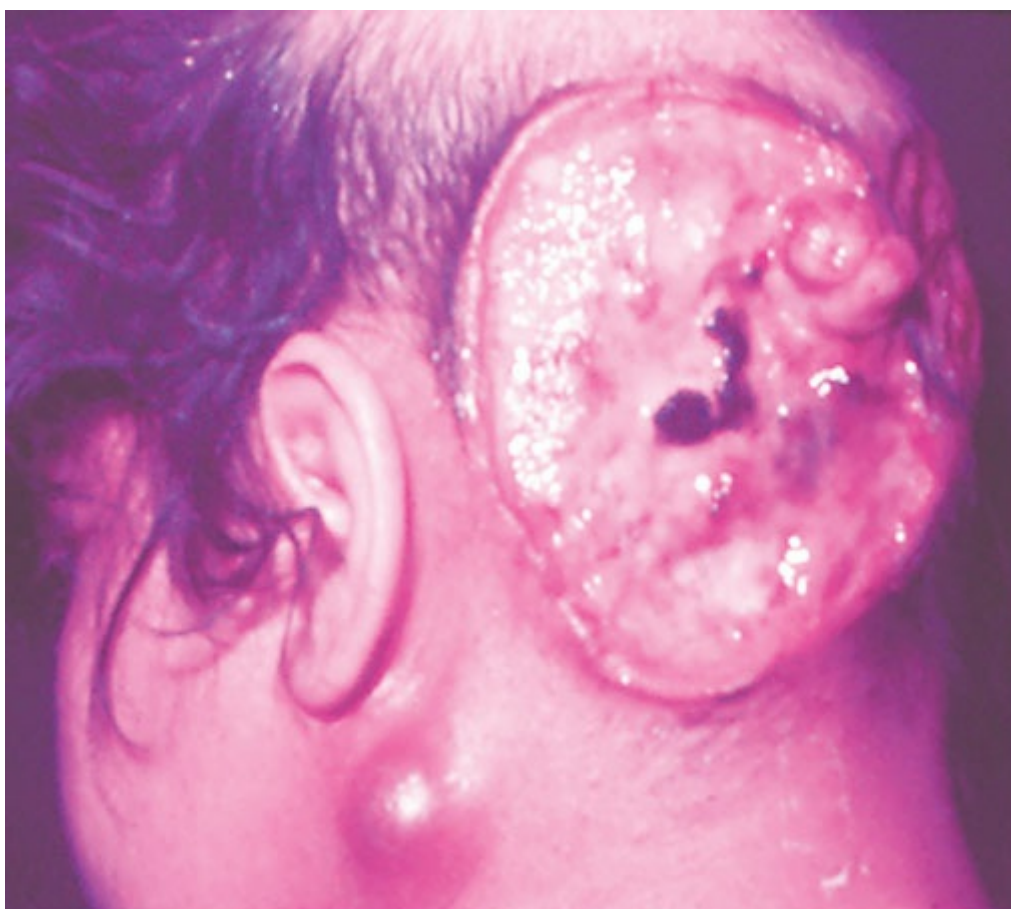


Figura 50.39 CBC – com metástase ganglionar.

Pacientes que já apresentaram um CBC têm 10 vezes mais chance de apresentar um subsequente em comparação ao restante da população.

## Tratamento

Há vários métodos terapêuticos: curetagem simples; eletrodessecação e curetagem, ou o inverso; exérese cirúrgica simples ou com rotação do retalho, ou mesmo enxerto; crioterapia; cirurgia micrográfica de Mohs; raios Grenz ou raios X. Todas, isoladamente ou não, têm as suas indicações precisas, conforme o tamanho e a morfologia da lesão, sua localização, idade do paciente, disponibilidade técnica do meio e experiência do dermatologista. Assim, é um tratamento altamente individualizado. Exemplificando: o tratamento de lesão papulosa e globosa de pequenas dimensões pode ser por eletrodessecação seguida de curetagem; para evitar uma cicatriz menos estética, em se tratando de paciente jovem do sexo feminino, a exérese cirúrgica é a melhor indicação. A rotação do retalho e o enxerto têm as suas indicações nas lesões grandes. A radioterapia (3.400 rads com 100 Kvp) é ainda usada, preferencialmente, por alguns autores; em particular, achamos que seu uso é excepcional (p. ex., canto interno do olho). A quimioterapia está indicada nas recidivas após outros tratamentos. Os raios *laser* também têm sido usados, bem como citostáticos locais (5-fluorouracila) e imiquimode, para CBC superficial. A terapia fotodinâmica tem se mostrado bastante eficaz no tratamento da forma superficial e na nodular com até 6 mm de profundidade. Independentemente da terapêutica, em mãos experientes, os resultados são bons e comparáveis (acima de 90% de cura); preferimos, de modo geral, a exérese cirúrgica e a eletrodessecação com curetagem. A microcirurgia de Mohs está indicada principalmente nos casos recidivantes, próximos aos olhos e no CBC esclerodermiforme.

Uma conduta expectante pode ser adotada nos casos incompletamente excisados (apenas bordas laterais) e que não se trate de um tumor recorrente, histologicamente agressivo ou em região anatômica crítica, com maior chance de recidiva (H da face).

Estudos preliminares, com bloqueadores específicos das várias vias que compõem a família de receptores *hedgehog*, representam um avanço importante no tratamento de doenças como síndrome do nevo basocelular e xeroderma pigmentoso. O primeiro inibidor da via descoberto foi a ciclopamina, um esteroide alcaloide, a partir do qual muitos outros agentes foram derivados, com melhores propriedades farmacológicas. Um deles, o vismodegib (Erivedge®) – inibidor da proteína SMO de grande potência –, foi testado com êxito no tratamento de CBC inoperáveis ou metastáticos, na dose de 150 mg/dia ou mais, por via oral, com resposta em cerca de 50% dos pacientes, tendo sido seu uso aprovado pela FDA em janeiro de 2012. Dentre os efeitos adversos estão espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga etc.

## Profilaxia

É necessário educar as populações no sentido de evitar superexposição solar desde o início da vida; o uso de protetores solares adequados é útil, sobretudo nas pessoas que frequentam praia, mas elas não devem entender esse uso como um passaporte para a exposição ao sol. Evite o uso de arsênico e alcatrão. Certamente, quem já apresentou uma vez este tumor tem maior chance de

apresentar um segundo, sendo necessário acompanhamento anual.

## ▪ **Carcinoma espinocelular (espinalioma, carcinoma ou epitelioma epidermoide)**

### **Conceito**

Trata-se de uma neoplasia maligna, isto é, com capacidade de invasão local e de metastatizar, originária das células epiteliais do tegumento (pele e mucosa), com certo grau, maior ou menor, de diferenciação no sentido da ceratinização; são exceções a este último aspecto os carcinomas espinocelulares (CEC), altamente indiferenciados.

### **Epidemiologia**

Ocorre em todas as raças; sua frequência é menor que a do carcinoma basocelular (CBC); no entanto, de algum modo, é elevada (cerca de 20% dos cânceres cutâneos). Ocorre com mais frequência no sexo masculino (54%) e após a 6<sup>a</sup> década de vida (é mais tardio que o CBC). Outros dados de interesse estão no texto sobre carcinogênese (Capítulo 49).

### **Etiopatogenia**

A etiopatogenia foi discutida no início do Capítulo 49. Relaciona-se de maneira direta com exposição solar e é o mais frequente dos tumores relacionados com a imunossupressão. Algumas síndromes genéticas estão associadas ao seu aparecimento, tais como xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutâneo, epidermodisplasia verruciforme.

### **Histopatologia**

O aspecto histopatológico do CEC é o de uma hiperplasia, em ninhos ou cordões, de células epiteliais com certa tendência à ceratinização e com anaplasia celular, invadindo a derme; as pérolas córneas são muito expressivas (Figuras 50.40 e 50.41). Quanto mais desdiferenciada a neoplasia, maior a sua malignidade; daí a classificação de Broders em quatro graus. No grau I, a diferenciação é expressiva (> 75%), vendo-se inúmeros aspectos da ceratinização, enquanto no grau IV, as células são totalmente indiferenciadas (< 25% de diferenciação) e, portanto, não há qualquer aspecto de ceratinização (é um tumor inteiramente anaplásico); entre esses 2 graus, colocamos o II e o III (> 50% e > 25% de diferenciação, respectivamente). Essa é uma classificação, até certo ponto, pouco precisa, pois só considera o grau de diferenciação, desprezando a profundidade da invasão e o número de mitoses. Variantes histológicas raras são adenoide acantolítica e de células claras. Uma variante clinicopatológica raríssima é a pigmentada.

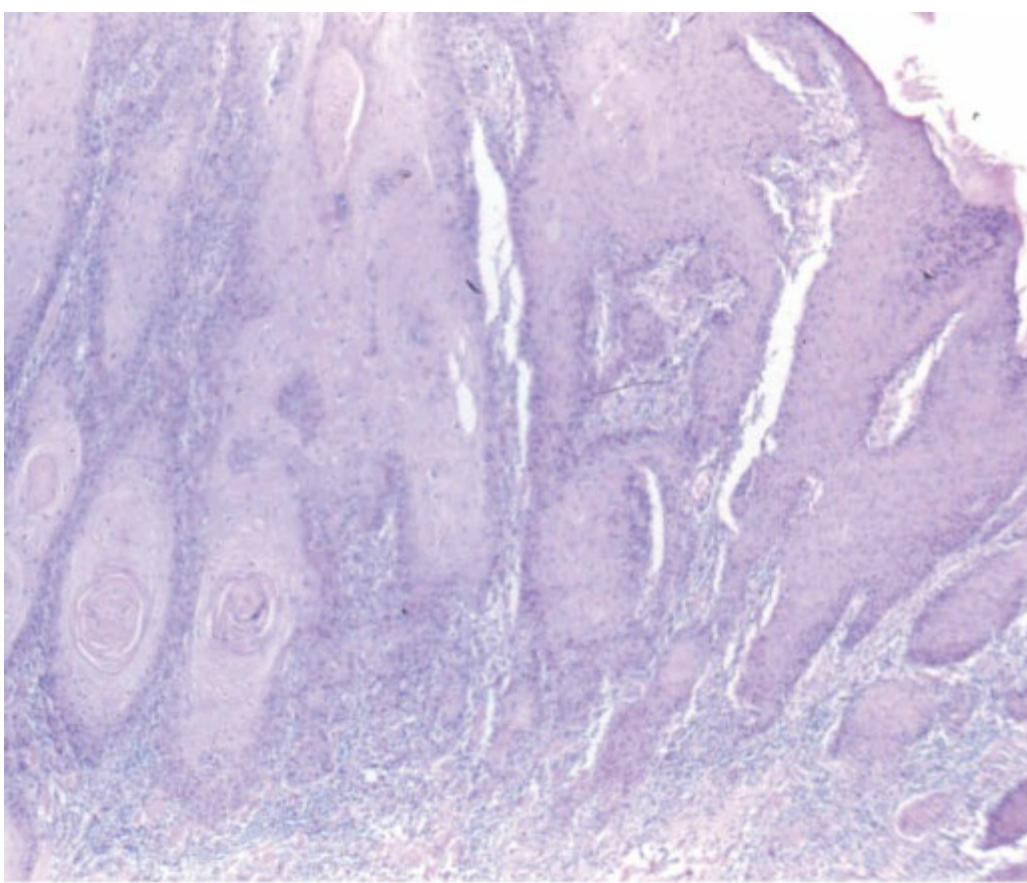


Figura 50.40 CEC – massas de células escamosas invadindo a derme: pérolas córneas. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

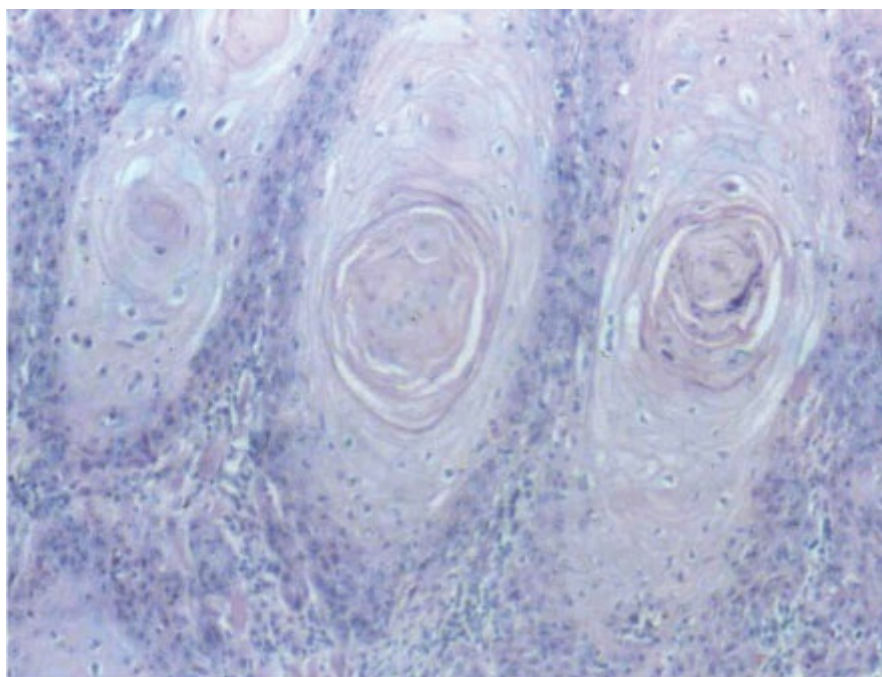


Figura 50.41 CEC – em maior aumento. (Cortesia da Dra. Airá Novello Vilar.)

## ***Clínica***

Pode surgir em pele sã, embora origine-se mais frequentemente em pele alterada por um processo anterior. Dentre as lesões que originam os CEC, destacamos ceratoses actínicas e tóxicas, radiodermites, úlceras crônicas, doenças cutâneas crônicas (lúpus vulgar, lúpus eritematoso), cicatrizes antigas, sobretudo de queimaduras (úlceras de Marjolin) e certas



genodermatoses (xeroderma pigmentoso, albinismo). Quer se instale em pele sã ou em pele previamente comprometida, a lesão inicial surge como uma pequena pápula com certo grau de ceratose. Seu crescimento é mais rápido do que nos CBC, isto é, se processa em função de semestres: ocorre no sentido vertical para fora (vegetante) ou para dentro (invasão para a derme e hipoderme); o crescimento pode ser no sentido longitudinal, resultando em área de infiltração mais palpável do que visível, o que é relativamente comum no lábio inferior e em mucosas, de maneira geral. Além do crescimento, um ponto de referência importante é o sangramento discreto, embora frequente. Como resultado, temos lesões ulceradas de crescimento contínuo, ulcerovegetantes, vegetações verrucosas (secas) ou condilomatosas (úmidas), infiltrações e, menos frequentemente, nódulos.

As localizações mais comuns são as áreas expostas ao sol, sobretudo face e dorso das mãos; o tronco (dependendo dos hábitos e da raça)) também é um local de acometimento. Nos negros, essa localização preferencial nas áreas expostas não é válida, pelo papel protetor da melanina; no entanto, é digna de nota a elevada frequência de CEC nos membros inferiores, em negros de determinadas regiões (bantos), devido à frequência de úlceras tórpidas, traumatismo e cicatrizes nessas áreas. Na Papua-Nova Guiné e em Uganda, a frequência dos CEC nos membros inferiores é, respectivamente, de 79 e 80%, enquanto, na cabeça e pescoço, baixa para 7 e 13% em cada; essa observação contrasta com os brancos do Texas, nos quais a localização na cabeça e pescoço é de 81%. O CEC corresponde a 90 a 95% das neoplasias malignas da mucosa oral, com localização preferencial na borda lateral da língua e no assoalho oral (Figuras 50.42 a 50.47).

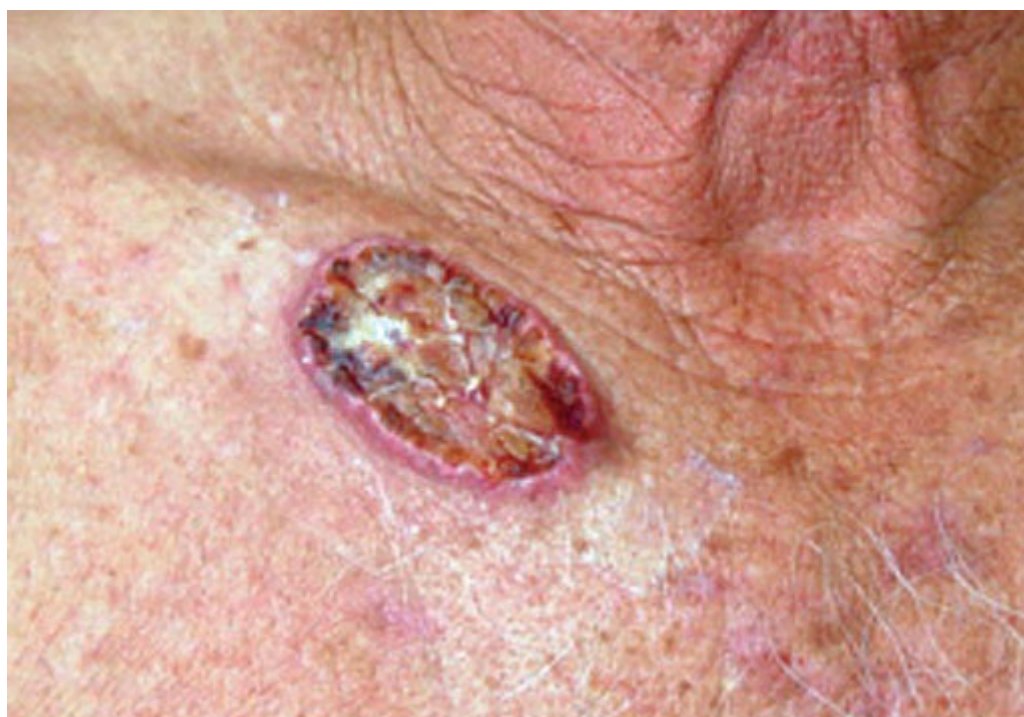


Figura 50.42 CEC – lesão ulcerada com ceratose central em pele fotoenvelhecida.



Figura 50.43 CEC – pé.



Figura 50.44 CEC – lábios. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 50.45 CEC – lábios. Infiltração é uma característica importante quando de localização mucosa. (Cortesia da Dra. Luiza S. Guedes.)



Figura 50.46 CEC – língua. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 50.47 CEC – pênis.

Em geral e com certo valor prático, verifica-se que os carcinomas acima de uma linha que vai da comissura labial ao lóbulo da orelha são CBC, enquanto os abaixo são CEC; ao contrário dos CBC, os CEC localizam-se, com certa frequência, em mucosas e semimucosas (boca, lábio inferior, glândula e vulva). É relevante a transformação da queilite actínica persistente em CEC; nesse caso, observa-se apenas uma superfície erosiva e sangrante, no entanto, com infiltração à palpação. Outro ponto importante é o das leucoplasias; essas lesões brancas, sobretudo as decorrentes do fumo, quando começam a erodir, ulcerar e sangrar, já indicam transformação maligna.

O CEC apresenta maior capacidade de metastatizar quando localizado em superfície mucosa do que em semimucosa, e nesta maior do que na pele. No CEC do lábio, glândula ou vulva, a ocorrência de metástase ganglionar é precoce; os gânglios crescem de volume, tornam-se duros, inicialmente móveis; contudo, depois, aderem entre si aos planos superficial e profundo, terminando em ulceração. Posteriormente, surgem metástases, por via hematogênica, em vários órgãos (pulmões, fígado, SNC, pele e ossos). A frequência de metástase do CEC também varia de acordo com a lesão que lhe deu origem; assim: ceratose actínica 0,5%; cicatriz de queimadura 17%; radiodermite crônica 20%; e fístula de osteomielite crônica 31% (Figuras 50.48 a 50.50).



Figura 50.48 CEC – lesão ulcerovegetante no pênis, acompanhada de metástase bilateral. (Cortesia do Dr. Vitor Azulay.)



Figura 50.49 CEC metastático.



Figura 50.50 CEC – com metástase ganglionar. O paciente tinha epidermólise bolhosa distrófica. (Cortesia da Dra. Luciana E. S. Saraiva.)

Em pacientes imunossuprimidos, o CEC é a neoplasia de aparecimento mais frequente (64,1%), seguida pelo CBC (17,9%) e doença de Bowen (10,2%) e carcinoma basoescamoso (5,1%). Este estudo contou com 1.736 transplantados renais. Recorrência após excisão inicial ocorreu em 41%, confirmando uma reconhecida maior agressividade nestes pacientes. O vemurafenib – utilizado no tratamento do melanoma metastático – é capaz de desencadear CEC em mais de 20% dos pacientes rapidamente (< 2 meses).

## **Diagnóstico**

Lesão ceratósica de crescimento progressivo, que se instala em pele sã e/ou, preferencialmente, em pele já comprometida, em pessoas adultas, leva à suspeita de CEC, impondo-se o exame histopatológico. A biopsia deve ser realizada, sem nenhum inconveniente, o mais rapidamente possível.

## **Diagnóstico diferencial**

Deve ser feito com CBC, melanoma amelanótico, granuloma piogênico, lesões ulceradas, vegetantes ou ulcerovegetantes de várias etiologias (micoses sistêmicas e subcutâneas, cancro duro, tuberculose, donovanose etc.) e, sobretudo, com o ceratoacantoma. Neste caso, a principal diferença é a velocidade de crescimento, que é muito mais rápida no ceratoacantoma. A maior dificuldade reside no diagnóstico diferencial, sobretudo histopatológico, com a hiperplasia pseudocarcinomatosa, que ocorre em processos ulcerados crônicos, inclusive com a donovanose, cujo aspecto clínico também é sugestivo; às vezes, impõem-se várias biopsias e cortes seriados para que o diagnóstico seja feito com mais segurança.

## **Evolução e prognóstico**

A evolução do CEC é lenta, no entanto, bem mais rápida que a do CBC. Seu prognóstico é mais grave que o do CBC, em virtude de possibilidade, mais cedo ou mais tarde, de metastatização.

## **Tratamento**

É idêntico ao do CBC, com alguns pequenos reparos. A curetagem simples não tem indicação; a eletrodessecação com curetagem pode ser usada para lesões de até 10 mm. A criocirurgia pode ser empregada. A terapêutica ideal é a cirurgia, com ampla possibilidade de cura. A terapia fotodinâmica parece ter um futuro promissor nas pequenas e múltiplas lesões. A quimioterapia e/ou radioterapia são tratamentos coadjuvantes frequentemente empregados no tratamento de lesões maiores; o esvaziamento ganglionar somente é indicado quando houver comprometimento ganglionar e possibilidade de cura; é rotineiramente indicado no tratamento do CEC de língua.

## **Profilaxia**

Idêntica à dos CBC; é necessário tratar as ceratoses e as úlceras crônicas, bem como orientar os pacientes quanto à possibilidade de cancerização, devendo retornar imediatamente ao médico se for notada qualquer alteração em suas cicatrizes viciosas ou de radiodermite.

### **■ Carcinoma verrucoso**

## **Conceito**

É tipo especial de CEC. É consenso que são apenas variações topográficas as 3 apresentações mais representativas dessa entidade nosológica. São elas: carcinoma verrucoso plantar (carcinoma *cuniculatum*), carcinoma verrucoso da região anourogenital (condiloma acuminado gigante de Buschke-Löwenstein) e carcinoma verrucoso da cavidade oral (papilomatose oral florida, tumor de Ackerman\*). Trata-se de um carcinoma espinocelular de baixa malignidade, capaz de causar raramente metástases para linfonodos regionais. É de crescimento lento, inicialmente exofítico, verrucoso, que acaba por invadir em profundidade os tecidos subjacentes. A histopatologia revela alto grau de diferenciação celular, quase sempre com ausência de atipias, diagnosticado erroneamente com frequência como verruga vulgar.

Há, portanto, necessidade de correlação clinicopatológica. Encontramos ainda feixes tumorais largos, bem como aspecto de pseudocistos cheios de queratina, por vezes com pus, invadindo a derme. Aliás, o termo *cuniculatum* advém desse aspecto, pois lembra toca de coelho, o que ocorre com maior frequência na região plantar. Deve-se suspeitar também desse diagnóstico sempre que a lesão for recidivante à terapêutica habitual e, inclusive, fazer biopsia mais profunda, se necessário, sobretudo nessas localizações. A etiologia está relacionada principalmente com o HPV, sendo os tipos 2, 6, 11, 16, 18 e 34 os mais frequentemente encontrados. Substâncias químicas derivadas do tabaco também são implicadas na gênese do processo na cavidade oral.

## **Condiloma de Buschke-Löwenstein**

A localização mais frequente do condiloma de Buschke- Löwenstein (CB-L) é a peniana, sobretudo de não circuncidados. Outras localizações são vaginal, cervical, perianal e perirretal. Na bexiga, relaciona-se frequentemente com a esquistossomíase (*S. haematobium*). A lesão é exofítica, francamente tumoral e pode alcançar enormes proporções. A adenopatia-satélite muitas vezes deve-se à infecção secundária que ocorre quando há ulceração.

### ***Epitelioma cuniculatum***

Ocorre mais na região plantar de homens. Inicialmente vegetante, o tumor torna-se também endofítico pela própria deambulação. A compressão pode dar saída a material purulento por meio de fistulas múltiplas, o que produz odor desagradável. Onicólise eventualmente ocorre, assim como a transposição interóssea do tumor. Considere, no diagnóstico diferencial, micetoma (Figuras 50.51 a 50.53).



Figura 50.51 Carcinoma cuniculatum.





Figura 50.52 Carcinoma cuniculatum bilateral. Situação extremamente rara. (Cortesia do Dr. Cláudio Lerer.)



Figura 50.53 Carcinoma cuniculatum. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ***Papilomatose oral florida***

A papilomatose oral florida (POF) representa em torno de 5% de todos os carcinomas orais. Ocorre mais na mucosa geniana, mas também na laringe, faringe, dentre outras. Muitas vezes, advém de leucoplasia. A lesão é inicialmente papilomatosa, vegetante, de crescimento lento, acabando por invadir o periósteo (Figura 50.54). Linfonodos aumentados também podem ser devidos à infecção secundária.



Figura 50.54 Papilomatose oral florida.

## ***Carcinoma verrucoso cutâneo***

É o termo empregado para os demais carcinomas verrucosos que surgem na pele e que não têm aquelas localizações características descritas anteriormente. É bem mais raro. Já foi descrito em diversos locais e, também, em coto de amputação, úlceras crônicas e cicatrizes de qualquer natureza.

## ***Evolução***

Evolução para CEC agressivo pode ocorrer, sobretudo após radioterapia. O prognóstico é relativamente bom, principalmente se for diagnosticado precocemente e tratado de maneira adequada. Morte advém por destruição local.

## ***Tratamento***

É eminentemente cirúrgico e, de preferência, com controle microscópico operatório. Ressonância magnética ou tomografia computadorizada pode ajudar na avaliação da invasividade do tumor. Amputação de pênis, vulva, pododáctilos, pé ou cirurgia desfigurante podem ser medidas necessárias. O uso profilático ou não de imiquimode intrarretal ou anal pode ser eficaz no tratamento de lesões de CB-L já tratadas previamente por meio de cirurgia. O uso de metotrexato prévio à cirurgia na POF diminui a extensão desta.

## **▪ Carcinoma de células de Merkel**

### ***Conceito***

Tem como sinonímia carcinoma trabecular, carcinoma neuroendócrino e merkeloma. Inicialmente, pensou-se que tivesse origem em glândulas sudoríparas; no entanto, a microscopia eletrônica revelou a existência de grânulos neuroendócrinos e, portanto, com origem nas células

de Merkel. Acomete mais idosos e é indiferente quanto ao sexo. Biologicamente agressivo, pode ser inicialmente de difícil diagnóstico e, particularmente nos estágios tardios, é difícil tratar efetivamente.

## **Etiopatogenia**

Recentemente, foi identificado um novo poliomavírus integrado às células do próprio carcinoma de Merkel, sendo denominado polioma das células de Merkel, que é um fator ou um cofator etiológico; é encontrado em 80% desses pacientes. Há 2 casos descritos recentemente de associação de carcinoma de células de Merkel com epidermodisplasia verruciforme.

## **Clínica**

Em geral, é nódulo solitário, firme, de cor variando do eritema ao purpúrico, de tamanho médio em torno de 2,5 cm. Cerca de 10% ulceram. Localiza-se igualmente, na maioria das vezes, na cabeça ou extremidades. Infreqüentemente são múltiplos em uma mesma região ou disseminados.

## **Histopatologia**

A patologia é típica e caracteriza-se por cordões ou feixes de células tumorais na derme invadindo o subcutâneo. As células são uniformes e apresentam núcleo escasso, redondo, vesicular e citoplasma pouco definido. Em geral, os grânulos neuroendócrinos estão presentes em pequenas quantidades e a coloração pela prata não os evidencia. A confirmação do diagnóstico é feita pela microscopia eletrônica ou imuno-histoquímica; é típica a marcação para citoqueratina 20.

## **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial, tanto clínico quanto patológico, inclui linfoma, *oat cell* carcinoma, metástase de tumores indiferenciados. Em muitos casos, as hipóteses clínicas iniciais foram granuloma piogênico, carcinoma espinocelular, melanoma (inclusive amelanótico), ceratoacantoma, carcinoide metastático.

## **Tratamento**

O tratamento consiste, em caso de lesão única, em ressecção cirúrgica ampla (2,5 a 3,0 cm de margem), pois é alta a taxa de recorrência. Pode ser realizada a cirurgia micrográfica de Mohs; radioterapia é freqüentemente utilizada como terapia coadjuvante. Linfadenectomia regional é indicada, pois mais da metade dos pacientes apresenta linfonodos comprometidos. Morte por metástases ocorre em 25% dos casos.

## **▪ Neoplasias malignas dos anexos**

São neoplasias raras com aspectos clínicos pouco característicos, muitas vezes ulceradas; o diagnóstico é sempre histopatológico. De qualquer maneira, destacamos alguns dados de interesse:

■ os adenocarcinomas sebáceos (Figura 50.55) são mais benignos que os sudoríparos



Figura 50.55 Carcinoma sebáceo.

- os adenocarcinomas sebáceos localizam-se mais frequentemente na face e couro cabeludo; dentre eles, destaca-se o da glândula de Meibomio (pálpebras)
- os adenocarcinomas sudoríparos écrinos dão metástases precoces e frequentes. Quando muito indiferenciados, a sua origem écrina é dada pela imuno-histoquímica, que confirma a existência de amilofosforilase e succinodesidrogenase, enzimas específicas; a existência de grânulos PAS+ resistentes à diástase é evidência da natureza sudorípara. O porocarcinoma corresponde a cerca de 50% das malignidades écrinas
- os adenocarcinomas apócrinos localizam-se nas axilas, na vulva, nas aréolas mamárias e no conduto auditivo externo; dão metástases precocemente; quando muito indiferenciados, a sua origem apócrina é dada pela imuno-histoquímica, que confirma a existência de fosfatases ácidas,  $\beta$ -glicuronidase ou proteína da doença fibrocística da mama, que são enzimas específicas; a existência de grânulos PAS+ resistentes à diástase é evidência da natureza sudorípara.

## ► Bibliografia

### Neoplasias benignas da epiderme

Ackerman AB, Reddy VB, Soyer HP. Neoplasms with follicular differentiation. 2<sup>+</sup> ed. New York: Ardor Scrinbendi, 2001:1109.

- Becker SW, Reuter MJ. A familial pigmentary anomaly. *Arch Dermatol*. 1939 Dec;40(6):987-98.
- Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J *et al*. Dermatoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol*. 2002 Dec;138(12):1556-60.
- Chu EY, Wanat KA, Miller CJ *et al*. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1265-72.
- Cosendey FE, Martinez NS, Bernhard GA, Dias MF, Azulay DR. Becker nevus syn.drome. *An Bras Dermatol*. 2010 May-Jun;85(3):379-84.
- Cunha Filho PR, Almeida Junior HL, Cartell A. Nevo epidérmico manifestando-se como hiperkeratose do mamilo e aréola. *An Bras Dermatol*. 2006 Jul-Ago;81(4):377-9.
- Happle R, Koopman RJ. Becker nevus syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Jan 31;68(3):357-61.
- Jang EJ, Lee JY, Kim MK, Yoon TY. Warty dyskeratoma involving two adjoining follicles. *Ann Dermatol*. 2011 Feb;23(1):98-100.
- Machado A, Cintra ML. Nevos epidérmicos tratados com laser de CO<sub>2</sub>. *Med Cut Iber Lat Am*. 2000 Jul;28(4):262-5.
- Martins Filho PR, Brasileiro BF, Piva MR, Trento CL, Santos Tde S. Caso familiar de nevo branco esponjoso oral: uma rara condição hereditária. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Aug;86(4 Suppl 1):S39-41.
- Monari P, Farisoglio C, Gualdi G, Botali G, Ungari M, Calzavara-Pinton P. Multiple eruptive clear cell acanthoma. *J Dermatol Case Rep*. 2010 Nov 19;4(2):25-7.
- Schier RM, Rasty G. Vulvar seborrheic keratosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Dec;29(12):967-8.
- Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):189.e1-21; quiz 210.
- Siqueira CRS, Miot HA. Inflammation of multiple seborrheic keratoses induced by chemotherapy with gemcitabine. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul-Aug;84(4):410-3.
- Songu M, Adibelli H, Diniz G. White sponge nevus: clinical suspicion and diagnosis. *Pediatr Dermatol*. 2012 Jul-Aug;29(4):495-7.
- Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Dec;26(4):221-30.
- Tempark T, Shwayder T. Clear cell acanthoma. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Dec;37(8):831-7.
- Neoplasias benignas foliculares**
- Almeida Junior HL, Ann R, Boling M, Mendonça R. Tricoepitelioma desmoplástico. *An Bras Dermatol*. 2001 Jul-Ago;76(4):459-62.
- Blake PW, Toro JR. Update of cylindromatosis gene (CYLD) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. *Hum Mutat*. 2009 Jul;30(7):1025-36.
- Chan JLL, Tey HL. Multiple pilomatricomas: case presentation and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2010 Apr 15;16(4):2.
- Chu EY, Wanat KA, Miller CJ *et al*. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1265-72.
- Delfino M, Monfrecola G, Ayala F, Suppa F, Piccirillo A. Multiple familial pilomatricomas: a cutaneous marker for myotonic dystrophy. *Dermatologica*. 1985;170(3):128-32.
- Fuller EN, Garcia MS, Fung MA, Eisen DB. Familial facial papules. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Int J Dermatol*.

2012 Nov;51(11):1279-81.

Höpfel RM, Schir MM, Fritsch PO. Keratoacanthomas: human papillomavirus associated? *Arch Dermatol*. 1992 Apr;128(4):563-4.

Michaëlsson G, Olsson E, Westermark P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis. *Acta Derm Venereol*. 1981;61(6):497-503.

Pimentel MIF, Segura MT, Silva MR. Pilomatricoma. *An Bras Dermatol*. 1991 Jan-Fev;66(1):15-8.

Toro JR, Glenn G, Hou L *et al*. Facial papules, spontaneous pneumothorax, and renal tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan;48(1):111-4.

Valenzuela MR, Navea OD, Etchart MC. Tricoepitelioma desmoplásico. *Rev Chil Dermatol*. 1997;13(1):58.

Van den Ouweland AM, Elfferich P, Lamping R *et al*. Identification of a large rearrangement in CYLD as a cause of familial cylindromatosis. *Fam Cancer*. 2011 Mar;10(1):127-32.

Vela RAR, Polettini J, Marques MEA *et al*. Detecção e genotipagem de papilomavírus humano em lesões de ceratoacantoma solitário de pacientes imunocompetentes. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):35-40.

### **Neoplasias benignas sebáceas**

Kruse E, Rohrschneider K, Burk RO, Volcker HE. Kruse FE, Rohrschneider K, Burk RO, Völcker HE. *Arch Ophthalmol*. 1998 Oct;116(10):1379-81.

Morency R, Labelle H. Nevus sebaceus of Jadassohn: a rare oral presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Oct;64(4):460-2.

Zanini M, Wilkan C, Paschoal LHC. Organoid nevus or jadassohn's sebaceous nevus: a discussion. *Med Cut Iber Lat Am*. 2003;31(2): 121-2.

### **Neoplasias benignas das glândulas sudoríparas écrinas**

Blake PW, Toro JR. Update of cylindromatosis gene (CYLD) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. *Hum Mutat*. 2009 Jul;30(7):1025-36.

Bumgardner AC, Hsu S, Nunez-Gussman JK, Schwartz MR. Trichoepitheliomas and eccrine spiradenomas with spiradenomas/cylindroma overlap. *Int J Dermatol*. 2005 May;44(5):415-7.

Gimenez JCM, Martinez FC. Siringoma condroide: aspectos clínico-histopatológicos. *Med Cut ILA*. 1983;31:159-62.

Mahlberg MJ, McGinnis K, Draft KS. Multiple eccrine poromas in the setting of total body irradiation and immunosuppression. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2 Suppl):S46-9.

Santos OLR, Silva CM, Souto LA, Harris OM, Azulay DR, Pereira Jr. AC. Siringoma condroide: análise de quatro casos. *An Bras Dermatol*. 1992 Jul-Ago;67(4):145-50.

Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C. Perforating milia-like idiopathic calcinosis cutis and periorbital syringomas in a girl with Down syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1994 Sep;11(3):258-60.

Weedon's Skin Pathology. 3<sup>+</sup> ed. Section 7. pp. 760-762; 785-787. 2010.

### **Neoplasias benignas das glândulas apócrinas**

Briggs PL, Krapienis J. Siringocistoadenoma papilífero apócrino: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 1997 Jan-Fev;72(1):84-92.

### **Neoplasias malignas da epiderme e dos anexos**

- Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery*. 1948 Apr; 23(4):670-8.
- Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry RM, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1375-9.
- Brownstein MH, Shapiro L. Verrucous carcinoma of skin: epitelioma cuniculatum plantare. *Cancer*. 1976 Oct;38(4):1710-6.
- Christian MM, Moy RL, Wagner RF, Yen-Moore A. A correlation of alpha-smooth muscle actin and invasion in micronodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2001 May;27(5):441-5.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008 Feb 22;319(5866):1096-100.
- Grinspan D, Abulafia J. Oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma). *Int J Dermatol*. 1979 Oct;18(8):608-22.
- Halvorson CR, McClain S, Rady P, Tyring S, Gaspari AA. Merkel cell carcinoma presenting in a young patient as a forme fruste of variant epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):667-9.
- Hirota SK, Migliari DA, Sugaya NN. Carcinoma epidermoide oral em paciente jovem – relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2006;81(3):251-4.
- Jarell AD, Mully TW. Basal cell carcinoma on the ear is more likely to be of na aggressive phenotype in both men and women. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):780-4.
- Jurado I, Saez A, Luelmo J, Diaz J, Mendez I, Rey M. Pigmented squamous cell carcinoma of the skin: report of two cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 1998 Dec;20(6):578-81.
- Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Brodersen JP. Application of imiquimode by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4): 757-9.
- Knobler RM, Schneider S, Neumann RA *et al*. DNA dot-blot hybridization implicates human papillomavirus type 11-DNA in epithelioma cuniculatum. *J Med Virol*. 1989 Sep;29(1):33-7.
- Oliveira WR, Sotto MN, Festa C, Rady P, Tyring SK. Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma from a Brazilian epidermodysplasia verruciformis patient. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):889-90.
- Oro AE, Higgins KM, Hu Z, Bonifas JM, Epstein EH Jr, Scott MP. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science*. 1997 May 2;276(5313):817-21.
- Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Aug;29(2 Pt 1):143-56.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2262-9.
- Santos OLR, Costa e Siva SCM, Gurgel PJC, Maceira JMP, Sodré CT, Pereira Jr AC. Carcinoma basoescamoso pigmentado. *An Bras Dermatol*. 1994 Jan-Fev;69(1):22-6.
- Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jan;32(1):1-21; quiz 22-4.
- Telfer NR, Colver GB, Morton CA; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):35-48.
- Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2005 Jan;9(1):10-5.
- von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM *et al*. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1164-72.

Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ*. 2003 Oct 4;327(7418):794-8.

Zavos G, Karidis NP, Tsourouflis G *et al*. Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *Int J Dermatol*. 2011 Dec;50(12):1496-500.

---

\*Lauren V. Ackerman, portanto, não é o renomado dermatopatologista A. Bernard Ackerman.



## Neoplasias Melanocíticas e Dermatoscopia

Nesta seção, são estudados, como tumores benignos, os nevos melanocíticos, o nevo azul, o nevo de células fusiformes, o nevo halo e outros, e, como tumor maligno, o melanoma (e seus precursores). As outras lesões pigmentares melanocíticas foram estudadas no Capítulo 12 (efélides, lentigo, mancha mongólica e outros). Está claro que essa maneira de encarar o problema está sujeita a crítica, porém, busca-se atender ao aspecto didático neste capítulo.

Conforme visto no Capítulo 1, os melanoblastos, ao saírem da crista neural, atravessam o mesênquima para alcançarem a camada basal da epiderme e outras estruturas extracutâneas (olhos, leptomeninges e algumas mucosas), onde já são melanócitos; durante tal migração, podem ficar detidos na derme, formando lesões melanocíticas de tonalidade azulada (efeito Tyndall), como a mancha mongólica, o nevo azul, de Ota e de Ito, sendo estes dois últimos considerados hamartomas. Para alguns autores, a célula névica melanocítica tem origem diferente do melanócito; os melanoblastos originam melanócitos, que são células dendríticas, formadoras de pigmento, localizadas na epiderme, enquanto os nevoblastos dão origem aos nevócitos, que são células maiores, não dendríticas, mas também formadoras de melanina e que, posteriormente, migram para a derme. No entanto, na opinião da maioria dos autores, com base em estudos de microscopia eletrônica, essas células são idênticas e as diferenças vistas pela microscopia óptica seriam consequência de um processo adaptativo delas. Os achados de microscopia eletrônica mostram que os complexos de Golgi, as mitocôndrias e os melanossomos são idênticos, e que as ditas células névicas teriam processos citoplasmáticos pseudopódicos semelhantes, porém menores que os dendritos dos melanóticos. Embora aceitando a ideia unicista, opta-se aqui por manter o nome melanócito para a célula dendrítica e nevócito para as de outra morfologia (ver Capítulo 65, item *Nevus ou Nevo*).

### ► Nevos melanocíticos

*Francisco Burnier C. Pereira, Karin Krause, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

#### ■ Conceito

São tumores benignos de melanócitos/nevócitos. Os nevos melanocíticos mais comuns são classificados, com base na histopatologia, em juncional, intradérmico e composto. Nos juncionais, as células névicas localizam-se no nível da camada basal da epiderme; nos intradérmicos, no nível da derme; nos compostos, há os dois aspectos na mesma lesão. Como se observará ao longo do capítulo, o aspecto clínico das lesões possibilita uma boa correlação com o tipo histológico, e outras formas menos frequentes de nevos ganham um complemento que viabiliza a sua individualização.

## ▪ Epidemiologia

A maioria dos trabalhos destaca a raridade dos nevos melanocíticos em negros americanos (de origem do oeste da África), em comparação com a elevada frequência na etnia branca; neste caso, entretanto, é possível haver um problema genético, pois o mesmo não parece ocorrer em relação aos negros do leste da África e do Sudão. É interessante ressaltar que, em Uganda, a incidência de nevos melanocíticos varia de tribo para tribo. Em geral, surgem após o nascimento, com dois picos de incidência, um dos 2 aos 3 anos de idade e outro na puberdade. Após a 3<sup>a</sup> década, começa a diminuir essa incidência; não há predileção por sexo.

## ▪ Histopatologia

Do ponto de vista histopatológico, os nevos melanocíticos são divididos em três tipos: juncional, intradérmico e composto. O juncional caracteriza-se por ninhos ou tecas névicas ao nível da camada basal; o intradérmico é caracterizado pela disposição em ninhos ou cordões de células névicas em plena derme, já bem menores do que quando ainda localizadas na epiderme (Figura 51.1), sendo separadas da epiderme por verdadeira faixa colágena (faixa de Unna); o nevo composto apresentaria a associação histopatológica dos dois. Quando os nevos são cortados em série, verifica-se que não existe essa pureza de localização; entretanto, há um predomínio evidente de um sobre o outro. Na realidade, a patologia dos nevos não é estática, e sim dinâmica; esse dinamismo está relacionado com a idade, ocorrendo um verdadeiro processo evolutivo, com um “envelhecimento” das células névicas. Na infância, predominam os nevos juncionais, enquanto no adulto predominam os intradérmicos; do mesmo modo, o número de nevos diminui muito a partir da 5<sup>a</sup> década. Esses fatos demonstram que, com o aumento da idade, por um lado, ocorre a evolução de um tipo para o outro e, por outro lado, pode ocorrer a regressão espontânea.

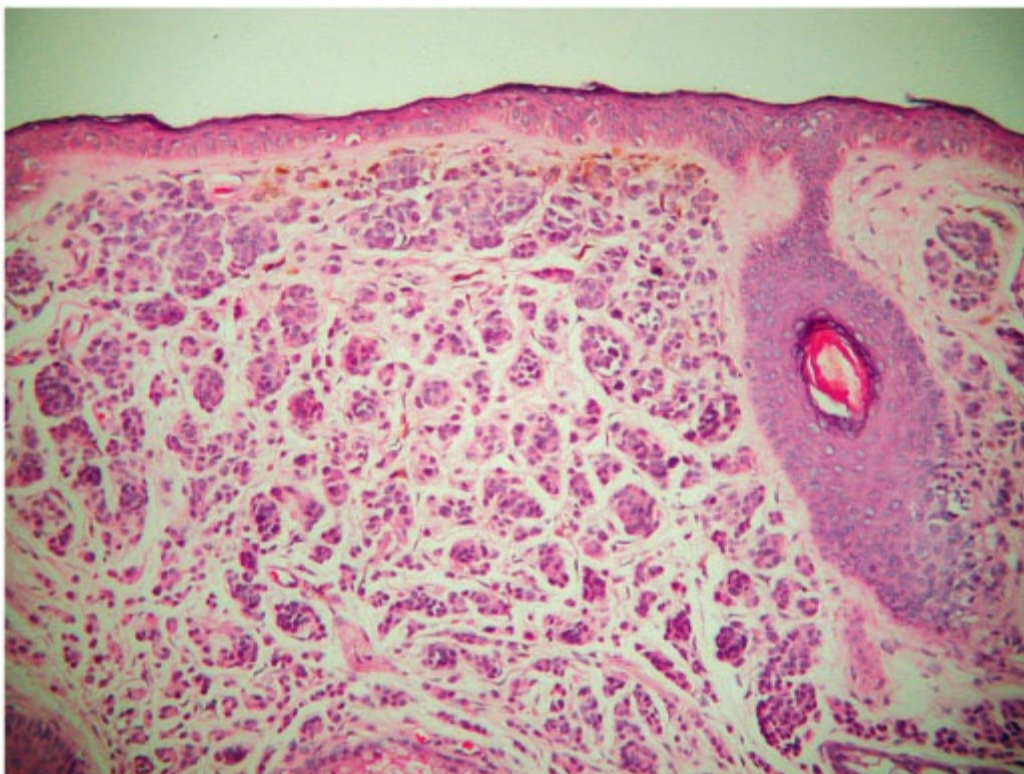


Figura 51.1 Nevo intradérmico. Epiderme sem alterações. Na derme, observam-se massas ou cordões de células névicas. Ao ganhar profundidade, as células adquirem morfologia fusiforme (neuroide).

A célula névica, inicialmente localizada na epiderme, sofre, à medida que migra para a derme, inúmeras alterações morfológicas que representam um processo involutivo-degenerativo. Existe nítida correlação entre a morfologia da célula e a sua localização; assim, na epiderme e na derme superior, o que predomina é a célula dita epitelióide, por ser cuboidal. Na derme média, as células são menores e mais arredondadas e ditas linfóides; e, na parte mais profunda, a célula tem aspecto neuroide, idêntico ao das células de Schwann, sendo acompanhada, muitas vezes, de fibrose e adipócitos.

As células névicas podem sofrer uma transformação balonizante (nevo de células baloniformes); essa vacuolização ocorre em 18% dos nevos e, até mesmo, em melanoma. Outros desvios morfológicos são a formação de células gigantes névicas resultantes da fusão de algumas células e, até mesmo, em alguns casos, de estrutura glandular.

É difícil precisar a frequência com que o melanoma surge a partir de nevos melanocíticos adquiridos, pois o que aparentemente parecia ser um nevo melanocítico poderia ser, *ab initio*, um melanoma; por outro lado, certos aspectos das lesões névicas são encontrados em 10 a 50% dos casos de melanoma; do mesmo modo que o melanoma pode surgir de nevo melanocítico congênito (NMC) (ver adiante). Há autores que acreditam que metade dos melanomas origina-se em nevos preexistentes, processo que ocorre, em geral, a partir dos nevos juncionais.

## ■ Clínica

Existe uma correlação clinicopatológica quase precisa e que se fundamenta, agora já sem tanta precisão, com o tempo de evolução. Os aspectos morfológicos são os mais variados. Inicialmente,

a lesão é uma mácula enegrecida que, à medida que vai se tornando elevada, fica cada vez mais despigmentada. As lesões evoluem para pápula ou nódulo e podem ganhar aspecto papilomatoso ou pedunculado; a cor também varia, de preto a cor da pele, passando por castanho, amarelo, azulado e marrom; varia, ainda, quanto ao tamanho, de milímetros a poucos centímetros, em geral menores de 6 mm; a quantidade varia de uma, poucas ou, mais raramente, dezenas.

Algumas peculiaridades são observadas em cada tipo de nevo. Os juncionais são planos ou minimamente elevados, porém de superfície bem lisa e sem pelos, de cor acastanhada com tendência para o negro (Figura 51.2); os nevos palmares, plantares, genitais e de mucosa costumam ser juncionais; são mais frequentes na infância ou adolescência. Os nevos intradérmicos, em geral, são da cor da pele ou discretamente acastanhados, com aspecto hemisférico, superfície às vezes anfractuosa e, muitas vezes, com alguns pelos discretos; às vezes há telangiectasias, sendo uma característica própria dos adultos. Outro aspecto morfológico exclusivo do nevo intradérmico do adulto é serem lesões pedunculadas ou polipoides, como sacos enrugados de aspecto idêntico ao dos fibromas moles (Figura 51.3). Os nevos compostos são discretamente elevados e mais pigmentados do que os intradérmicos; a superfície muitas vezes é papilomatosa (Figura 51.4). Na realidade, essas características clínicas diferenciais nem sempre condizem com o aspecto histopatológico.



Figura 51.2 Nevo juncional.



Figura 51.3 Nevo intradérmico. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)



Figura 51.4 Nevo composto.

Denomina-se *nevo melanocítico agminado*\* um agrupamento de lesões confinado a uma pequena e restrita área da pele. Os nevos podem ser do tipo comum (como os apresentados anteriormente) ou displásicos (ver adiante).

Outras variedades de nevos melanocíticos são apresentadas a seguir.

### ***Nevo melanocítico congênito***

O NMC ocorre em cerca de 1% dos recém-natos e, em geral, é maior do que os adquiridos. Pode ser classificado conforme o seu diâmetro: *pequeno* (< 1,5 cm), *médio* (1,5 a 20 cm – Figura 51.5) e *gigante* (> 20 cm – Figura 51.6). Essa divisão é importante no sentido prognóstico e terapêutico, pois a transformação para melanoma ocorre entre 5 e 20% dos *nevos gigantes* (NMCG) e em torno de 1% dos *não gigantes*. O risco de transformação é maior na infância. A lesão clínica apresenta superfície rugosa, densamente pilosa e de cor matizada, do castanho ao preto. Os NMCG podem ocupar todo um membro ou toda uma área do corpo (nevo em calção, em bota), representando também um grave problema estético; frequentemente são acompanhados de nevos melanocíticos pequenos que também podem ser sede de melanoma. Com o passar do tempo, algumas áreas podem se tornar mais elevadas e são denominadas *nódulos proliferativos*, o que causa grande confusão com uma possível transformação maligna.

Quando localizados na cabeça ou no pescoço, pode ocorrer concomitante infiltração das leptomeninges, configurando quadro de melnose neurocutânea, que pode estar associado a retardo mental e epilepsia. A transformação para melanoma primário do sistema nervoso central é frequente. Ao biopsiar áreas nodulares de lesões névicas congênicas gigantes sobre a coluna vertebral, deve-se afastar uma possível associação a mielomeningocele e espinha bífida.



Figura 51.5 Nevo melanocítico congênito.



Figura 51.6 Nevo melanocítico congênito gigante. (Cortesia do Dr. Glauco Twardowski.)

O *nevo intradérmico cerebriforme* (Figura 51.7) é uma variante do NMC que apresenta circunvoluções à semelhança do encéfalo e faz diagnóstico diferencial com *cutis vertex gyrata*.

A histopatologia do NMC varia com a idade do paciente e com o tamanho da lesão; no entanto, um dos principais achados histopatológicos são melanócitos com morfologia variada na derme profunda e, até mesmo, no tecido subcutâneo. Deve-se fazer a remoção cirúrgica dos NMCG precocemente, sempre que o tamanho da lesão o permitir. Nos casos inoperáveis, pode-se mitigar o problema estético temporariamente, por meio de dermabrasão. Alguns autores têm sugerido a curetagem neonatal dessas lesões (não é indicação médica operar os NMC não gigantes).



Figura 51.7 Nevo intradérmico cerebriforme.

## **Nevo azul**

Na maioria das vezes ocorre na pele; no entanto, ocasionalmente, pode ter localização mucosa (Capítulo 12). Há duas formas histológicas benignas: o nevo azul de Jadassohn-Tieche e o nevo azul celular.

▶ **Nevo azul de Jadassohn-Tieche.** Trata-se, em geral, de lesão única, nodular, bem circunscrita, de tonalidade azulada, de tamanho inferior a 1 cm, localizada, na maioria das vezes, no dorso das mãos ou dos pés (Figura 51.8). Na histopatologia, identifica-se acúmulo de melanócitos dérmicos, fibroblastos e melanófagos.

▶ **Nevo azul celular.** Trata-se, também,





Figura 51.8 Nevo azul.

de lesão nodular de coloração azulada, de tamanho maior que a anterior (1 a 3 cm), localizada, na maioria das vezes, na região sacrococcígea ou nas nádegas. Na histopatologia, além dos melanócitos pigmentados, observam-se, na derme, ilhas de células fusiformes com abundante citoplasma pálido, praticamente sem melanina. Pode sofrer transformação maligna, sendo,

portanto, recomendável a sua retirada.

O *nevo azul maligno* é um tumor raro que pode ser maligno *ab initio* ou ter origem em um nevo azul celular ou em um nevo de Ota. A aparência clínica da lesão é semelhante à descrição anterior, mas apresenta crescimento rápido e pode ulcerar-se. O principal diagnóstico diferencial se faz com melanoma, diferindo deste principalmente por não apresentar atividade juncional. Na verdade, é um tipo de melanoma. Seu tratamento é cirúrgico e a orientação é a mesma que a do melanoma.

### **Nevo halo (nevo de Sutton)**

Também denominado *vitiligo perinévico* ou *nevo de Sutton*, caracteriza-se pelo aparecimento de um halo hipoacrômico em torno de um nevo melanocítico (Figura 51.9); o fato parece ser resultante de uma reação imunológica do hospedeiro com destruição de melanócitos e mesmo da lesão; o soro de alguns desses doentes apresenta anticorpo anticitoplasma de melanócitos. Ocasionalmente é visto no vitiligo, podendo ser sua primeira manifestação. Eventualmente está presente no melanoma. Nos nevos, o halo costuma ser simétrico, enquanto no melanoma a tendência é de distribuição assimétrica da área de acromia, por vezes invadindo a porção central da lesão.



Figura 51.9 Nevo halo (nevo de Sutton).

### **Nevo de Meyerson**

Caracteriza-se por reação eczematosa ao redor de nevo melanocítico. É um fenômeno extremamente raro, e deve ser visto com atenção quanto à possibilidade de transformação.

### **Nevo da epidermólise bolhosa**

Acredita-se que as lesões recorrentes da epidermólise bolhosa serviriam como estímulo à

proliferação das células névicas, o que levaria a um aspecto clínico de melanoma, principalmente pela sua expansividade, de acordo com a regra do ABCD. É raríssimo e pode ocorrer com qualquer forma de epidermólise bolhosa, sobretudo a distrófica e a juncional. Com a mesma fisiopatogenia pode ocorrer após episódios de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica e associado ao líquen escleroatrófico.

## **Nevo melanocítico eruptivo**

O aparecimento súbito de numerosos nevos melanocíticos deve orientar o dermatologista no sentido de buscar alguma causa de imunossupressão como medicamentos imunossupressores, inclusive biológicos, neoplasias ou infecções como a infecção pelo HIV. Também pode ocorrer após erupções bolhosas como eritema multiforme, Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

## **Nevo em cocarde**

É um nevo juncional com círculo(s) concêntrico(s) que apresenta(m) aspecto de lesão em alvo.

## **Nevo de células fusiformes**

Alguns nevos melanocíticos, incluindo o melanoma, apresentam células fusiformes.

## **Nevo de Spitz (melanoma juvenil benigno)**

Caracteriza-se por lesão, em geral, única, tumoral, rosada, de superfície lisa, tendo a face como localização preferencial; sua incidência é maior em crianças; pode, entretanto, ocorrer eventualmente no adulto; a histopatologia revela tratar-se de um nevo composto com intensa atividade juncional e com células fusiformes e epitelioides; sugere muito, do ponto de vista histopatológico, o melanoma; trata-se, porém, de lesão benigna, inclusive com involução espontânea.

## **Nevo de Reed**

Alguns autores o consideram uma variante do nevo de Spitz clássico, sendo chamado de *nevo de células fusiformes pigmentado*, enquanto, para outros, seria uma entidade com características distintas. Caracteriza-se por lesão plana ou em forma de cúpula ligeiramente elevada, medindo de 3 a 6 mm de diâmetro. Tendem a ser bastante pigmentadas, apresentando como padrão dermatoscópico mais comum glóbulos ou estrias distribuídos simetricamente na periferia da lesão (*starburst*). Acomete, preferencialmente, adultos jovens, e a localização mais comum é nos membros inferiores. As lesões costumam ser estáveis depois de um aparecimento relativamente súbito e um período de crescimento de curta duração. Na histopatologia, os ninhos de células fusiformes são verticalmente orientados e tendem a fundir-se com os queratinócitos adjacentes em vez de formarem fendas, como ocorre no nevo de Spitz. Diferencia-se do melanoma por ser menor, simétrico e com margens delimitadas com células tumorais notavelmente uniformes lado a lado. Se estas migrarem para a derme papilar, maturam-se segundo a evolução natural dos nevos. Figuras de mitoses podem estar presentes nas duas lesões, porém mitoses atípicas são raras. Em

virtude do pigmento denso e da história de aparecimento súbito, é comum suspeitar-se o diagnóstico clínico de melanoma.

## ▪ Tratamento

Se necessária, deve-se proceder à exérese cirúrgica do nevo melanocítico com margens de 2 a 3 mm. Entretanto, faz-se necessário destacar que é preciso ter cuidado para não se cair no exagero de exéreses amplas com temor de possível transformação em melanoma. O *shaving* pode ser utilizado para os nevos intradérmicos. Para o nevo composto ou, sobretudo juncional, o *shaving* deve ser evitado pela frequência elevada da recorrência da lesão. Esta nova lesão é denominada *pseudomelanoma* ou nevo recorrente, que também ocorre após procedimentos ablativos como *laser* de CO<sub>2</sub> ou exérese incompleta da lesão.

## ▪ Síndrome do nevo displásico (síndrome *B-K mole*)

Embora não aceita por todos como entidade, a *síndrome do nevo displásico (SND)* ou atípico foi originalmente descrita em famílias nas quais vários membros apresentavam múltiplos nevos, inclusive melanoma (herança autossômica dominante). O nome B-K vem das iniciais dessas famílias. Com o tempo, verificou-se não só a ocorrência de múltiplos nevos displásicos em casos isolados, como também em pacientes com lesão solitária (3 a 5% da população branca norte-americana).

Com a intenção de facilitar o estudo do risco de melanoma, foi criado um sistema de classificação dos pacientes com nevo atípico, organizando-os em quatro classes (A, B, C, D). A classe *A* comporta os indivíduos portadores de nevo atípico, sem história familiar de melanoma. A classe *B* compreende os indivíduos com mais de um membro na família portador de nevo atípico, sem história familiar de melanoma. A classe *C* é composta pelos indivíduos com nevo atípico e melanoma sem parentes afetados. Finalmente, a classe *D* consiste em pacientes com a SND; *D1* inclui os indivíduos com um caso familiar de melanoma e *D2*, aqueles com mais de um parente com melanoma na família.

O risco para o desenvolvimento do melanoma nessas categorias aumenta de maneira crescente até perto de 100% na classe *D2*. A associação entre o melanoma familiar e a ocorrência de múltiplos melanomas primários em um mesmo paciente tem sido relatada. O melanoma mais comum nesta situação é o melanoma extensivo superficial, enquanto indivíduos com grande número de efélides são mais propensos ao lentigo maligno.

Caracteristicamente, as lesões apresentam-se em grande número (dezenas). Embora possam ocorrer em qualquer região, incidem mais no tronco; as lesões são maiores (5 a 10 mm ou mais) que os nevos melanocíticos habituais; em geral, são máculas com eventual elevação central; de bordas irregulares ou mal definidas e variação na cor (marrom, acastanhado, preto, eritematoso e áreas de despigmentação). O aparecimento ocorre, sobretudo, na infância ou adolescência (Figuras 51.10 e 51.11).



Figura 51.10 Síndrome do nevo displásico. Observe lesão com nevo halo e lesão displásica.



Figura 51.11 Síndrome do nevo displásico, com a presença de melanoma. (Cortesia do Dr. Carlos Barcaui.)

As alterações encontradas no nevo atípico são numerosas e variam também em intensidade, o que leva, eventualmente, a dificuldades em relação ao diagnóstico diferencial com melanoma. Os principais achados são hiperplasia dos cones interpilares com aumento do número de melanócitos, que podem estar vacuolizados, dando um aspecto pleomórfico, ou ninhos de melanócitos indo até a derme superior, muitas vezes alongados e paralelos à epiderme. Alguns melanócitos podem apresentar atipia nuclear caracterizada por núcleos irregulares, grandes e hiper cromáticos. Infiltrado inflamatório é esperado, assim como fibroplasia.

Todo paciente deve ser acompanhado clinicamente a cada ano e alertado para que qualquer mudança significativa na aparência das lesões deva ser motivo de nova consulta. É óbvio que membros de família com histórico de melanoma estão mais propensos ao seu aparecimento, sendo este o principal fator de risco, isoladamente. A dúvida sobre se uma lesão de nevo displásico poderia transformar-se em melanoma ou se, desde o início, já seria um melanoma permanece em aberto. O mapeamento fotográfico corporal, assim como a dermatoscopia digital, possibilita o acompanhamento seriado das lesões e pode ser de grande auxílio no acompanhamento evolutivo desses pacientes. Os autores deste capítulo posicionam-se contra o exagero de excisar todas as lesões, acreditando que devem ser excisadas apenas aquelas cujo aspecto clínico gere dúvidas ou que o exame dermatoscópico sugira alto risco de transformação. Lesões com dissociação clinicodermatoscópica também devem ser excisadas. Um intervalo de 3 meses para o acompanhamento evolutivo dermatoscópico das lesões atípicas ou pouco suspeitas é considerado seguro e suficiente para a seleção das lesões candidatas à biopsia. Ver item *Dermatoscopia*, adiante

## ■ **Tumor neuroectodérmico melanocítico da infância**

É um tipo de nevo que ocorre em crianças com menos de 1 ano de idade, e caracteriza-se por massa tumoral pigmentada, de localização preferencialmente maxilar, com invasão da cavidade oral; é muito confundido com melanoma, mas trata-se de tumor benigno, com histopatologia representada por células cuboides em disposição alveolar e células neuroblastoides.

## ■ **Melanoacantoma**

Trata-se de um tumor benigno misto (epidérmico + melanocítico); para alguns, é uma variante de ceratose seborreica. É muito raro e caracteriza-se por lesão verrucosa, medindo de 5 mm a 10 cm, de tonalidade castanha ou negra, situado, em geral, na cabeça ou no pescoço e, eventualmente, no tronco e nas extremidades.

## ■ **Lentigo maligno (melanose circunscrita pré-cancerosa de Dubreuilh)**

Em função de sua elevada transformação em verdadeiro melanoma (metade dos casos), essa doença é estudada nos melanomas; é interessante, porém, lembrar que metade dos casos

permanece como entidade à parte e que, até mesmo, pode ocorrer regressão total da lesão; regressões parciais são comuns. Trata-se de uma lesão inicialmente pequena, de crescimento lento porém progressivo, podendo atingir muitos centímetros de diâmetro; é oval, de tonalidade castanho-clara, às vezes mais escura, ou parte clara e parte escura, de superfície às vezes rugosa, tendo a face como localização preferencial; localizações raras são o tronco, as extremidades e, sobretudo, o dorso das mãos e dos pés. A histopatologia revela, na área juncional, um aumento do número de melanócitos grandes e pleomórficos; nas lesões mais antigas, é possível encontrar um aumento no número de melanócitos, já com certo grau de atipia, quando, então, já deve ser considerado melanoma *in situ*.

Quando houver suspeita de transformação para melanoma, deve-se fazer exérese cirúrgica com margem adequada de segurança. Alguns autores recomendam a cirurgia micrográfica de Mohs com tecido fixado em bloco de parafina. Outros métodos eficazes são a crioterapia e o imiquimode a 5%.

## ► Melanoma

*Francisco Burnier C. Pereira, Felipe Aguinaga e David R. Azulay*

### ■ Conceito

É tumor maligno originário dos melanócitos, em geral de local primário cutâneo, podendo, eventualmente, surgir em outras áreas (mucosas, olhos, meninges e outros); o melanoma da pele é muito mais prevalente que as formas não cutâneas. Esses tumores caracterizam-se por seu potencial metastático e consequente letalidade. Um número razoável de casos origina-se de nevo preexistente.

### ■ Epidemiologia

Ocorre em todas as raças, porém é raro em negros (nestes, a localização frequente é palmoplantar); nos caucasianos, os melanomas são tanto mais usuais quanto mais branca for a pele, mais claros os cabelos e olhos e maior a presença de efélides ou número de nevos, principalmente os atípicos; incidem com maior frequência em áreas mais próximas à região do Equador (guardadas, é claro, as noções anteriores), o que sugere uma ação etiológica solar, pelo menos na raça branca. Desse modo, sua incidência é maior na Austrália e na África do Sul. As diferenças em relação ao sexo não são relevantes quanto à incidência, havendo, antes dos 60 anos, uma distribuição mais frequente no tronco entre os homens e nos membros inferiores entre as mulheres. No sexo feminino, o prognóstico é melhor em todos os estágios do melanoma. Até agora não se sabe o motivo disso, e todas as tentativas de associar este melhor prognóstico a algum fator hormonal não obtiveram êxito. Os melanomas tendem a ocorrer depois da puberdade e são mais comuns em adultos jovens, com exceção do lentigo maligno, que surge depois da 5<sup>a</sup> década.

De acordo com as observações de Chang *et al.* (1998), a distribuição do melanoma segundo sua localização é: pele – 91,2%, olho – 5,3%, local primário ignorado – 2,2%, mucosas – 1,3%. O local primário desconhecido ou ignorado está relacionado com o melanoma metastático em que não foi possível fazer o diagnóstico do tumor primário.

Algumas vezes, manchas acrômicas podem denunciar o local da lesão inicial ou mesmo a distância; na verdade, elas representam uma reação imunológica do organismo frente a esta neoplasia.

O número de mortes em decorrência do melanoma da pele é três vezes maior que o número de mortes de todas as demais neoplasias cutâneas em conjunto. Entretanto, essa mortalidade varia entre subgrupos populacionais. Entre negros, 36% das mortes relacionadas com o câncer da pele são devidas ao melanoma, enquanto, na população branca entre 15 e 50 anos, 90% das mortes causadas por câncer da pele são devidas ao melanoma. Apesar de a mortalidade relacionada com o melanoma aumentar de acordo com a faixa etária, sua proporção em relação às outras neoplasias cutâneas cai para 44% nos indivíduos com mais de 85 anos, excetuando-se os casos de lentigo maligno. Portanto, a importância relativa do melanoma na taxa de mortalidade de uma população declina com a faixa etária, apesar de permanecer representando uma parcela significativa das mortes entre todas as raças e grupamentos etários. Nos EUA, o melanoma tem a mais alta incidência de câncer em adultos brancos entre 25 e 29 anos e, no sexo masculino, entre 35 e 39 anos; representa 3% dos tumores malignos. É a principal causa de morte em dermatologia, e sua frequência está aumentando de maneira considerável. Entre adultos jovens, é a segunda neoplasia mais frequentemente diagnosticada, estando atrás apenas dos linfomas.

Na Austrália, onde dois fatores importantes estão reunidos (pele clara e muito sol), ocorre o maior índice de melanomas do mundo (59,1/100.000 habitantes entre os homens e 42,2/100.000 entre as mulheres).

Entretanto, tem-se observado uma tendência à diminuição da incidência do melanoma em pacientes com menos de 60 anos. Isto, provavelmente, é reflexo do esforço das campanhas de prevenção iniciadas décadas atrás que geraram mudanças comportamentais e uso de fotoproteção.

No Brasil, a maior incidência ocorre em Santa Catarina, e no Rio Grande do Sul (8,2/100.000 entre os homens e 7,2/100.000 entre as mulheres), sendo o pico de ocorrência na 7<sup>a</sup> década (ver Figuras 49.2, 61.4 e 61.5).

## ■ Etiopatogenia

De etiologia ainda não completamente esclarecida, sabe-se que alguns fatores, como genética, exposição solar, fototipo, número de nevos e SND têm grande importância. Exposição solar intermitente, com queimadura, parece ser o fator mais importante entre os caucasianos, assim como bronzeamento artificial e, em menor grau, fototerapia com UVA e UVB.

A idade na qual o indivíduo inicia o hábito de se expor ao sol parece ser fundamental na



determinação da chance de se desenvolver a doença. Dessa maneira, indivíduos que se expõem ao sol desde a infância, de forma intermitente ou preferentemente com queimaduras, têm maiores chances de desenvolver melanoma na idade adulta.

É difícil precisar a frequência de transformação de lesão névica preexistente em melanoma, pois nem sempre é possível saber se a lesão inicial era ou não um melanoma desde o início; no entanto, como já mencionado, na histologia, em cerca de 20 a 70% dos melanomas, registram-se características névicas remanescentes. Quando ocorre antes da puberdade, a regra é originar-se nos nevos melanocíticos congênitos, sobretudo o gigante.

Um grupo especialmente propenso é o das famílias com SND. Estima-se que 5 a 12% dos melanomas cutâneos ocorram em indivíduos com história familiar de melanoma, os quais são denominados de melanoma familiar que, em geral, são mais precoces, menos espessos e por vezes múltiplos.

Acredita-se que a transformação maligna do melanócito ocorra por acúmulo sequencial de alterações genéticas e moleculares, algumas vezes induzidas pelo UV. Apesar de os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento do melanoma ainda não serem completamente conhecidos, diversos genes e vias de sinalização já foram identificados como locais dessas alterações.

De todas as alterações genéticas envolvidas na gênese do melanoma, as mais frequentes estão no *locus CDKN2A* e no *RAS*. O *locus CDKN2A* tem dois genes de supressão tumoral, o p16 e o p14ARF, além da proteína p53. Já a via *RAS*, talvez a mais importante, está intimamente ligada ao *BRAF*, que, por sua vez, participa na via de ativação da MAPK (proteinoquinase mitógeno-ativada). Esta é a proteinoquinase mais frequentemente mutada em neoplasias humanas, sendo detectada em até 66% dos melanomas.

Quando ocorrem mutações no *BRAF*, principalmente por uma única substituição (V600E), a proteína passa a um estado permanentemente ativado, independente da estimulação pelo RAS e, dessa maneira, induz à proliferação celular e à oncogênese, como também à perda de controle da apoptose.

A maioria (97,3%) das mutações ativadoras do *BRAF* ocorre em decorrência de uma única substituição do aminoácido ácido glutâmico (E) por valina (V) na posição 600 (*BRAF-V600E*).

Essas mutações são encontradas principalmente nos tumores avançados (lesões em fase de crescimento vertical) e na doença metastática.

O gene *CDKN2A* é um importante fator na gênese e na predisposição ao melanoma. Este gene é encontrado no cromossomo 9p21 e codifica duas proteínas supressoras de tumor: p16CDKN2A e p14CDKN2A.

Nos casos familiares, com dois ou mais parentes afetados, essas mutações podem ser encontradas em até 35% dos pacientes. Além disso, a ocorrência de mutações no gene *CDKN2A* também é

mais elevada nos pacientes com melanomas múltiplos, sincrônicos ou não.

Outro gene implicado, relacionado com a mesma via do gene *CDKN2A*, é o *CDK4* localizado no cromossomo 12q13, que codifica uma proteína que interage com o p16*CDKN2A*. Mutações neste gene são mais raras, porém são de alta penetrância.

Um interesse crescente vem sendo direcionado à atividade do gene *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor*), considerado um regulador crucial da diferenciação da linhagem melanocítica e que se encontra alterado em alguns casos de melanoma.

Outro grupo distinto de melanomas apresenta mutações no receptor tirosinoquinase (KIT). Essas mutações são mais frequentes na forma acral lentiginosa e em melanomas de mucosas.

O *PTEN* é outro elemento importante na transdução alterada do melanoma humano. Trata-se um gene de supressão tumoral, cuja expressão é perdida em até 30% de linhagens celulares de melanoma em estudos *in vitro*.

Em resumo, as mutações ocorrem na via *RAS* isoladamente, *PTEN* e *BRAF* ou *BRAF* apenas. As alterações do *BRAF* não guardam relação com a espessura tumoral, enquanto as do *PTEN* estão mais presentes em lesões avançadas.

Ainda no campo da genética, vale ressaltar o xeroderma pigmentoso, doença autossômica recessiva caracterizada por uma deficiência no mecanismo de reparação do DNA lesado pela radiação UV. As pessoas afetadas têm um risco até 2.000 vezes maior de adquirir melanoma do que a população normal. No albinismo, a deficiência de pigmento melânico aumenta a chance de desenvolvimento do melanoma.

Apesar de raro, pode haver transformação de nevo azul em melanoma; casos congênitos raros (mãe com ou sem melanoma) já foram relatados; nos casos não metastáticos, o melanoma pode advir *de novo*, de nevos melanocíticos congênitos gigantes ou de *melanose neurocutânea*, que se caracteriza por múltiplos nevos e melanose meníngea. As alterações neurológicas, em geral, começam a se manifestar nos dois primeiros anos. Em função do aumento da pressão intracraniana, pode ocorrer cefaleia, irritabilidade, letargia, vômitos recorrentes, fotofobia, convulsão, hidrocefalia, paralisia do VI e VII par. Desenvolve-se melanoma nas leptomeninges em 62% dos casos. O prognóstico é sombrio.

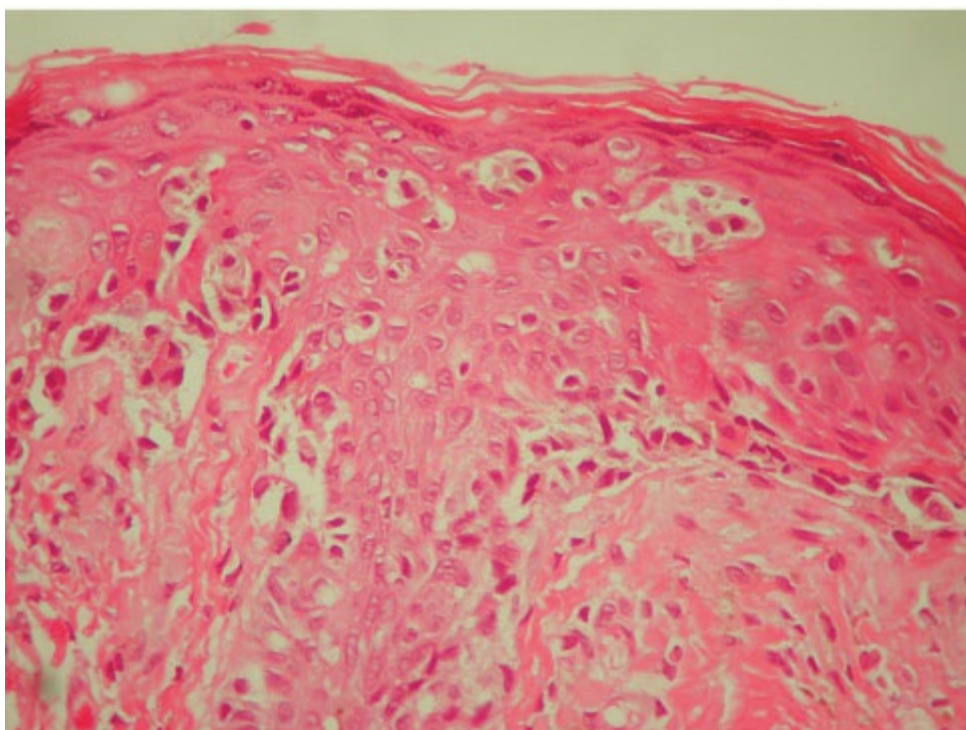
Ambos os tipos de imunidade manifestam-se nos casos iniciais de melanoma, mas vão-se tornando ausentes (anergia) à medida que o tumor evolui. A rara, porém indiscutível, regressão total espontânea de melanomas explicaria a impossibilidade de identificar a lesão primária nos casos metastáticos (melanoma de local primário desconhecido). Regressões parciais de lesões são frequentes, bem como o fenômeno de halo de regressão – ver item *Nevo halo* (nevo de Sutton), anteriormente – e mesmo vitiligo; o infiltrado de linfócitos T na derme, nos casos iniciais, são indicadores da existência de um esforço imunológico contra a agressão tumoral. A regressão não interfere no prognóstico do tumor.

O sistema imunológico também influencia a patogênese do melanoma, principalmente por meio da nevogênese e da modificação do comportamento biológico das lesões malignas. Dessa forma, imunodeficiências congênitas, adquiridas e imunossupressão em transplantados ou por quimioterapia para outras neoplasias constituem fatores facilitadores e agravantes do melanoma. Mais recentemente, a associação do melanoma com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido relatada, sendo as lesões frequentemente descritas como atípicas, múltiplas ou metastáticas. Nessa situação, torna-se razoável supor que as alterações provocadas tanto no braço celular como no humoral do sistema imunológico propiciem o surgimento de lesões neoplásicas, em decorrência da falta de um sistema de supervisão específico, mediado por linfócitos T, no controle da proliferação de clones de células malignas.

## ■ **Histopatologia**

Nem sempre é fácil fazer o diagnóstico diferencial histopatológico entre nevo e melanoma; há casos *borderline* que dificultam uma decisão. Tal fato tem sido ainda mais observado a partir do advento da dermatoscopia, tendo-se em vista que as biopsias das lesões são feitas em momentos cada vez mais precoces de sua evolução. Alguns autores têm demonstrado que o aumento da incidência do melanoma pode estar representado, em parte, por uma mudança nos critérios de diagnóstico. Eles reavaliaram casos que há 20 anos foram diagnosticados como lesões com atipia grave, e o diagnóstico foi mudado para melanoma em 15% dos casos.

No melanoma, as principais características histopatológicas são assimetria da arquitetura, margens mal definidas e perda da arquitetura névica, com variação no tamanho e na forma dos ninhos; alguns tornam-se confluentes e as células no interior dos ninhos mostram-se menos coesas. Há também migração de melanócitos atípicos para as camadas superiores da epiderme. Essas células são DOPA-positivas e apresentam abundante atividade tirosinásica. Em uma fase inicial, limitam-se à epiderme e, eventualmente, a seus anexos, a não ser nos casos metastáticos ou que tenham origem em NMC, ou no nevo azul (origem dérmica). Em uma fase posterior, ocorre perda de maturação dos melanócitos quando estes penetram na derme (ver itens *Nevos melanocíticos* e *Histopatologia*, anteriormente). As células são volumosas, com núcleos atípicos, hipercromáticos e nucléolos proeminentes (Figura 51.12). Dependendo da forma e da fase, as células são chamadas de pagetoides, pois lembram as células da doença de Paget (Capítulo 55). Um infiltrado inflamatório composto por linfócitos costuma estar presente. Na fase de crescimento vertical, as alterações citológicas são mais intensas, diminuindo inclusive a síntese do pigmento melânico que pode estar ausente (melanoma amelanótico). Nesse caso, a confirmação é feita por imuno-histoquímica.



**Figura 51.12** Melanoma. Observe as células e os ninhos de tamanhos variados na epiderme. (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

Ulceração, o índice de Breslow ou maior espessura tumoral, e o número de mitoses por milímetro quadrado são de grande importância patológica, tendo em vista sua repercussão prognóstica (American Joint Committee on Cancer, AJCC, 2009).

A ulceração, definida por interrupção microscópica da superfície epitelial acometida pelo tumor, tem sido descrita como o melhor indicador de probabilidade do envolvimento linfonodal, sendo capaz de redefinir o estágio do melanoma entre A e B e, junto ao número aumentado de mitoses, ajudar a definir os tumores finos, menores que 1 mm de espessura, como de mau prognóstico. Apesar de estar fortemente associada à espessura do tumor, a ulceração tem sido relatada como um importante fator prognóstico independente nos estudos de análise multivariável. A ulceração foi incluída no sistema de estadiamento do AJCC (2002), substituindo os níveis de invasão de Clark.

Uma das dificuldades associadas ao método de Clark é a falta de uniformidade entre patologistas na interpretação dos vários níveis, particularmente na distinção dos níveis II, III e IV. Os limites histológicos entre a derme papilar e a derme reticular são frequentemente de difícil visualização, especialmente na pele danificada pelo sol. Além disso, a espessura da derme varia de acordo com a localização anatômica: por exemplo, uma lesão de nível IV na face seria provavelmente um nível II no dorso (Quadro 51.1).

#### Quadro 51.1

#### Níveis de invasão de Clark.

Nível I	Células tumorais restritas à epiderme e aos anexos
Nível II	Extensão à derme papilar e algumas atingindo a interface com a derme reticular
Nível III	Ocupação de toda a derme papilar

Nível IV	Invasão da derme reticular
Nível V	Invasão do panículo adiposo

O índice de Breslow é, isoladamente, o fator prognóstico mais fidedigno. É medido com um micrômetro ocular do topo da camada granulosa ao ponto de maior profundidade do tumor ou em lesões ulceradas da base da úlcera. É, portanto, uma mensuração objetiva, independente da interpretação do observador, o que justifica sua maior acurácia prognóstica. No Brasil, o Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) definiu como tumores finos os menores que 0,76 mm; os intermediários, entre 0,76 e 4 mm; e os espessos, maiores que 4 mm. Esta diferença em relação a outros países, deve-se ao fato que em torno de 90% das metástases decorrentes de melanomas finos ocorrem nas lesões de espessura entre 0,76 mm e 1 mm. Desse modo, esses pacientes passaram a ser vistos com maior cuidado e como candidatos à pesquisa do linfonodo sentinela.

No melanoma *in situ*, restrito à epiderme, a sobrevida de 5 anos é de quase 100% (Figuras 51.13 e 51.14). A espessura do tumor mostra que, quanto mais espesso, pior o prognóstico; as lesões com menos de 1 mm de espessura resultam em metástase em apenas 5% dos casos.



Figura 51.13 Melanoma in situ.

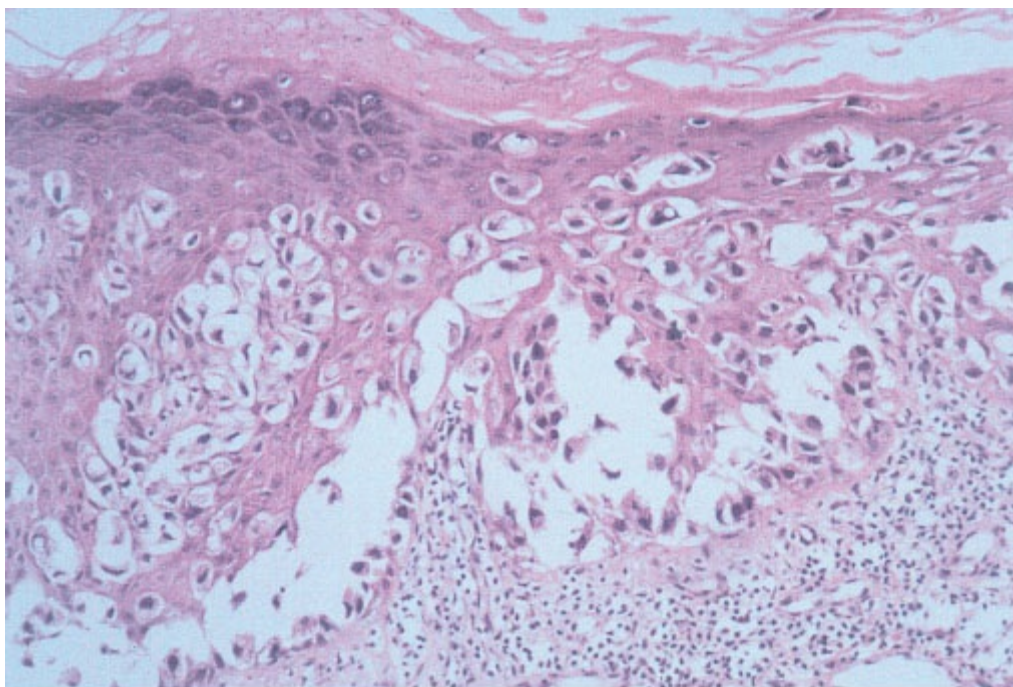


Figura 51.14 Melanoma in situ. Melanócitos atípicos, com amplo citoplasma claro, agrupados em ninhos ou isolados e confinados na epiderme. Processo inflamatório na derme.

As metástases ocorrem por via linfática, nas adjacências do tumor (microsatelitose e lesões-satélite) e nos gânglios regionais; por via sanguínea, atingem, com maior frequência, a pele, os pulmões, o fígado e o encéfalo. Há raros casos de metástase por via transplacentária.

## ■ Clínica e classificação

O melanoma pode advir de lesão preexistente ou surgir *ab initio* em pele sã. Os precursores são NMC, nevos displásicos, *nevus spilus* e proliferações melanocíticas de mucosas e extremidades ou névicas.

Modificações indicadoras de malignização são: sensação de prurido, alterações da pigmentação e do crescimento assimétrico da lesão, inflamação, ulceração e sangramento; um sinal indubitável é o derrame de pigmento além das bordas da lesão; quando ultrapassa a borda do tecido periungueal tem-se o  *sinal de Hutchinson* (Capítulo 59, itens *Melanoma do aparelho ungueal* e *Melanoníquia estriada ou melanoníquia longitudinal*).

Nos casos *ab initio*, surge uma pequena mancha hiperocrômica, com crescimento lento, porém indiscutível, às vezes apenas em superfície, entretanto, outras vezes, também em profundidade, originando-se uma pápula e, depois, um nódulo.

O estudo clínico de melanomas deve ser feito, de maneira mais precisa, de acordo com a sua forma clínica.

Antes de se classificar os melanomas, é conveniente informar que, no seu comportamento biológico, devem ser considerados dois tipos de crescimento: o horizontal, isto é, a expansão em superfície e que ocorre na maioria das lesões por um tempo que pode ser longo (até mesmo muitos anos); e o vertical, ou seja, a expansão para a profundidade; sendo esta última a mais grave. Na

fase de crescimento vertical, com exceção do melanoma nodular, os melanomas passam por um período denominado microinvasivo, quando as células tumorais ainda não apresentam capacidade de metastatização. Considerando que a célula-origem é a mesma, provavelmente ocorre participação do sistema imune do hospedeiro no processo invasivo. Mais recentemente, estudos genéticos têm questionado se estas lesões têm a mesma origem biológica.

Classicamente, o melanoma é dividido em quatro formas clínicas: *lentigo maligno*, *melanoma extensivo superficial*, *nodular* e *acral*, cujos aspectos clinicoevolutivos e patológicos estão resumidos no Quadro 51.2. Há de se considerar, ainda, os melanomas primários de mucosas, os amelanóticos, os raros de órgãos internos e os excepcionais congênitos (Figuras 51.15 a 51.20), e os seguintes aspectos:

**Quadro 51.2**

Características diferenciais básicas das várias formas clínicas de melanoma.

Forma clínica	Idade média	Sexo	Duração média	Principais localizações	Lesão	Cor	Padrão de crescimento	Histologia	Pr
Lentigo maligno	70 anos	2F/1M	5 a 20 anos	Cabeça, pescoço, dorso e mãos	Maculosa com margem irregular, grandes diâmetros	Diferentes tonalidades, castanho ao preto; hiperpigmentação frequente	Radial com vertical tardio (5%)	Pleomorfismo celular, com melanócitos bizarros lado a lado, sobretudo na região basal	Bc
Melanoma extensivo superficial	45/55 anos	Indiferente	1 a 5 anos	Dorso, em homens; membros inferiores, em mulheres	Maculopápula com margem pouco menor que 2,5 cm; comum hipopigmentação, halo irregular	Diferentes tonalidades, do castanho ao preto-acinzentado e róseo	Período longo radial, seguido tardiamente de vertical	Distribuição intradérmica difusa de grandes melanócitos atípicos que lembram as células de Paget	Mc
Melanoma nodular	45 anos	2F/1M	Meses	Dorso, cabeça e pescoço	Nódulo hemisférico ou lesão ulcerovegetante	Negra	Vertical precoce	Invasão da derme profunda e, até mesmo, da hipoderme	Ru
Melanoma acral	50/60 anos	Indiferente	1 a 10 anos	Extremidades digitais com predileção sobretudo pelo polegar ou 1º pododáctilo; peri ou subungueal e palmoplantar	Mancha negra inicial; depois, nódulo ou ulceração	Negra	Horizontal e, mais tarde, vertical	Semelhante ao do lentigo maligno, com cones alongados e hiperqueratose	Ru



Figura 51.15 A. Melanoma lentigo maligno. B. Melanoma extensivo superficial. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

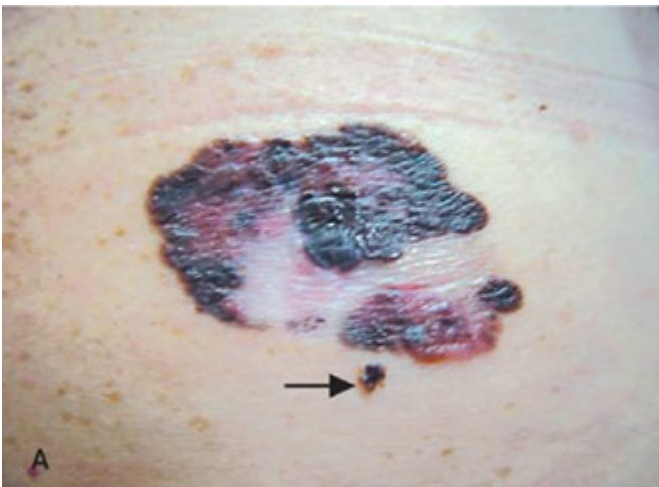


Figura 51.16 Melanoma extensivo superficial. A. Variação de cor com área de regressão e satelitose. B. Área de nodulação em paciente com síndrome do nevo displásico.



Figura 51.17 Melanoma extensivo superficial com áreas de nodulação e acromia. (Cortesia do Dr. Carlos Barcaui.)





Figura 51.18 Melanoma nodular amelanótico.

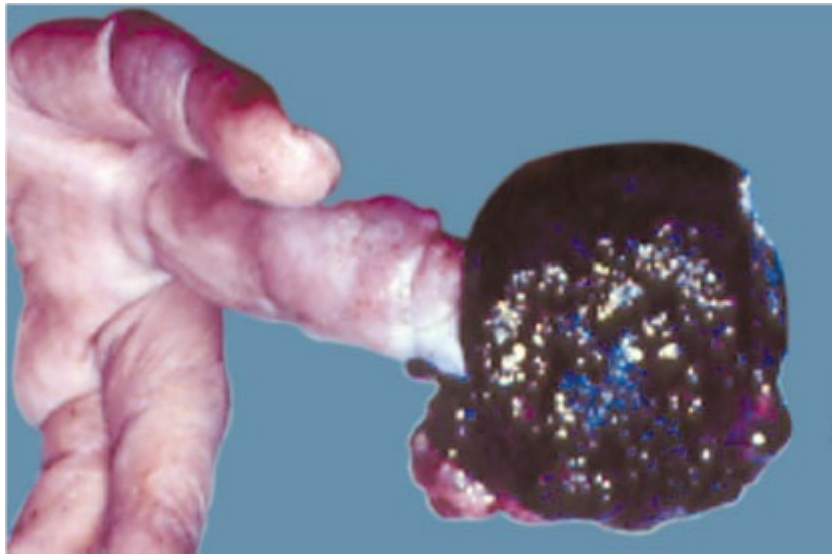


Figura 51.19 Melanoma acral.



Figura 51.20 Melanoma acral com sinal de Hutchinsonson.

- qualquer das formas clínicas, com o tempo, pode ulcerar e sangrar
- qualquer das formas clínicas pode tornar-se, parcial ou totalmente, acrômica (melanoma amelanótico).

Além da localização cutânea, podem ser locais primários de melanoma: mucosas (oral, anal, uretral, vaginal), globo ocular (íris, corpo ciliar e principalmente coroide, 5% – Figuras 51.21 e 51.22) e, eventualmente, outras regiões (bexiga, nervos periféricos, leptomeninge, pulmões, parótidas e outros).



Figura 51.22 Melanoma ocular.

Algumas particularidades em relação à localização devem



Figura 51.21 Melanoma ocular. (Cortesia do Dr. Carlos Barcaui.)

ser referidas. Em Uganda, 60% dos melanomas localizam-se nos pés e, inclusive, nas mucosas, enquanto praticamente não ocorrem na cabeça e no tronco, ou seja, exatamente o contrário do que

acontece em pacientes de fototipo claro de outras áreas do mundo; uma situação intermediária ocorre em países cujos habitantes têm pele morena (Egito e Índia). Em pacientes de fototipo claro com idade inferior a 60 anos, a localização preferencial no sexo masculino é o tronco e, nas mulheres, os membros inferiores. A partir da 6<sup>a</sup> década, a incidência de lesões do tipo lentigo maligno aumenta na cabeça e no pescoço em ambos os sexos. Mais recentemente, estudos australianos demonstraram uma significativa redução da incidência do melanoma nodular, o tipo clínico mais associado à queimadura solar e exposição intermitente.

No Brasil, alguns relatos demonstraram também maior predomínio do melanoma extensivo superficial sobre as demais formas clínicas do tumor.

Os *melanomas amelanóticos*, em geral, são mais espessos, provavelmente pela demora em se reconhecer a lesão como maligna. Acredita-se que, pelo fato de serem incapazes de produzir melanina, que é sua função básica, essas células estariam em um estágio tal de indiferenciação que teriam maior capacidade de metastatização, justificando seu comportamento mais agressivo. Outros tipos histológicos menos frequentes são os melanomas *desmoplásicos*, neurotrópicos que se caracterizam por serem localmente agressivos e com altos índices de recorrência, em torno de 25%. O nome desmoplásico deve-se ao seu aspecto morfológico disposto em células fusiformes formando feixes (fibroblastos-símile), com neurotropismo. Clinicamente, esses melanomas manifestam-se como mácula pigmentada com ou sem componente nodular ou, então, como um nódulo eritematoso despigmentado, podendo assemelhar-se a lesões cicatriciais.

As lesões metastáticas sanguíneas cutâneas são frequentemente nodulares de início e, muitas vezes, amelanóticas; o comprometimento ganglionar caracteriza-se por gânglios duros, palpáveis e aderidos; depois, há invasão dos planos subjacentes e suprajacentes, levando à ulceração; entre a lesão primária e os gânglios regionais, pode haver comprometimento de vasos linfáticos (*satelitose*). Em raros casos, ocorre uma infiltração linfática maciça da pele, com eritema e enrijecimento cutâneo simulando um quadro infeccioso, denominado *melanoma erisipelóide*. As metástases internas ocorrem por via hemática ou linfática, e podem ficar silenciosas por muito tempo ou ter sintomatologia peculiar, dependendo dos órgãos afetados; a frequência aproximada é: pulmão (18 a 36%), sistema nervoso central (12 a 20%), fígado (14 a 20%), ossos (11 a 17%), tubo gastrintestinal (1 a 7%) e pele, subcutâneo ou linfonodo (42 a 59%). Raramente pode ocorrer melanose generalizada, inclusive com melanúria, devido à metastatização generalizada. Manifestações metastáticas podem ocorrer até 18 anos após a extirpação do tumor; caracterizando a denominada *metástase tardia*. Outras vezes tem-se uma reação vitiligoide generalizada ou não, representando a resposta imunológica, não seletiva, ao tumor (Figuras 51.23 a 51.28).



Figura 51.23 Melanoma metastático. (Cortesia da Dra. Beatriz Reis.)



Figura 51.24 Melanoma metastático. (Arquivo do Ambulatório de Melanoma – IDPRDA.)



Figura 51.25 Melanoma acral. Observe metástase.

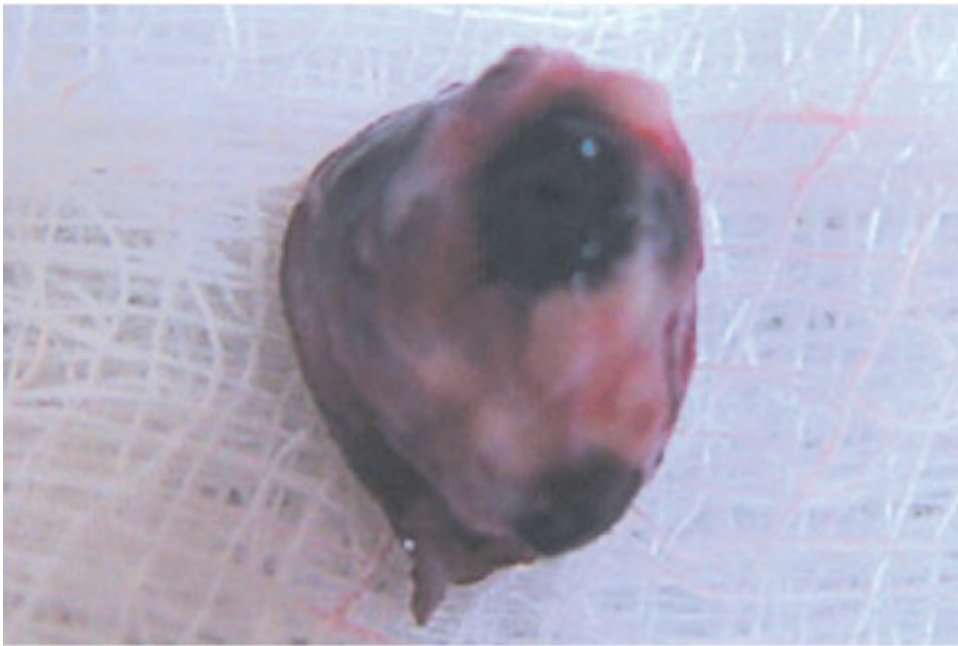


Figura 51.26 Peça cirúrgica de metástase em trânsito. (Arquivo do Ambulatório de Melanoma – IDPRDA.)



Figura 51.27 Melanoma metastático apresentando múltiplos nódulos, alguns amelanóticos após amputação do segundo pododáctilo, local primário.



Figura 51.28 Paciente da Figura 51.27 apresentando lesões vitiligoides. (Coleção IDPRDA-SCMRJ.)

## ▪ Diagnóstico

São pontos importantes: (1) aparecimento, *ab initio*, de manchas ou nódulo de crescimento rápido; (2) alterações de cor e tamanho de nevos preexistentes; (3) sintomatologia. A suspeita clínica de melanoma fundamenta-se na regra do ABCDE: *A*, assimetria; *B*, bordas irregulares e denteadas; *C*, variação da cor; *D*, diâmetro maior que 0,6 cm; *E*, evolução, ou seja, qualquer alteração que tenha ocorrido na lesão; anteriormente, *E* referia-se a elevação, aumento da espessura.

A dermatoscopia pode ser de grande valia, de preferência como complementação ao exame clínico, pois torna possível identificar, de imediato, a origem celular da lesão e, no caso de lesão melanocítica, se é benigna ou maligna, a não ser nos casos limítrofes, o que é frequente. Trata-se, portanto, de exame complementar eficaz e fácil, mas que não substitui o exame anatomopatológico (ver item *Dermatoscopia*, adiante). Nessas situações, a confirmação deve ser obtida pelo exame histopatológico e, excepcionalmente, pela imuno-histoquímica.

O exame dermatológico de rotina é fundamental nas populações de risco. Estima-se que 60% dos melanomas finos são diagnosticados em exames periódicos, sem que houvessem sido notados pelo

paciente.

A biópsia deve ser excisional, porém em lesões extensas ou situadas em locais anatómicos nobres, uma biópsia incisional é permitida; deve incluir a parte mais elevada da lesão e a mais pigmentada nas planas. As margens de ressecção da lesão suspeita devem ser de 2 a 3 mm.

O laudo diagnóstico deve basear-se, preferencialmente, nos cortes em parafina, já que, por congelamento, os melanócitos ficam muito alterados, dificultando a interpretação correta da lesão. As recomendações dos itens que devem constar do laudo histopatológico referido pelo GBM devem incluir: tipo histológico do melanoma, fase de crescimento (radial ou vertical), nível de Clark, profundidade (índice de Breslow), número de mitoses por milímetro quadrado, infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral, infiltrado inflamatório intratumoral, invasão vascular linfática e sanguínea, invasão perineural, ulceração, regressão, satelitose microscópica, e margens cirúrgicas. Devem-se observar também se a lesão é bem delimitada, se assimétrica; a presença de ninhos de tamanhos irregulares, se melanócitos ou os ninhos “sobem a epiderme”; se as células névicas estão seguindo o seu padrão de maturação, se houver um nevo melanocítico associado. Há casos em que os achados histopatológicos geram controvérsias, quando os diagnósticos podem ser diferentes, mesmo em mãos de histopatologistas experientes (nevo para uns, melanoma para outros). Uma lesão pigmentada excisada no passado e diagnosticada como benigna pode ser a explicação para a presença atual da doença.

A imuno-histoquímica é um método de extrema valia na identificação da natureza da linhagem celular da lesão e é utilizada, no caso, na identificação de tumores primários ou metastáticos pouco diferenciados, em tumores de células fusiformes, melanomas amelanóticos e no diagnóstico diferencial com linfomas, carcinomas neuroendócrinos e em certos tumores com células pagetoides (p. ex., Paget extramamário). São dois os marcadores mais utilizados: a proteína S100 e o HMB-45. Este último é específico para lesões melanocíticas, porém é negativo em melanomas desmoplásicos, enquanto a proteína S100 é positiva. Esta, por sua vez, também é positiva para células de Langerhans, nervos, células de Schwann, condrócitos, glândulas écrinas, apócrinas, bem como nos respectivos tumores. Infelizmente, esses marcadores não tornam possível diferenciar se a lesão melanocítica é maligna ou benigna.

Os pacientes com melanoma igual ou maior que 0,76 mm (espessura intermediária), ou quando a lesão estiver ulcerada, ou apresentar número de mitoses  $> 1/\text{mm}^2$  (INF- $\alpha$ ). Recentemente, tem-se utilizado a técnica de reação de transcriptase reversa associada à reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para detecção de micrometástases no linfonodo sentinela, demonstrando maior sensibilidade em relação às análises imuno-histoquímicas (S100 e HMB-45) e histopatológicas (HE). Até o presente momento, o linfonodo sentinela é considerado a principal ferramenta de estadiamento do melanoma. Entretanto, sua detecção e seu esvaziamento ganglionar não estão associados a aumento da sobrevida desses pacientes.

A avaliação dos pacientes com melanoma inclui exame completo da pele, pesquisa de linfonodos



e palpação do abdome. Os seguintes exames complementares podem ser solicitados anualmente: radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e estudo da função hepática e desidrogenase láctica (LDH). A periodicidade do acompanhamento depende do estágio da lesão. A dosagem de LDH deve ser sempre realizada, já que faz parte do estadiamento. Estudos de tomografia e cintigrafia óssea devem ser solicitados quando identificados sinais e sintomas clínicos e se os exames estiverem alterados. PET-CT, se disponível, deve ser realizada em pacientes no estágio III e no estágio IV com metástase única por exames de imagem convencionais. A taxa de detecção de metástase a distância é até 30% maior que com a tomografia convencional em pacientes no estágio III.

## ▪ Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com nevos pigmentados, carcinoma basocelular pigmentado, granuloma piogênico, ceratose seborreica, melanoacantoma, histiocitoma, melanoníquia estriada e lesão traumática circunscrita (hemorragia com transformação do pigmento hemoglobínico em hemossiderínico). Esta é comum em atletas, sobretudo maratonistas, pois, com frequência, apresentam hematoma subungueal, em especial no hálux.

## ▪ Evolução e prognóstico

Conforme visto, a evolução pode ser arrastada, como no melanoma do lentigo maligno, ou rápida, como no nodular; o prognóstico é tanto pior quanto mais demorado for o início da terapêutica, em função da precocidade de metástase. Idealmente, “ninguém deveria morrer de melanoma” (A.B. Ackerman), pois a população geral (por meio de campanhas educativas) e os médicos deveriam estar conscientes da importância desse tumor para uma pronta identificação e rápido tratamento. Se o diagnóstico e a cirurgia forem precoces, a sobrevida pode ir próximo a 100% dos casos.

Em 1998, o National Cancer Data Base dos EUA (NCDB) apresentou uma retrospectiva de 84.836 casos de melanoma, estimando-se que a sobrevida em 5 anos do melanoma cutâneo na população norte-americana seja de 96% para o estágio 0 (melanoma *in situ*), 92,5% e 74,8% para estágios I e II, 49% nos casos de metástase linfonodal (estágio III) e 17,9% para o estágio IV (metástases a distância).

Outros fatores prognósticos desfavoráveis incluem a localização na cabeça, no pescoço e no tronco, o sexo masculino e a idade superior a 60 anos, a intensidade da infiltração linfocitária, o tipo histológico, a regressão tumoral, o índice mitótico, a microsatelitose, o tipo celular predominante, os marcadores imuno-histoquímicos e a citomorfometria nucleolar.

Em termos de prognóstico, é fundamental estabelecer o estadiamento de acordo com a fase da doença. Um sistema de estadiamento padronizado e uniforme é um requisito fundamental para que dados de diferentes populações possam ser comparados. Segue-se o prognóstico de sobrevida em função da espessura e da presença de metástase.

O estadiamento e a sobrevida estão dispostos nos Quadros 51.3 e 51.4.

**Quadro 51.3**

Estadiamento do tumor primário e sobrevida em 10 anos.

Tumor	Espessura	Ulceração	Sobrevida em 10 anos
T0	<i>In situ</i>	–	–
T1	≤ 1,0 mm	a: ausência de ulceração e nível II/III b: com ulceração ou nível IV/V	92% 69%
T2	1,01 a 2,0 mm	a: ausência de ulceração b: com ulceração	78% 63%
T3	2,01 a 4,0 mm	a: ausência de ulceração b: com ulceração	59,5% 53%
T4	> 4,0 mm	a: ausência de ulceração b: com ulceração	54,5% 35,5%

**Quadro 51.4**

Estágio e sobrevida do melanoma cutâneo.

Localização	Estágio	Sobrevida aproximada em 5 anos
Pele	Ia (T1a)	95%
	Ib (T1b, T2a)	90%
	IIa (T2b)	78%
	IIb (T2a)	65%
Linfonodos (estadiamento microscópico)	III	–
	IIIa (micrometástase)	65%
	IIIb (micrometástase ou tumor primário ulcerado)	50%
	IIIc	25%
Metástase a distância	IV	–
	IVa (pele e linfonodo distantes)	18,8%
	IVb (pulmão)	6,7%
	IVc (outras vísceras, LDH)	9,5%

A gravidez não exerce efeito desfavorável em relação ao prognóstico. No entanto, existe a recomendação de evitá-la por pelo menos 2 anos após a excisão de lesões com espessura maior de 1,5 mm, pelo alto risco de desenvolvimento de metástases ocultas, e por pelo menos 5 anos após metástase linfonodal.

## ■ Tratamento

Toda a abordagem terapêutica do melanoma cutâneo baseia-se em seu estadiamento. O tratamento da lesão primária consiste na ampliação das margens cirúrgicas da biópsia excisional prévia. A extensão dessa ampliação é determinada pela espessura do tumor (Quadro 51.5).

**Quadro 51.5**

Margens recomendadas para excisão do melanoma.

Espessura da lesão (mm)	Margens recomendadas
<i>In situ</i>	0,5 a 1 cm
< 1,0 mm	1,0 cm
> 1,0 mm e < 2,0 mm	1,0 a 2,0 cm
≥ 2,0 mm	2,0 cm

A pesquisa do linfonodo sentinela é uma importante ferramenta para o estadiamento do melanoma, porém, até o momento, não há comprovação consistente de que ela ocasione um aumento da sobrevida desses pacientes. A linfadectomia terapêutica é benéfica e deve ser realizada quando houver acometimento ganglionar clínica ou histologicamente detectável. Pacientes com melanomas em estágio clínico III (com metástases em trânsito) podem se beneficiar da perfusão isolada de membros com quimioterapia e hipertermia. Em pacientes com linfonodo sentinela positivo ou Breslow > 0,4 mm, o IFN- $\alpha$  2a em altas doses está indicado. A relação custo-benefício desta última medicação não é unanimemente reconhecida como valiosa.

A quimioterapia tem-se tornado progressivamente melhor, com novos métodos; a infusão linfática com quimioterápicos tem sido advogada por alguns. Entre os quimioterápicos mais ativos, destacam-se: DTIC (um derivado imidazol-carboxamida), pirocarbacin, vincristina, ciclofosfamida e BCNU (nitroureia); a metodologia pode ser simples ou mista. O uso de imiquimode a 5% no tratamento do lentigo maligno é de comprovada eficácia, por cerca de 10 a 12 semanas, 5 vezes/semana. A radioterapia caiu em desuso, porém ainda é usada em doses elevadas nos casos especiais em alguns serviços e, sobretudo, antes da cirurgia. A imunoterapia (BCG, *Corynebacterium parvum*, fator de transferência, interleucinas) é promissora. A associação de imunoterapia e quimioterapia tem indicação em alguns casos de metástases. Mesmo ainda em fase de experimentação, diversas vacinas têm sido empregadas, sobretudo a que utiliza linfócitos do próprio paciente.

Até recentemente, as opções de tratamento para melanomas metastáticos (estágio IV) eram limitadas e pouco eficazes, e incluíam a dacarbazina e a IL-2 em altas doses. Além de muitos efeitos colaterais, as taxas de resposta a essas medicações é baixa e a média de sobrevida é de apenas 6 a 9 meses.

Atualmente, duas novas medicações já aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o ipilimumabe e o vemurafenib, mostraram-se capazes de prolongar a sobrevida desses pacientes em até 15 meses, tornando-se opções promissoras.

O *ipilimumabe* é um anticorpo humano monoclonal, que atua por meio da inibição do CTLA-4, um receptor com papel inibidor do sistema imune. Desse modo, estimula a resposta imune mediada por linfócitos T, que atua contra as células neoplásicas. Como se trata de uma terapia que depende do sistema imune do paciente, o tempo para o início da resposta e sua duração tem grande variação individual. Além disso, a avaliação da resposta pode ser difícil, já que inicialmente os tumores podem apresentar um aumento de volume em função do infiltrado

inflamatório. Um novo anticorpo anti-CTLA-4, o tremelimumabe, está atualmente em estudo.

O *vemurafenib* é um inibidor do BRAF V600E, utilizado na dose de 960 mg VO 2 vezes/dia, e está indicado no tratamento do melanoma metastático ou do melanoma irresssecável, nos pacientes portadores dessa mutação. Até 90% dos pacientes apresentam regressão tumoral e a sobrevida em 6 a 12 meses está aumentada em comparação à dacarbazina. Além disso, o risco de morte reduz-se em 30% nos pacientes tratados com esta medicação. No entanto, a duração da resposta é de apenas 6 meses em média, após os quais observa-se grande aumento na resistência, por mecanismos ainda não completamente compreendidos. Dentre os efeitos colaterais principais, que ocorrem em mais de 30% dos casos, estão: dermatites (algumas graves e, também de maneira intensa, outras entidades como dermatite seborreica ceratósica na face, ceratose folicular, sensibilidade aumentada na região palmoplantar acompanhada de ceratose local e milia/cistos em grande número), fotossensibilidade, artralguas, prurido, náuseas e ceratoacantomas. Carcinoma espinocelular ocorre em cerca de 20% dos pacientes em 2 meses. Alongamento do espaço QT, alterações oftalmológicas e mesmo melanoma primário também já foram descritos. A pesquisa da mutação BRAF pode ser feita em cortes de parafina desde que o formol empregado na conservação do fragmento seja tamponado. Um novo inibidor do BRAF, o dabrafenibe, está sendo submetido a ensaios clínicos.

Esta abordagem terapêutica seletiva e direcionada às mutações oncogênicas torna possível que apenas as células tumorais e não as células normais sejam afetadas, e parece ser o futuro, e uma esperança, no tratamento do melanoma assim como em numerosas outras neoplasias; é a denominada terapia personalizada ou individualizada.

## ► **Dermatoscopia\***

*Carlos Barcaui*

A *dermatoscopia* (microscopia de superfície *in vivo*, microscopia de epiluminescência, dermoscopia) é um método não invasivo auxiliar no exame clínico que possibilita ao médico avaliar lesões pigmentadas da pele e definir se são de natureza melanocítica ou não. As lesões melanocíticas podem ainda ser avaliadas como benignas, suspeitas ou altamente suspeitas, promovendo maior confiança na decisão pelo acompanhamento clínico ou pela retirada cirúrgica.

A dermatoscopia se desenvolveu muito e tem sido aplicada também em diversas situações clínicas em lesões não melanocíticas, favorecendo um diagnóstico mais específico. O dermatoscópio é um instrumento de trabalho imprescindível para o dermatologista atual.

### ■ **Equipamento**

Diversos são os equipamentos que podem ser empregados. Em geral, o dermatoscópio manual, que oferece aumento de 10×, é o mais amplamente utilizado. Ele pode ser de luz polarizada e/ou não polarizada. As principais diferenças entre esses dois tipos de equipamentos estão

demonstradas no Quadro 51.6.

## O videodermatoscóp

**Quadro 51.6**

Diferenças entre dermatoscópios com luz polarizada e não polarizada.

Características	Polarizada	Não polarizada
Portabilidade	Muito boa	Média
Uso de líquido para interface (óleo mineral, álcool gel ou gel de ultrassom)	Pode ou não ser utilizado	Requer necessariamente
Cores	Mais nítidas	Menos nítidas
Observação de estruturas superficiais (p. ex., pseudocistos, pseudocomedões, véu cinza-azulado)	Ruim	Excelente
Observação de estruturas profundas	Excelente	Bom
Observação de estrias brancas brilhosas (crisálides)	Excelente	Não

io pode oferecer aumentos de até 40×, entretanto, sua resolução é, em geral, inferior àquela do dermatoscópio manual. Sua principal vantagem é viabilizar a observação simultânea por vários examinadores, o que é particularmente interessante em ambientes acadêmicos. Outra opção mais sofisticada são os videodermatoscópios digitais acoplados a computadores com *softwares* de análise de imagens, que promovem o armazenamento de dados com a possibilidade de comparação ou monitoramento das lesões a intervalos regulares, com grande precisão. Atualmente, existem diversos *softwares* disponíveis no mercado que podem auxiliar tanto na comparação de imagens clínicas como dermatoscópicas. Porém, nenhum desses programas ainda é capaz de distinguir as lesões pigmentadas melanocíticas das não melanocíticas, o que torna o conhecimento do examinador fatores determinantes na acurácia do exame de mapeamento corporal total.

Diferentemente de uma simples lupa, o dermatoscópio evidencia estruturas não visíveis ao olho nu, que se correlacionam com os achados histopatológicos da lesão examinada, daí o termo microscopia de superfície. O reconhecimento dessas estruturas e de sua representatividade histopatológica é condição *sine qua non* para interpretação do exame (Quadro 51.7).

**Quadro 51.7**

Critérios dermatoscópicos e sua correlação histopatológica.

Critérios	Aspecto dermatoscópico	Correlação histopatológica
Rede pigmentada	A pele normal, principalmente nas pessoas morenas, pode ter o aspecto de uma tênue rede pigmentada. A rede pigmentada propriamente dita, descrita nas lesões melanocíticas, nada mais é do que a exacerbação de um fenômeno normal. Constitui a principal característica das lesões melanocíticas. Apesar disso, sua ausência não exclui lesão melanocítica. Pode ser classificada como típica ou atípica. Também pode ser observada em algumas lesões não melanocíticas, como dermatofibroma, mamilo acessório e ceratoses seborreicas	É formada pela presença de pigmento na camada basal da epiderme, seja nos melanócitos ou nos queratinócitos basais. As cristas epidérmicas, observadas verticalmente, produzem áreas de pigmentação densa, enquanto as áreas sobre as papilas têm relativamente menor quantidade de pigmento, formando os “furos” da rede, como os favos ou alvéolos de uma colmeia. Portanto, sua aparência é

		determinada pelo tamanho e pela configuração das cristas interpapilares
Pontos e glóbulos	São estruturas ovais, arredondadas ou anguladas, de tamanho variável e de coloração preta, marrom ou azul-acinzentada. De acordo com seu formato e distribuição pela lesão, podem ser classificados em regulares ou irregulares. São encontrados em lesões pigmentadas melanocíticas benignas e no melanoma. Nos nevos melanocíticos, são regulares em tamanho e distribuição e, geralmente, são mais encontrados no centro da lesão. O contrário ocorre nos nevos de Clark e no melanoma. Em alguns nevos de Clark e no nevo de Spitz podem ser encontrados múltiplos glóbulos pigmentados periféricos em várias camadas ou níveis	Representam agregados de melanócitos pigmentados, melanófagos ou melanina livre na camada córnea, epiderme, junção dermoepidérmica ou derme papilar
Estrias radiadas	São estruturas lineares, de espessura variável, de coloração marrom-enebecida, que não apresentam relação com a rede pigmentada. Podem estar distribuídas de forma regular ou irregular em toda lesão, mas geralmente são mais aparentes quando situadas na periferia. São exclusivas das lesões melanocíticas benignas ou malignas. No melanoma, geralmente, estão distribuídas de maneira irregular e apresentam projeções nodulares na periferia, os chamados pseudópodos. No nevo de Reed estão distribuídas por toda lesão com um arranjo radial, o que caracteriza o padrão global de “explosão de estrelas”	Representam ninhos de melanócitos junctionais que, agregados, assumem uma conformação linear-tubular em relação à superfície da pele
Pseudópodos	São projeções nodulares encontradas nas margens da lesão, diretamente conectadas ao corpo tumoral ou à rede pigmentada. Não podem ser vistos distribuídos regular ou simetricamente ao redor da lesão. Quando conectados diretamente ao corpo tumoral, formam um ângulo agudo com as margens tumorais ou nascem de extensões lineares ou curvilíneas. Quando conectados à rede pigmentar, a espessura da terminação bulbar tem de ser maior do que a espessura de qualquer parte da rede pigmentar circunjacente e, pelo menos, o dobro da espessura da projeção da rede com a qual ela está conectada	Histopatologicamente têm a mesma representação que as estrias
Áreas amorfas (sem estrutura ou rede-negativas)	Áreas sombreadas de coloração variável, marrom, cinza ou preta, nas quais não é possível o reconhecimento de nenhum outro critério dermatoscópico. Podem ser classificadas em localizadas regulares, localizadas irregulares, difusas regulares ou difusas irregulares. Quando regulares, sugerem lesão benigna; quando irregulares, sugerem malignidade	Histopatologicamente, são resultantes da ocupação da epiderme ou derme papilar pelo pigmento melânico
Área azul homogênea	Área amorfa homogênea bem delimitada, de coloração azul-acinzentada, na qual não são observados outros elementos estruturais como rede, glóbulos/pontos ou estrias. É a principal característica dermatoscópica do nevo azul, porém também pode ser vista em hemangiomas, carcinomas basocelulares e metástases intradérmicas de melanoma	Histopatologicamente, são resultantes da ocupação da derme reticular pelo pigmento melânico ou hemoglobina reduzida
Hipopigmentação	Área hipopigmentada difusa ou localizada vista em uma lesão pigmentada. Pode ser focal ou multifocal. Sua significação diagnóstica é limitada. Pode ser vista em nevos melanocíticos, nevos de Clark e melanomas	Representa área epidérmica e/ou dérmica com menor quantidade de melanina
Véu cinza-azulado	Pigmentação opaca difusa, com aspecto de “fundo de garrafa”, de cor azul-acinzentada ou azul-esbranquiçada, associada a alterações da rede pigmentar, pontos/glóbulos e/ou estrias. É uma estrutura exclusivamente observada no melanoma e nos nevos de Spitz/Reed	Histopatologicamente, representa acantose epidérmica com ortoceratose compacta e hipergranulose focal, geralmente sobre uma área rica em pigmento melânico, como ninhos confluentes de melanócitos na derme papilar

Áreas brancas cicatriciais	São áreas delimitadas de coloração branca encontradas mais frequentemente no melanoma, mas que também podem ocorrer em lesões melanocíticas benignas	Correspondem, histopatologicamente, à fibrose encontrada no fenômeno de regressão das lesões melanocíticas
Múltiplos pontos cinza-azulados	Área difusa pequena ou salpicada de coloração azul-acinzentada ou cinza, encontrada mais frequentemente no melanoma. Podem ser observados também em ceratoses liquenoides benignas e doenças inflamatórias caracterizadas pela liquefação da camada basal da epiderme	Representam, histopatologicamente, melanófagos na derme papilar, encontrados no fenômeno de regressão das lesões melanocíticas
Pseudocistos	Estruturas arredondadas ou ovais de coloração branco-amarelada, com superfície lisa e brilhante e tamanho variável	Representam acúmulos de queratina intraepidérmica vistos principalmente nas ceratoses seborreicas do tipo acantótico. Eventualmente também podem estar presentes em alguns nevos papilomatosos (nevo de Unna) e raramente nos melanomas
Pseudocomedões ou pseudoaberturas foliculares	Estruturas arredondadas, ovais ou de formato irregular (criptas) de coloração marrom-amarelada ou marrom-enebecida. Por vezes, podem estar entremeadas por fendas confluentes e ramificadas denominadas fissuras. Em função da melanina e das bactérias, assumem uma coloração acastanhada. São encontrados nas ceratoses seborreicas e nos nevos intradérmicos papilomatosos	Representam as rolhas córneas situadas nas aberturas foliculares dilatadas
Estruturas papilares exofíticas	Estruturas de formato globoso, geralmente circundadas por pseudocomedões irregulares ou criptas irregulares	Correspondem às projeções digitiformes, que refletem a papilomatose e a acantose vistas nas ceratoses seborreicas e nos nevos intradérmicos papilomatosos. Raramente são observadas no melanoma
Lagos vermelhos	Áreas arredondadas ou ovais, bem delimitadas de coloração vermelha, vermelho-azulada ou vermelho-enebecida. Podem assumir uma tonalidade mais enegrecida de acordo com a trombose no interior do vaso. Variantes dessas estruturas podem ser vistas em hematomas subungueais e subcórneos	Correspondem às dilatações vasculares vistas na derme superior em hemangiomas e angioceratomas
Estruturas vasculares	Vasos “em vírgula” são vistos principalmente em nevos melanocíticos, especialmente em nevos intradérmicos; raramente em melanomas Vasos “em coroa” são vistos exclusivamente na hiperplasia sebácea Vasos arboriformes são frequentemente vistos em carcinomas basocelulares e raramente em nevos melanocíticos, melanomas e ceratoses seborreicas. Vasos “em grampo” geralmente são vistos em melanomas e ceratoses seborreicas, eventualmente em carcinomas basocelulares, ceratoacantomas e nevos melanocíticos. Vasos puntiformes são vistos de maneira relativamente comum em todos os tumores melanocíticos, eventualmente em ceratoses seborreicas e raramente em carcinomas basocelulares. Vasos lineares irregulares são relativamente comuns no melanoma, especialmente nos que apresentam Breslow > 0,75 mm. Raramente são vistos em nevos melanocíticos. Vasos dentro das estruturas de regressão são vistos frequentemente de permeio às áreas brancas cicatriciais	Representam as estruturas vasculares encontradas em diversas lesões
Ninhos ovoides	Estruturas nodulares, bem delimitadas, de coloração marrom-acinzentada ou cinza-enebecida, de tamanho variável, que tendem a crescer em direção à pele normal formando estruturas semelhantes ao formato dos dedos da mão ou da folha do bordo ( <i>mapple leaf</i> ), as chamadas estruturas em folha. São caracteristicamente encontradas na periferia de carcinomas basocelulares	Correspondem às massas de células basaloides na derme papilar
Placa branca	Área bem delimitada, de formato oval, arredondado ou irregular, de	Ocorre devido a uma diminuição da

central	coloração esbranquiçada, situada no centro de uma lesão pigmentada acastanhada. Eventualmente pontos/glóbulos acastanhados podem ser vistos na sua parte central	pigmentação melânica na parte central dos dermatofibromas, sendo um achado exclusivo desse tipo de tumor
Estrias brancas brilhosas ou crisálidas	Estruturas brancas brilhosas dispostas de maneira entremeada e perpendiculares entre si, que só podem ser observadas com a luz polarizada. Podem estar presentes em melanoma, carcinomas basocelulares, dermatofibroma e outros tumores. Quando observadas em uma lesão melanocítica, sugerem melanoma	Representam feixes de colágenos birrefringentes observados apenas com a luz polarizada

## ■ Abordagem em duas etapas

O exame dermatoscópico, principalmente para os iniciantes, deve ser feito dentro de uma sequência, a chamada *abordagem em duas etapas*, cujo primeiro passo é diferenciar as lesões melanocíticas das não melanocíticas. O segundo passo, caso se trate de uma lesão melanocítica, é classificá-la em benigna, suspeita ou altamente suspeita, pela aplicação de um dos métodos analíticos, como a análise de padrões, a regra do ABCD, o método de Menzies ou a regra dos sete pontos (Figura 51.29).

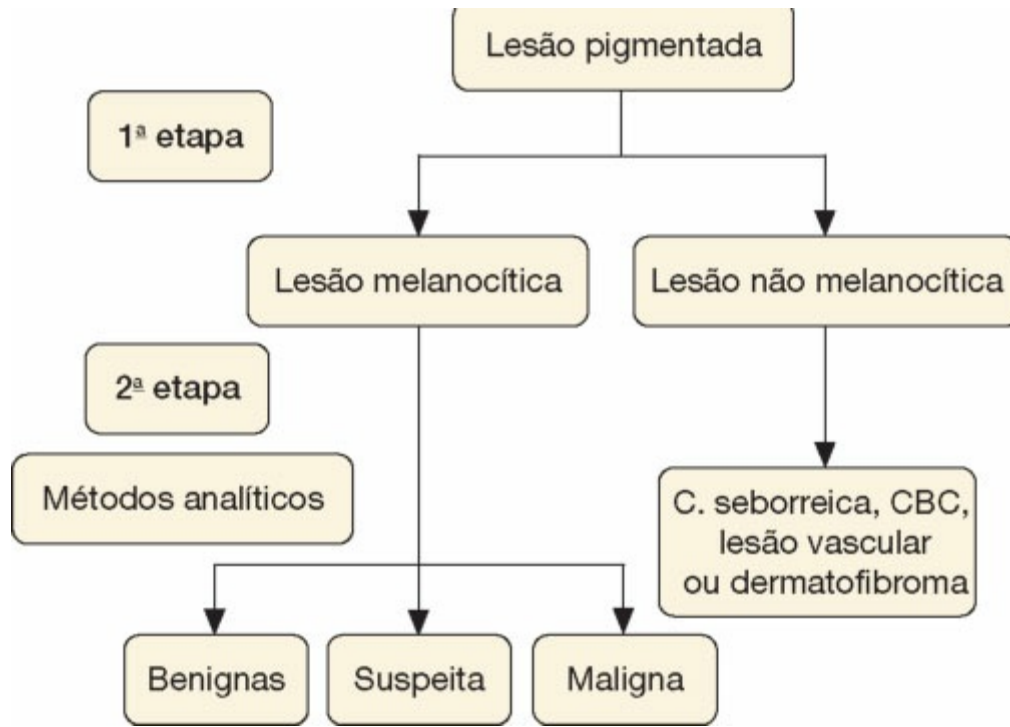


Figura 51.29 Abordagem dermatoscópica em duas etapas das lesões pigmentadas.

## ■ Critérios dermatoscópicos para classificação das lesões pigmentadas

Para uma lesão pigmentada ser considerada melanocítica, deve apresentar pelo menos um dos seguintes critérios dermatoscópicos: rede pigmentada (Figura 51.30), estrias radiadas (Figura 51.31), glóbulos agregados (Figura 51.32), padrão paralelo (região palmoplantar) (Figura 51.33) ou áreas azuis homogêneas (nevo azul) (Figura 51.34). Exceções a essa regra, por também apresentarem rede pigmentada e não serem melanocíticas, são: dermatofibroma, mamilo acessório e alguns tipo de ceratoses seborreicas planas.



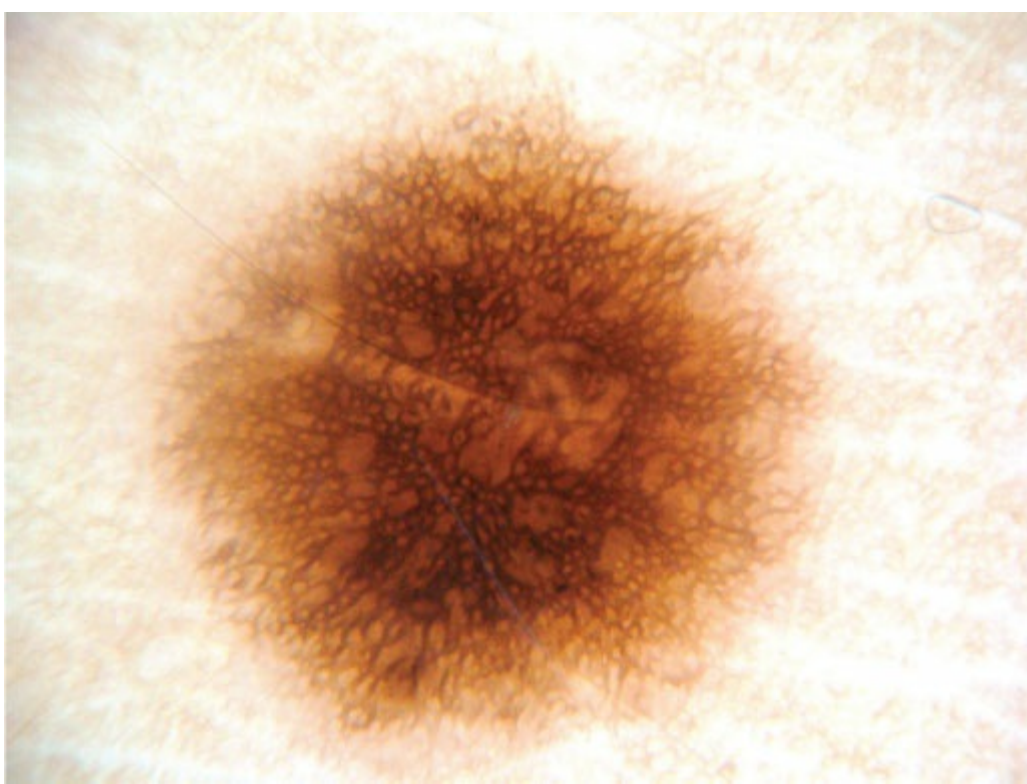


Figura 51.30 Lesão simétrica, com duas cores (marrom-claro e escuro) exibindo rede pigmentada regular. Nevo melanocítico juncional.

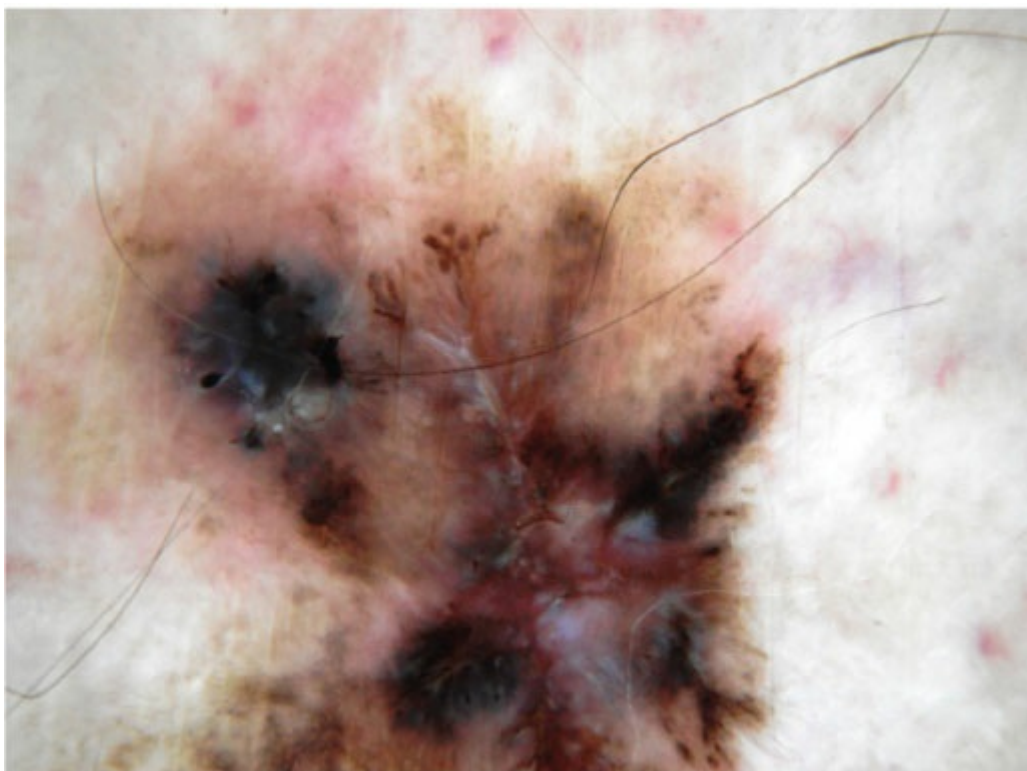


Figura 51.31 Lesão assimétrica, multicolorida, na qual são observados áreas amorfas, véu cinza azulado e estrias periféricas (pseudópodos que indicam o crescimento radial da lesão). Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,85 mm.

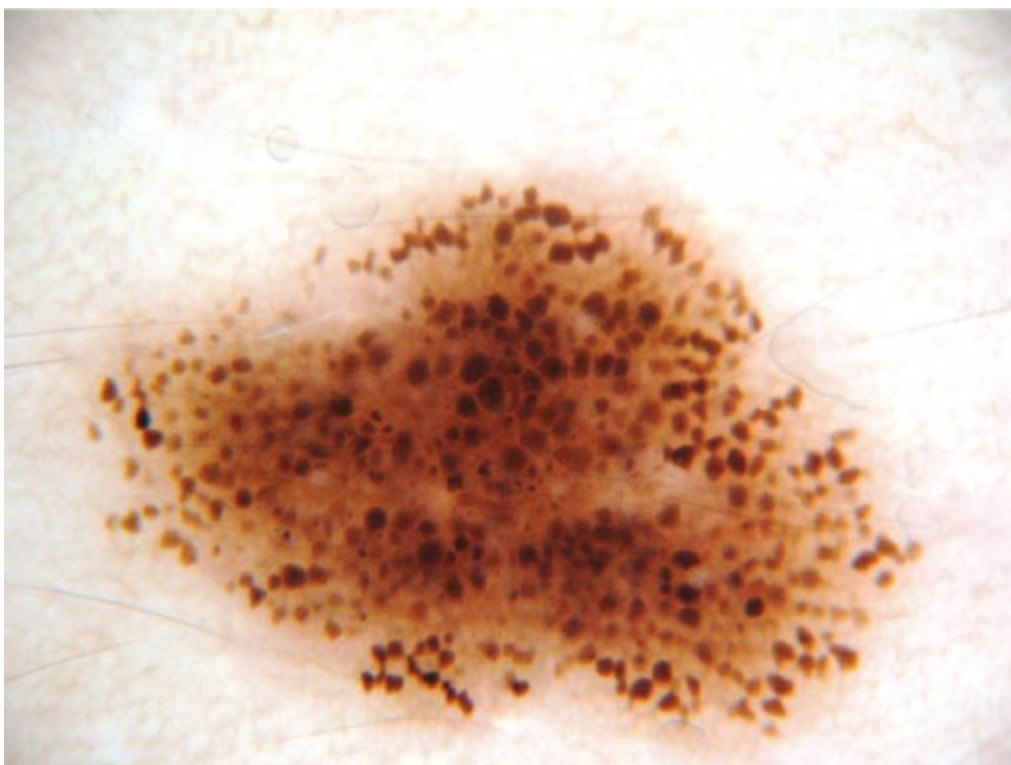


Figura 51.32 Padrão global globular. Notam-se glóbulos ovalados agrupados em toda lesão, com diâmetro maior no centro e menor na periferia, o que indica benignidade. Nevo melanocítico composto.

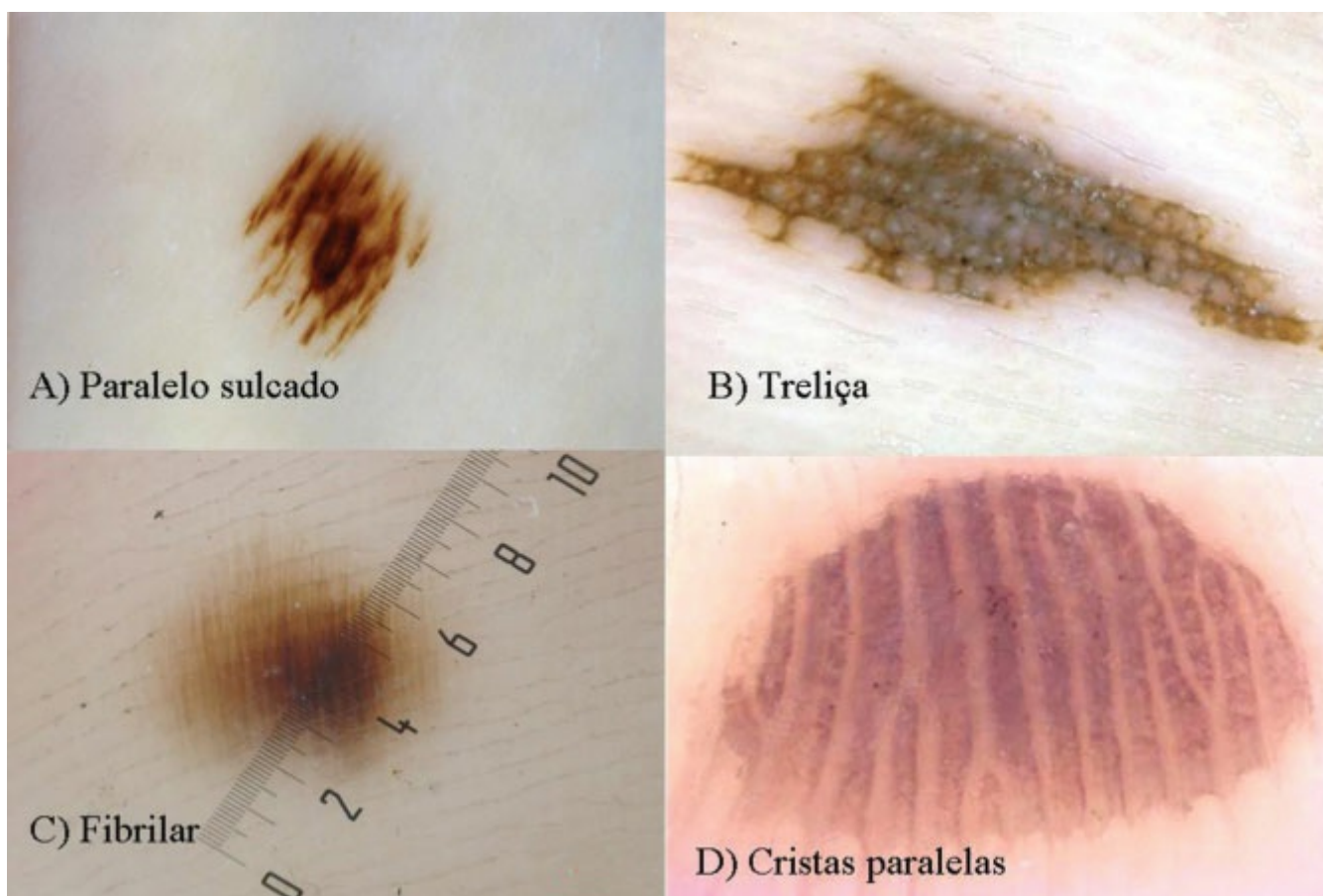


Figura 51.33 Padrões de rede pigmentada mais frequentes na região palmoplantar. O único sugestivo de malignidade é o em cristas paralelas.

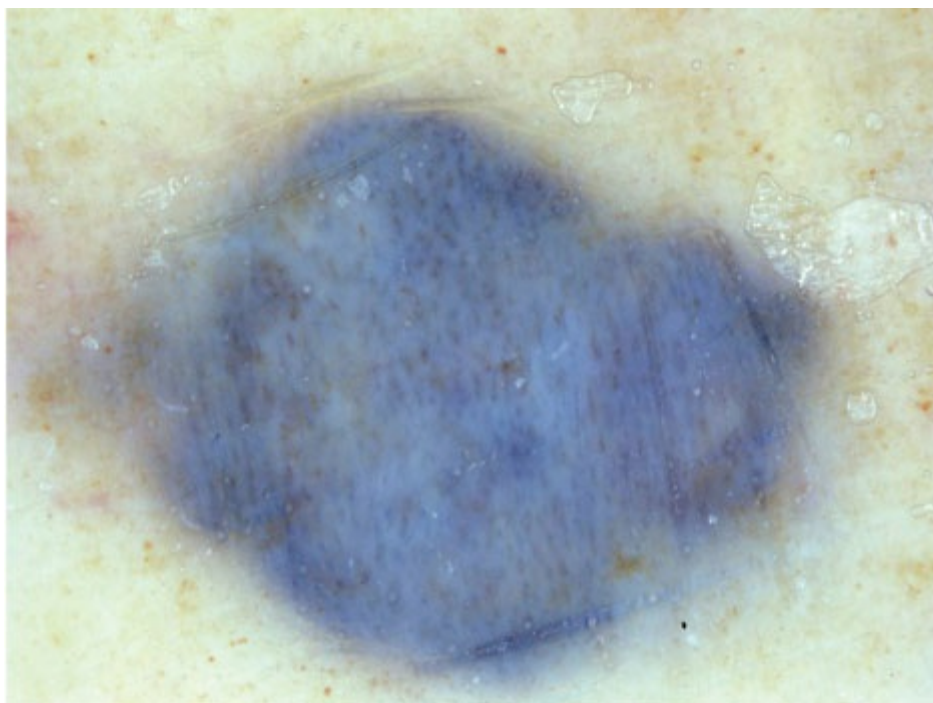


Figura 51.34 Padrão global homogêneo. Notam-se áreas amorfas cinza-azuladas e áreas hipocrômicas. Nevo azul.

Caso a lesão não seja diagnosticada como melanocítica, o examinador deve procurar critérios caracteristicamente presentes nas seguintes condições (Figura 51.35):

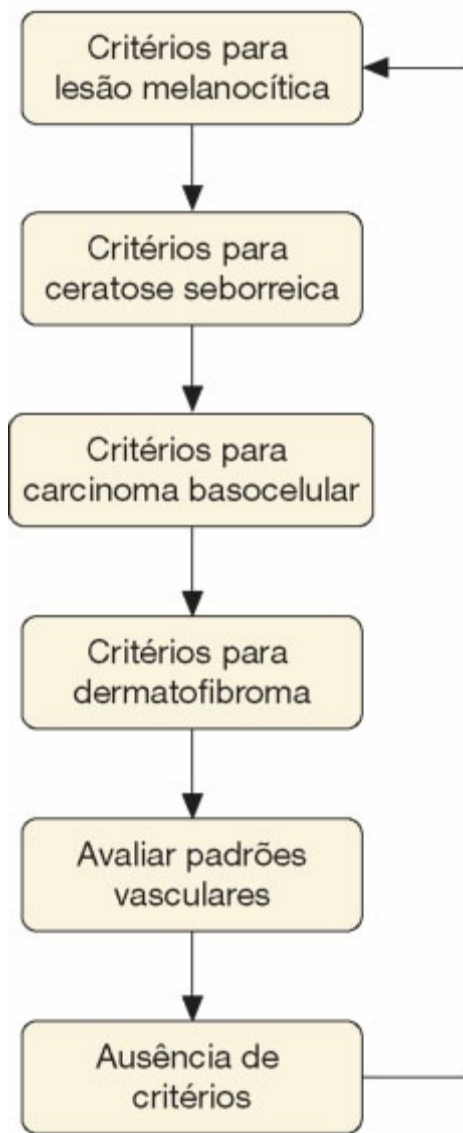


Figura 51.35 Algoritmo da abordagem dermatoscópica.

■ ceratose seborreica – múltiplos pseudocistos, múltiplos pseudocomedões (Figura 51.36), sulcos e giros (aspecto cerebriforme) e estruturas em formato de impressão digital (Figura 51.37)

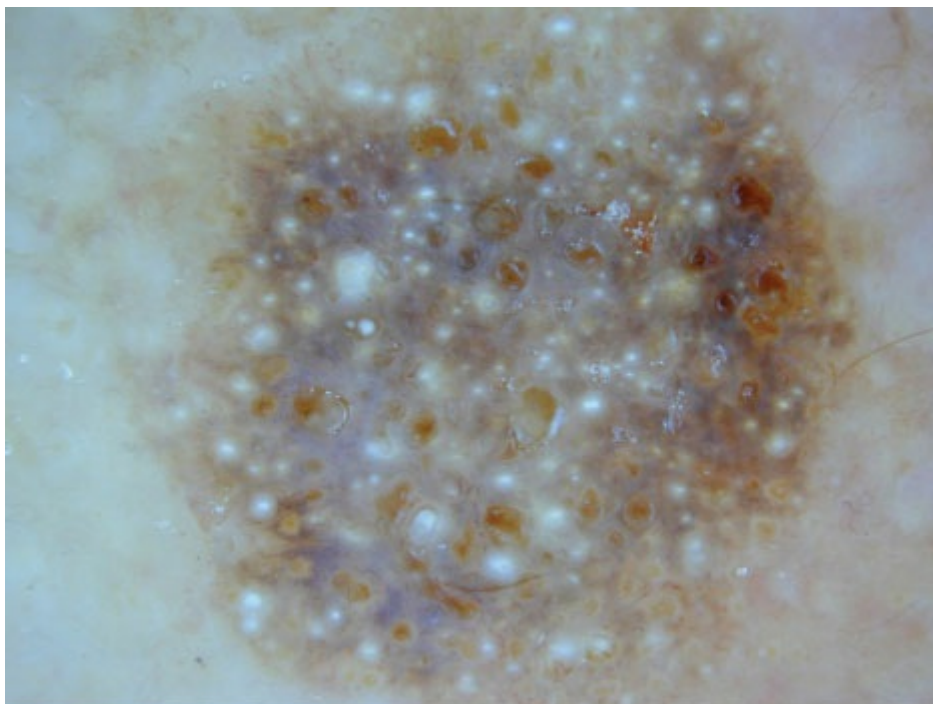


Figura 51.36 Notam-se ausência de critérios para lesão melanocítica, múltiplos pseudocistos e múltiplos pseudocomedões. Ceratose seborreica.

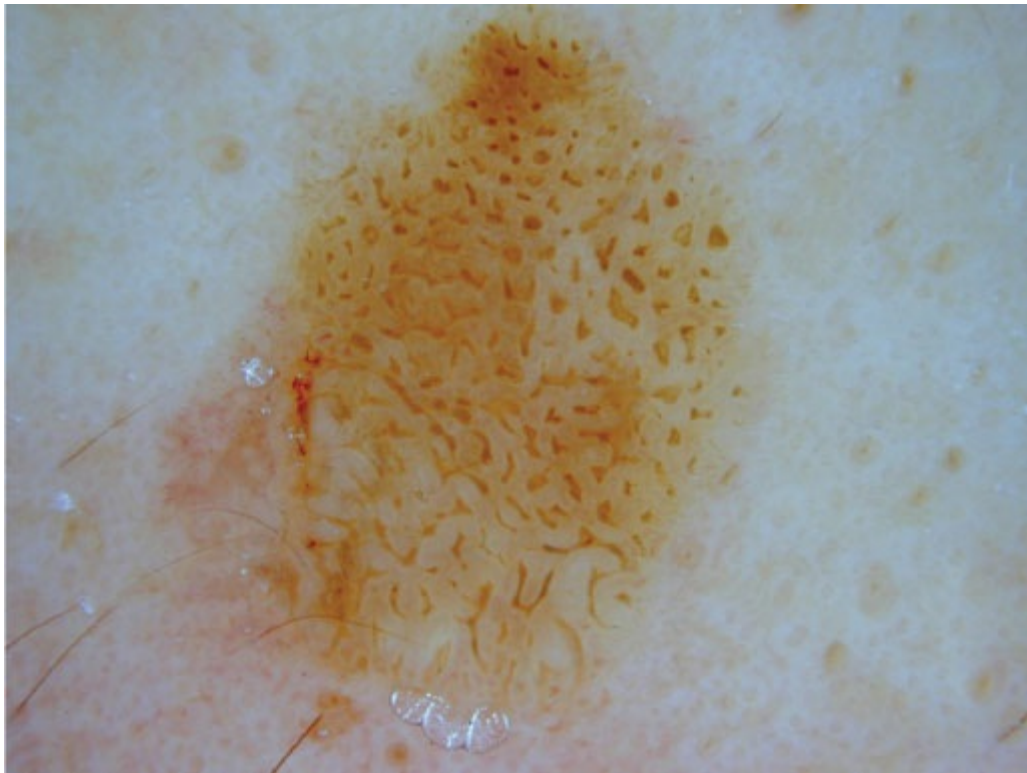


Figura 51.37 Ceratose seborreica com padrão cerebriforme.

■ carcinoma basocelular – ninhos ovoides (Figura 51.38), telangiectasias arboriformes, ulceração, áreas radiadas e estruturas em folha (Figura 51.39)

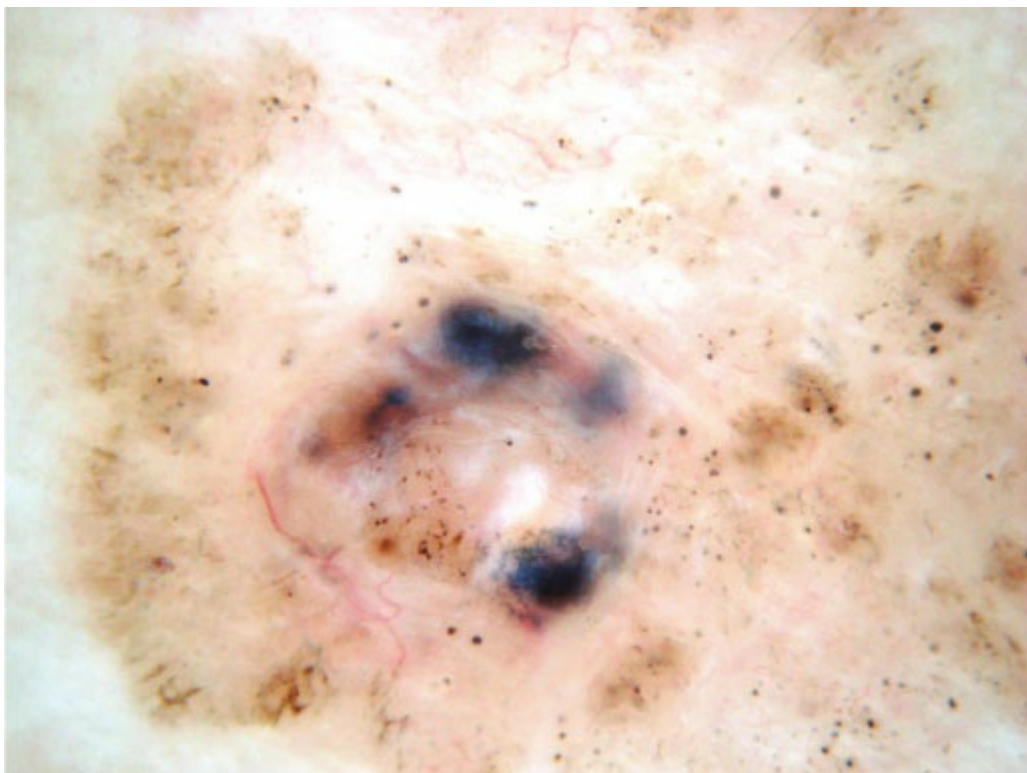


Figura 51.38 Notam-se ninhos ovoides, pontos acastanhados e cinza-azulados e telangiectasias arboriformes. Carcinoma basocelular.



Figura 51.39 Carcinoma basocelular (10×). Ninhos ovoides com aspecto digitiforme (estruturas “em folha”), representando os maciços de células basaloides pigmentadas na derme.

■ dermatofibroma – placa branca central, rede pigmentada periférica e estruturas glóbulo-símiles (Figura 51.40)

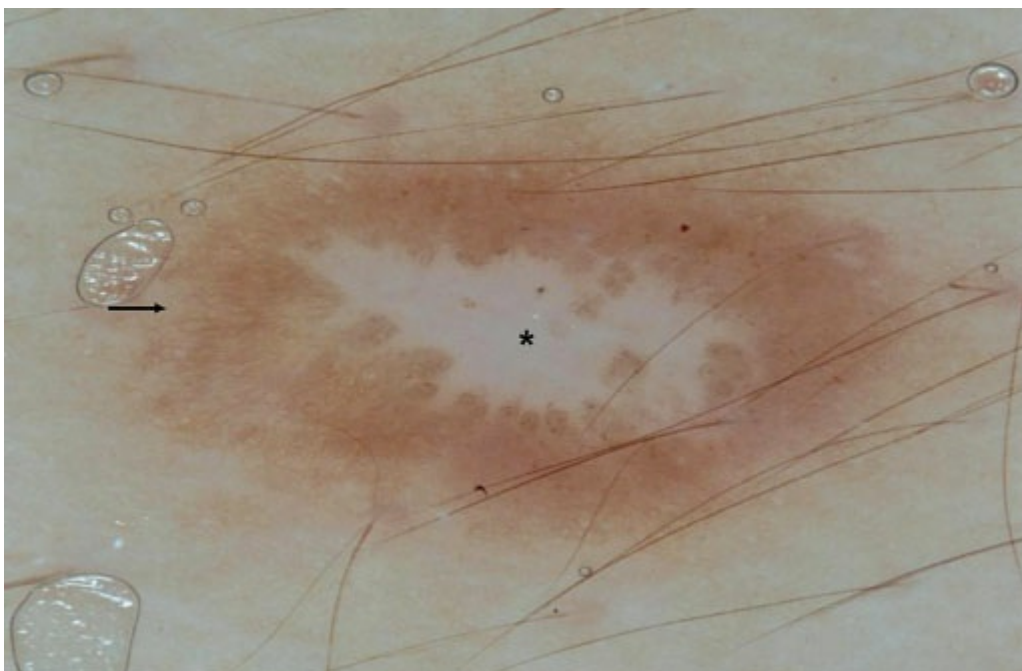


Figura 51.40 Dermatofibroma exibindo a característica placa branca central e rede pigmentada periférica (10×).

padrões vasculares:

- angiomas rubi: lagos vermelhos ou vermelho-enebecidos (Figura 51.41)



Figura 51.41 Angioma rubi (10×). Estruturas vasculares ectasiadas e congestionadas presentes na derme papilar – lagos vermelhos.

- estruturas vasculares observadas em lesões não melanocíticas: vasos arboriformes no carcinoma basocelular, vasos em coroa na hiperplasia sebácea (Figura 51.42); vasos em cordão de pérolas no acantoma de células claras, vasos em grampo de cabelo envoltos por halo claro no ceratoacantoma (Figura 51.43), vasos glomerulares agrupados na doença de Bowen (Figura 51.44)

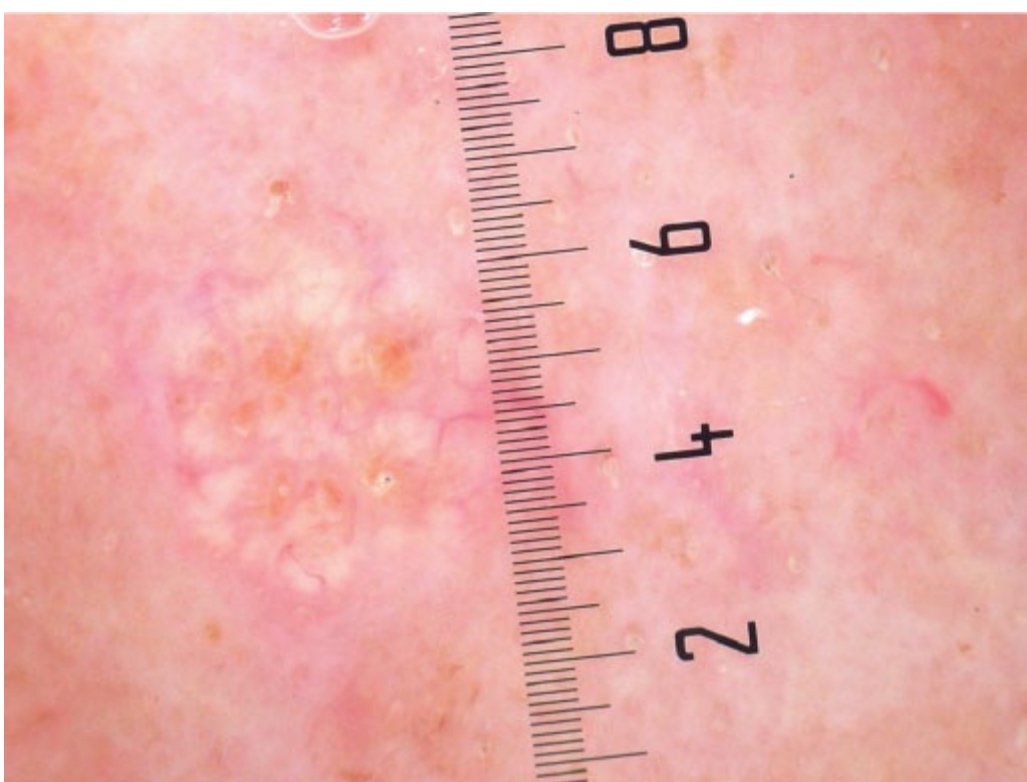


Figura 51.42 Áreas amareladas e vasos em coroa dispostos na periferia e que não cruzam a lesão. Hiperplasia sebácea.

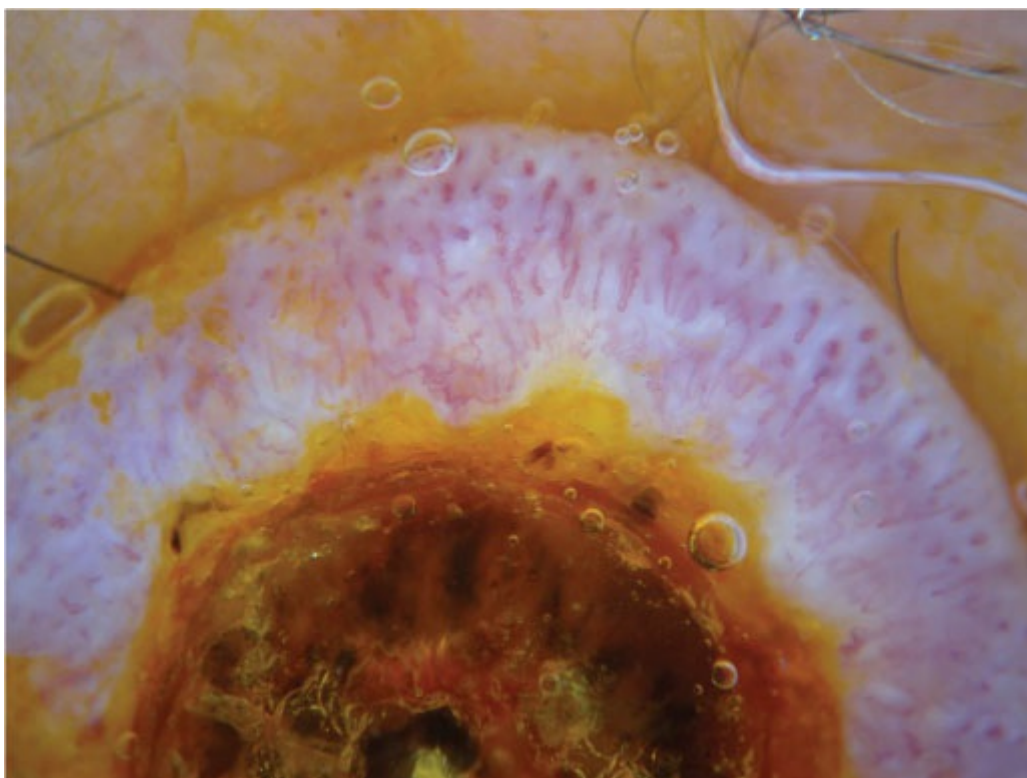


Figura 51.43 Notam-se vasos em grampo de cabelo envoltos por halo claro, indicativos da diferenciação queratinocítica da lesão. Ceratoacantoma.



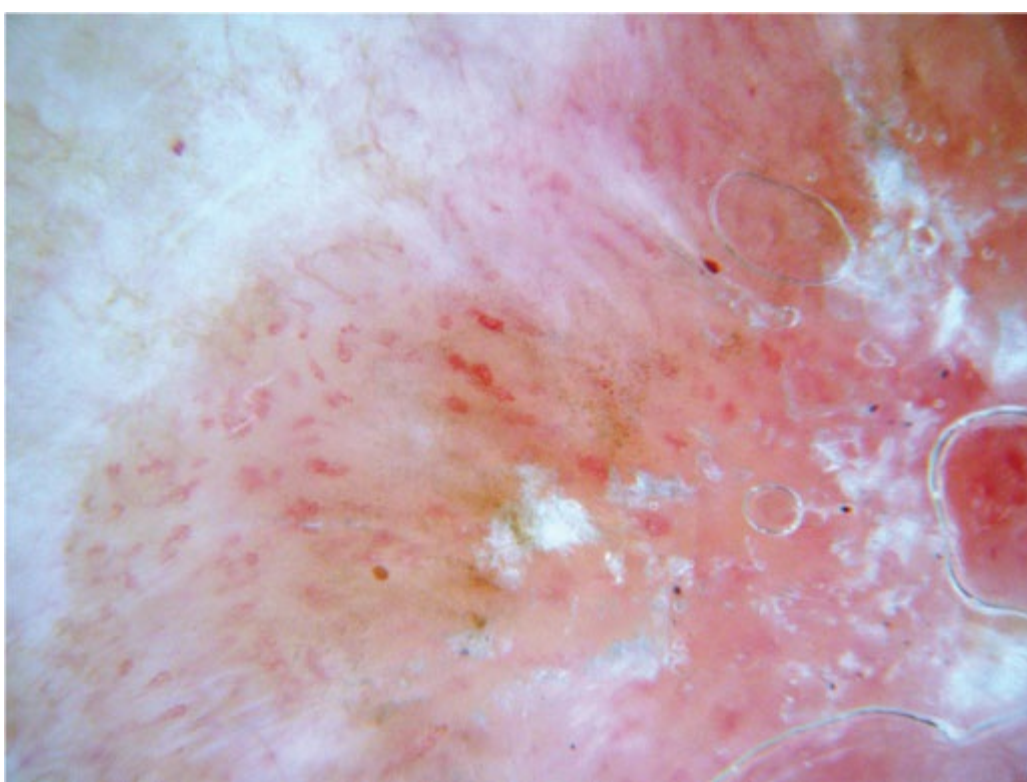


Figura 51.44 Notam-se vasos glomerulares agrupados na periferia da lesão. Doença de Bowen.

- o estruturas vasculares observadas em lesões melanocíticas: vasos puntiformes (Figura 51.45), em vírgula, em grampo de cabelo e vasos lineares irregulares. No melanoma, o padrão vascular mais frequente é o polimórfico, caracterizado pela associação de mais um tipo de vaso, frequentemente vasos puntiformes associados a vasos lineares irregulares (Figura 51.46).

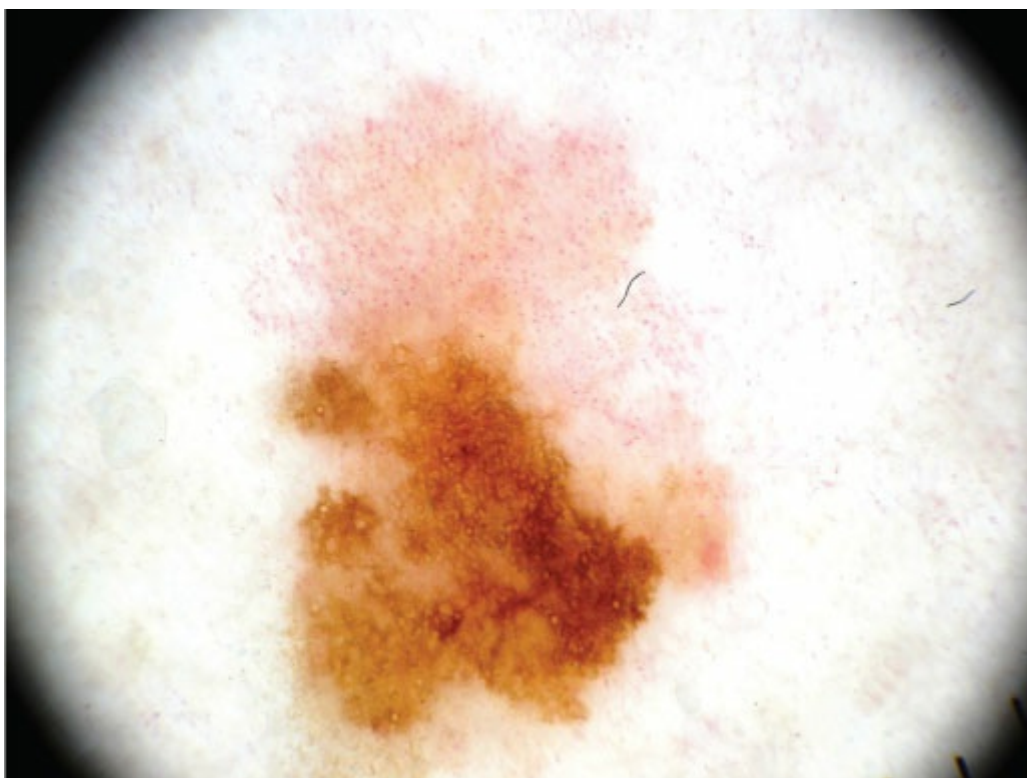


Figura 51.45 Notam-se rede pigmentada atípica e vasos puntiformes. Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,3 mm.

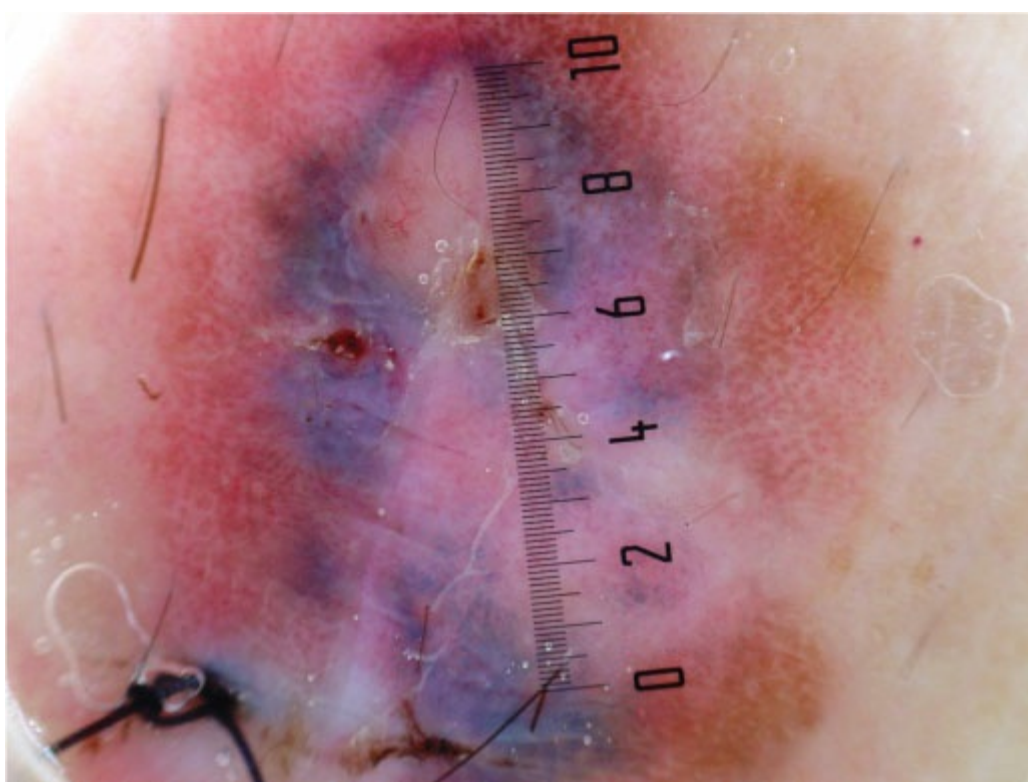


Figura 51.46 Padrão global multicomponentes. Notam-se vasos lineares irregulares na porção central da lesão e vasos puntiformes na periferia, o que compõe o chamado padrão vascular atípico característico do melanoma hipo/amelanótico.

Caso nenhum dos critérios descritos seja observado, a lesão pigmentada deve ser considerada melanocítica por exclusão e de natureza provavelmente maligna (Figura 51.36).

Dentre os métodos analíticos, *a análise de padrões descrita por Pehamberger*, em 1987, é a que melhor reflete a maneira como o cérebro trabalha quando está categorizando imagens morfológicas, além de ser o método mais confiável para ser utilizado em ambiente acadêmico visando o ensino da dermatoscopia. Apresenta sensibilidade de 91% e especificidade de 90% para o diagnóstico do melanoma. Consiste, basicamente, no reconhecimento de cada estrutura dermatoscópica observada e de sua correlação histopatológica. Inicialmente, observa-se o padrão global da lesão, que é determinado pela estrutura dermatoscópica predominante (padrão reticular, globular, homogêneo, multicomponentes, inespecífico, pedras de calçamento etc.). Em seguida, cada critério local é analisado, assim como o patologista faz durante o exame de um corte histológico. Uma desvantagem é o fato de ser dependente da experiência do examinador.

*A regra do ABCD descrita por Stolz*, em 1994, é um método semiquantitativo a ser utilizado exclusivamente em lesões de origem melanocítica, que leva em conta assimetria (0-2), interrupção abrupta das bordas (0-8), número de cores (1-6) e de estruturas diferenciadas (1-5). Para análise da assimetria, a lesão deve ser dividida em dois eixos perpendiculares, que devem ser posicionados de forma a produzir a menor assimetria possível. É preciso considerar não apenas o formato como também as cores e as estruturas presentes. Na análise das bordas, a lesão deve ser dividida em oito eixos e deve-se analisar em quantos eixos a interrupção se dá de maneira abrupta. As cores consideradas são marrom claro, marrom escuro, preto, cinza-azulado, vermelho

e branco (quando mais claro que a pele sã circunjacente). As estruturas diferenciadas contabilizadas são rede pigmentada, estrias radiadas ( $> 2$ ), pontos ( $> 2$ ), glóbulos agregados ( $> 1$ ) e áreas amorfas ( $> 10\%$  da lesão). A cada parâmetro ABC e D é atribuído um peso: 1,3, 0,1, 0,5 e 0,5, respectivamente. Com a soma dos valores obtidos, encontra-se o *total da pontuação dermatoscópica* (TPD). Quando o TPD estiver entre 1 e 4,75, a lesão é considerada benigna; quando o TPD estiver entre 4,8 e 5,45, a lesão é considerada suspeita; e, quando o TPD for superior a 5,45, a lesão é considerada altamente suspeita de melanoma. Posteriormente, foi sugerido que fosse acrescentado mais um parâmetro à regra do ABCD, que seria a letra E, referente à alteração estrutural de tamanho, formato, cor, sangramento e ulceração relatados pelo paciente. Se positivo, acrescenta-se mais 1,2 no final do TPD. Se negativo, subtrai-se 0,8 do TPD. Com o acréscimo desse parâmetro, consegue-se aumentar a especificidade do método para 90%. São comuns resultados falso-positivos (lesão benigna com TPD  $> 5,4$ ) em nevos com padrão globular, com componente papilomatoso ou lentiginoso, nevos congênitos, nevo de Reed e nevos recorrentes.

O *método de Menzies* para diagnóstico do melanoma, descrito em 1996, é um método qualitativo, que apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 71%. Para que uma lesão melanocítica seja diagnosticada como melanoma, ela não pode ser simétrica nem apresentar uma única cor e deve atender a um ou mais dos nove parâmetros a seguir: véu azul-esbranquiçado, múltiplos pontos marrons, pseudópodos, estrias radiais, despigmentação tipo cicatricial, glóbulos/pontos pretos periféricos, múltiplas cores, múltiplos pontos cinza-azulados, rede alargada (Figuras 51.47 a 51.50).

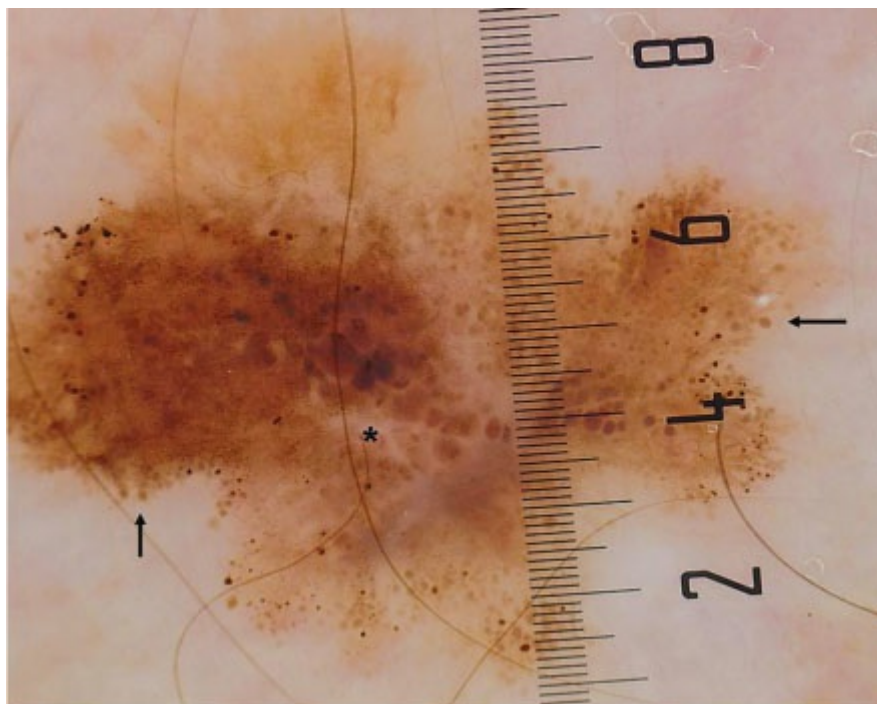


Figura 51.47 Melanoma tipo extensivo superficial. Clark II, Breslow 0,65 mm. Lesão totalmente assimétrica, apresentando área branca cicatricial em sua porção central sugestiva de área de regressão (\*) e diversas estrias e pseudópodos (setas) na periferia.

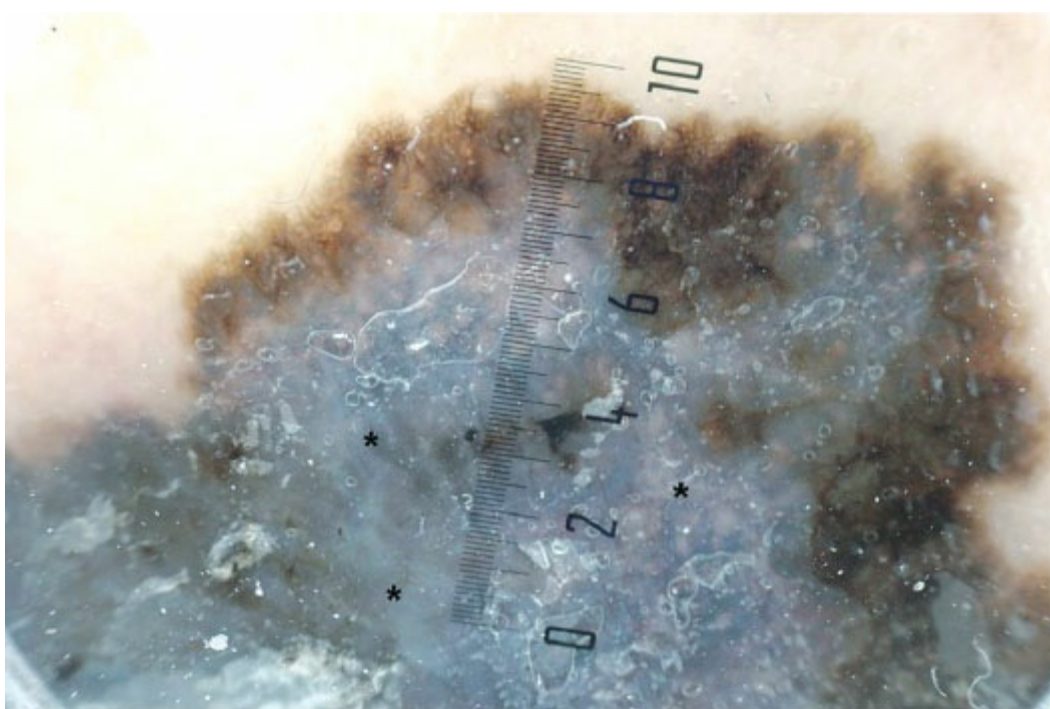


Figura 51.48 Melanoma extensivo superficial. Clark III, Breslow 1,2 mm. Nota-se a interrupção abrupta das bordas e extensa área (\*) de coloração fosca cinza-azulada – véu cinza-azulado, indicativo de malignidade.

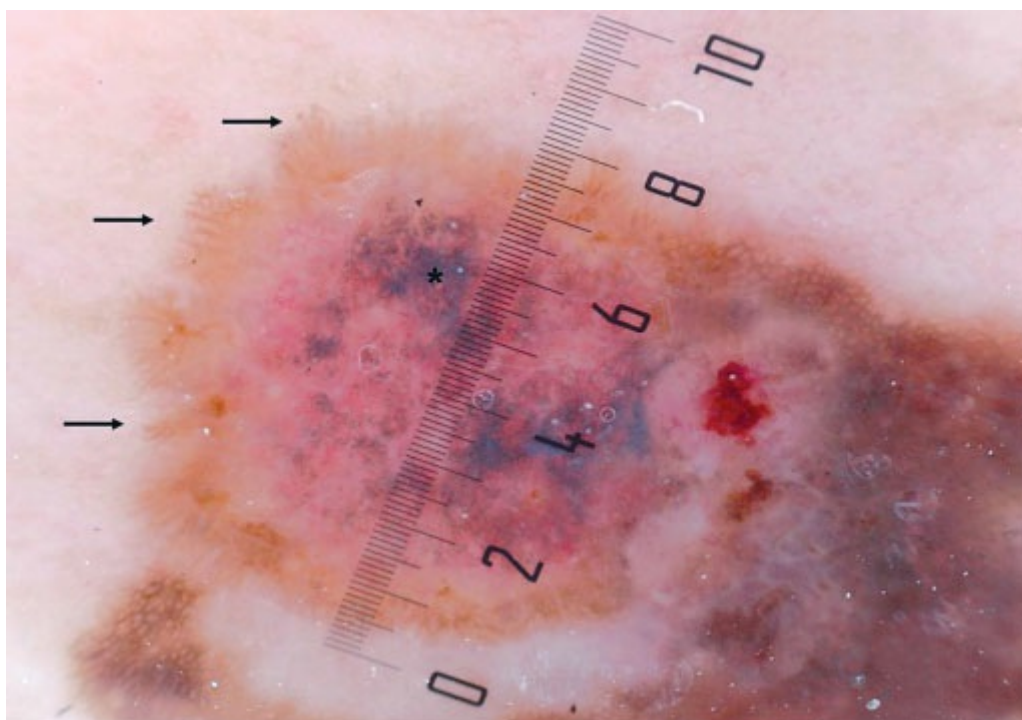


Figura 51.49 Melanoma extensivo superficial. Clark II, Breslow 0,70 mm. Notam-se diversas estrias radiadas na periferia (setas) da lesão e área de coloração avermelhada com múltiplos pontos cinza-azulados (\*), peppering, frequentemente encontrados em áreas de regressão.

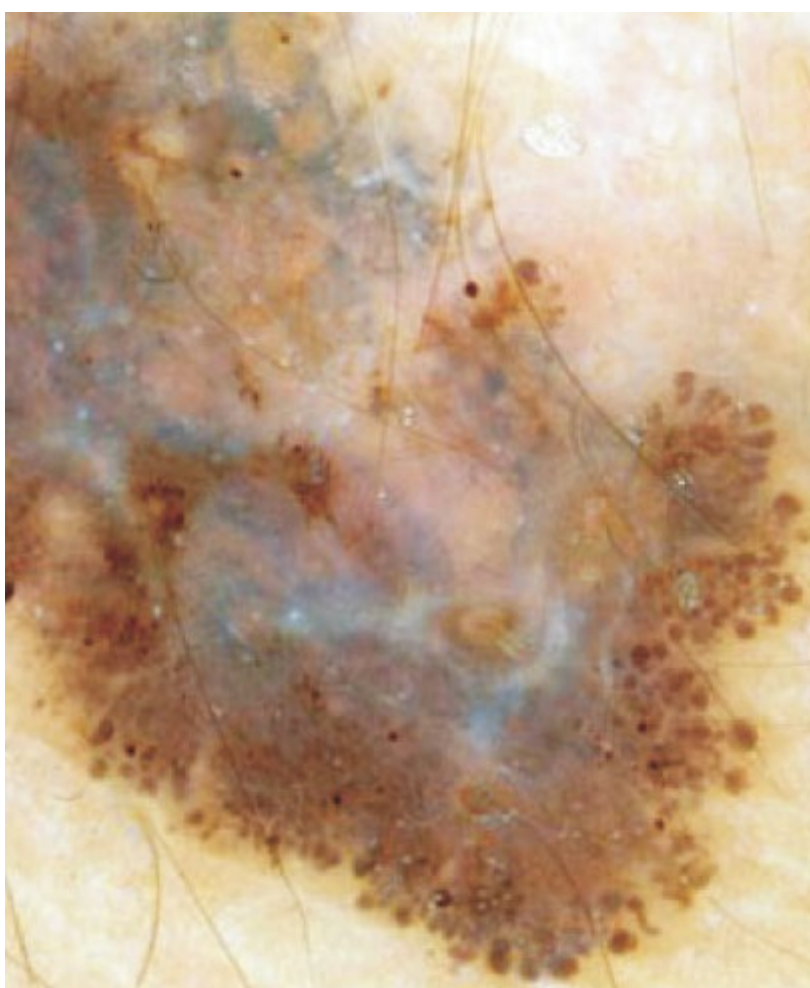


Figura 51.50 Melanoma extensivo superficial apresentando véu cinza-azulado e inúmeros pseudópodos na periferia (10×).

A *regra dos sete pontos* descrita por Argenziano, em 1998, apresenta como vantagens o fato de apresentar um número pequeno de estruturas a serem identificadas, das quais três são consideradas critérios maiores (peso 2): rede pigmentar atípica, véu azul-esbranquiçado, padrão vascular atípico. E quatro são consideradas critérios menores (peso 1): estrias irregulares – radiadas/pseudópodos, pigmentação irregular, pontos e/ou glóbulos irregulares, áreas de regressão. A lesão melanocítica é considerada maligna quando o escore for superior ou igual a 3 e benigna quando o escore for inferior a 3. Apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 75%.

Para o reconhecimento do melanoma em determinados locais anatômicos como face, região palmoplantar, aparelho ungueal e mucosas, devem ser consideradas as características anatômicas peculiares de cada região.

Na face, devido à retificação da epiderme não ocorre rede pigmentada. Em seu lugar, há a formação de uma *pseudorrede* na qual os furos da rede são determinados pelas aberturas dos óstios foliculares e das glândulas sudoríparas. A pseudorrede pigmentada não é exclusiva das lesões melanocíticas e pode ser vista nas ceratoses actínica e seborreica e no lentigo solar. Há, portanto, necessidade de procurar critérios adicionais indicativos de malignidade na face.

Segundo o *modelo de progressão do lentigo maligno*, as aberturas foliculares começam a

apresentar tamanhos variados (aberturas foliculares assimétricas). Em seguida, há o acúmulo de pontos cinza-azulados ao redor dos folículos (padrão anular granuloso) e a formação de estruturas geométricas chamadas estruturas romboidais (Figura 51.51). Com o crescimento tumoral, essas estruturas tendem a confluir, formando áreas amorfas homogêneas. Em casos mais avançados, é possível também encontrar áreas vermelho-leitosas e brancas cicatriciais.

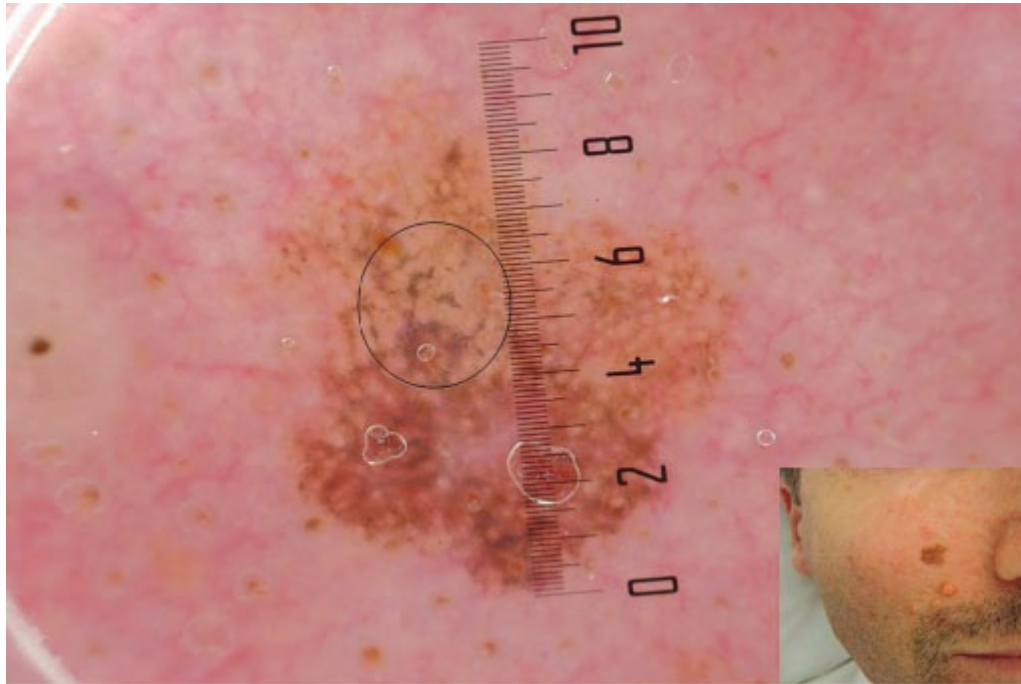


Figura 51.51 Melanoma tipo lentiginoso in situ. Observa-se a pseudorede característica da face. Na porção demarcada é possível notar padrão anular granuloso e a formação de estruturas romboidais.

Na região palmoplantar a maioria das lesões melanocíticas benignas apresenta o padrão em sulcos paralelos ou uma de suas variantes: padrão em treliça e padrão fibrilar. O padrão dermatoscópico mais associado ao melanoma palmoplantar é o padrão em cristas paralelas (Figura 51.33 D).

A dermatoscopia do aparelho ungueal é muito útil para distinção entre lesões não melanocíticas, como o hematoma subungueal e infecções, e lesões melanocíticas. Nas lesões ungueais melanocíticas, o pigmento tende a estar distribuído em faixas paralelas que vão desde prega ungueal proximal até a borda livre da unha. São características sugestivas de malignidade: banda de pigmento com mais de 6 mm de largura, pigmentação da prega ungueal proximal (*signal de Hutchinson*), irregularidade na coloração, espessamento, paralelismo e espessura das faixas de pigmento (Figura 51.52). Outra aplicação da dermatoscopia no aparelho ungueal é o exame do leito ungueal após a retirada da lâmina. Essa modalidade de exame oferece melhor dimensionamento da lesão e pode auxiliar na escolha do melhor local para biopsia.

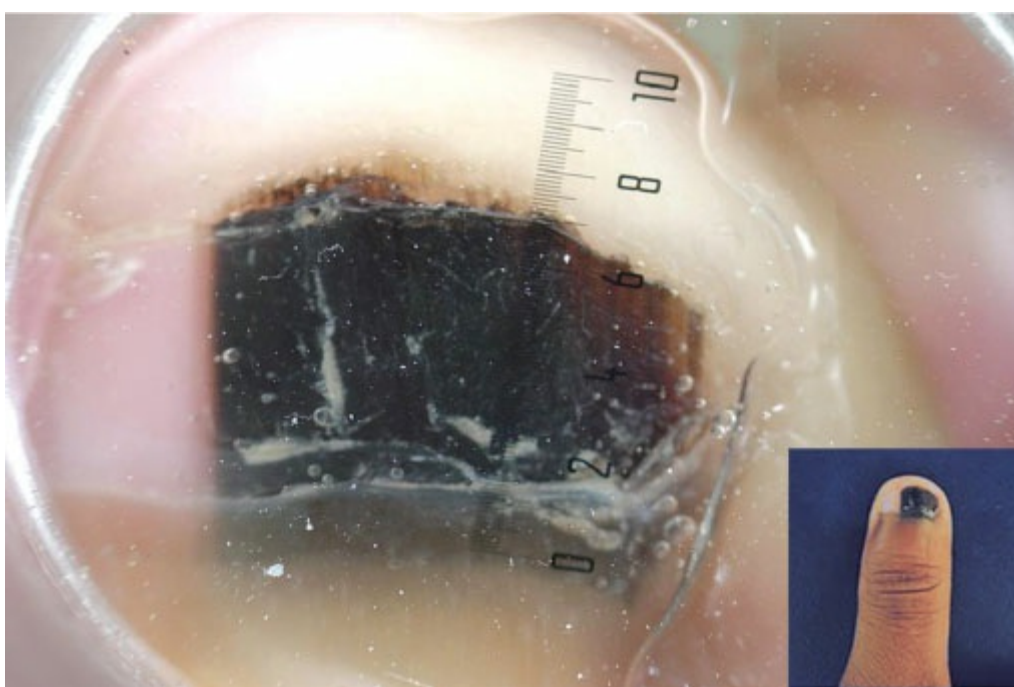


Figura 51.52 Melanoma subungueal. Banda de pigmento com mais de 6,0 mm de espessura e irregularidade na coloração, espessamento, paralelismo e espessura das faixas de pigmento.

De maneira geral, o pigmento nas lesões melanocíticas benignas labiais e genitais tende a estar distribuído ao longo dos sulcos naturais da mucosa (Figura 51.53). Apesar de ainda não terem sido estabelecidos critérios dermatoscópicos indicativos de malignidade nas mucosas, a perda da regularidade na distribuição do pigmento é de grande auxílio na escolha do local a ser biopsiado no caso de lesões suspeitas.



Figura 51.53 Mácula melanótica das mucosas. O pigmento encontra-se distribuído de maneira regular ao longo dos sulcos naturais da mucosa labial.

## ► Bibliografia

### Nevos melanocíticos

- Argenziano G, Soyer HP, Ferrara G *et al.* Superficial black network: an additional dermatoscopic clue for the diagnosis of pigmented spindle and/or epithelioid cell nevus. *Dermatology*. 2001;203(4):333-5.
- Bauer JW, Schaeppli H, Kaserer C, Hantich B, Hinter H. Large melanocytic nevi in hereditary epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Apr;44(4):577-84.
- Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H *et al.* Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol*. 2006 May;154(5):880-4.
- Clark Jr. WH, Elder DE, Guerry D *et al.* A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*. 1984 Dec;15(12):1147-65.
- Clark Jr. WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome.' *Arch Dermatol*. 1978 May;114(5):732-8.
- Cotrim CP, Tolstoy F, Lima RB, Barcaui CB, Sousa MAJ, Lowy G. Nevo da epidermólise bolhosa: caso clínico e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Ago;86(4):767-81.
- DeDavid M, Orlow SJ, Provost N *et al.* A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Mar;36(3 Pt 1):409-16.
- Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP *et al.* The spectrum of Spitz nevi: a clinicopathologic study of 83 cases. *Arch Dermatol*. 2005 Nov;141(11):1381-7.
- Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):260-76.
- Marchell R, Marghoob AA, Braun RP, Argenziano G. Dermoscopy of pigmented Spitz and Reed nevi: the starburst pattern. *Arch Dermatol*. 2005 Aug;141(8):1060.
- Pizzichetta MA, Argenziano G, Grandi G, Giancomi C, Trivisan G, Soyer P. Morphologic changes of a pigmented Spitz nevus assessed by dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):137-9.3
- Richert S, Bloom EJ, Flynn K, Seraly MP. Widespread eruptive dermal and atypical melanocytic naevi in association with chronic myelocytic leukemia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Aug;35(2 Pt 2):326-9.
- Ruiz-Maldonado R, Tamoyol L, Laterza AM, Duran C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatric*. 1992 Jun;120(6):906-11.
- Vega J, Rodríguez MA, Martínez M. Eczematous halo reaction in congenital pigmented nevus. *Int J Dermatol*. 2003 Nov;42(11):895.
- Zanini M, Machado Filho CD, Paschoal FM, Vocci FL. Nevo de Sutton simulando nevo em coçar: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2004 Nov-Dez;79(6): 721-4.

## Melanoma

- Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperchake CL, Dzekaniak KS, Gleisner ALM. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):557-62.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001 Aug;19(16):3635-48.
- Berger MF, Hodis E, Heffernan TP *et al.* Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*. 2012 May;485(7399):502-6.



- Bonfá R, Bonamigo RR, Bonfá R, Duro KM, Furian RD, Zelmanowicz Ade M. A precocidade diagnóstica do melanoma cutâneo: uma observação no sul do Brasil. *An. Bras. Dermatol.* 2011 Mar-Abr;86(2):215-21
- Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry RM, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1375-9.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970 Nov;172(5):902-8.
- Brodsky I, Baren M, Kahn SB, Lewis G Jr, Tellem M. Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. *Cancer* 1965 Aug;18:1048-54.
- Burton AL, Gilbert J, Farmer RW *et al.* Regression does not predict nodal metastasis or survival in patients with cutaneous melanoma. *Am Surg.* 2011 Aug;77(8):1009-13
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer.* 1998 Oct;83(8):1664-78.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun;364(26):2507-16.
- Fildler IJ. Biology of melanoma metastasis. In: Balch M, Houghton AN, Sober AJ (editors). *Cutaneous Melanoma.* 3<sup>+</sup> ed. QMP:1998; pp. 493-516.
- Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. *Cancer.* 2010 Nov;116:(21):4902-13.
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB *et al.* Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug;26;363(9):809-19.
- Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, Elston DM. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun;58(6):1013-20.
- Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma Res.* 2012 Feb;22(1):1-8.
- Haluska FG, Tsao H, Haluska FS, Iazar A, Goel V. Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. *Clin Cancer Res.* 2006 Apr;12(7 Pt 2):2301s-307s.
- Happle R. Segmental lesions are not always agminated. *Arch Dermatol.* 2002 Jun;138(6):838.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 Jul;380(9839):358-65.
- Kadonga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991 May;24(5 Pt 1):747-55.
- Kvaskoff M, Siskind V, Green AC. Risk factors for lentigo melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia. *Arch Dermatol.* 2012 Feb;148(2):164-70
- Palmieri G, Capone M, Ascierto ML *et al.* Main roads to melanoma. *J Transl Med.* 2009 Oct;14;7:86.
- Pellacani G, Longo C, Malvehy J, Puig S *et al.* *In vivo* confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2008 Dec;144(12):1597-608.
- Pereira F, Carey W, Shibata H, Burnier MN Jr, Wang B. Multiple nevoid melanoma in an HIV/AIDS patient: the role of proliferating cell nuclear antigen in the diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Aug;47(2 Suppl):S172-4.
- Pereira FB, Burnier Jr. MN, Shibata H, Wang B, Carey W. Cytomorphometric parameters and the metastatic

potential of cutaneous and uveal melanoma: a comparison with prognostic factors. *Am J Dermatopathol*. 2001 Aug;23(4):304-7.

Piazza CD, Sampaio SAP. Remissão de lentigo maligno extenso após tratamento com imiquimod. *An Bras Dermatol*. 2008 Jan-Fev;84(1):82-4.

Ray CM, Kluk M, Grin CM, Grant-Kels JM. Successful treatment of malignant melanoma in situ with topical 5% imiquimod cream. *Int J Dermatol*. 2005 May;44(5):428-34.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I *et al*. Ipilimumabet al plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun;364(26):2517-26.

Sanchez Jr JA. *Boletim informativo GBM* 1999; II: número 7.

Sosman JA, Kim KB, Schuchter L *et al*. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb;366(8):707-14.

Travers RL, Sober AJ, Bewick M, Mihm MC Jr, Barnhill RL, Duncan LM. Increased thickness of pregnancy associated melanoma. *Br J Dermatol*. 1995 Jun;132(6):876-83.

Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V *et al*. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15-39 years): United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S38-49.

Youl PH, Youlden DR, Baade PD. Changes in the site distribution of common melanoma subtypes in Queensland, Australia over time: implications for public health campaigns. *British J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):136-44.

## **Dermatoscopia**

Argenziano G, Favrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol*. 1998 Dec;134(12):1563-70.

Argenziano G, Soyer P, Chimenti S *et al*. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003 May;48(5):679-93.

Carli P, Quercioli E, Sestini S *et al*. Pattern analysis, not simplified algorithms, is the most reliable method for teaching dermoscopy for melanoma diagnosis to residents in dermatology. *Br J Dermatol*. 2003 May;148(5):981-4.

Cohen DE, Sanguenza OP, Fass E, Stiller MJ. *In vivo* cutaneous surface microscopy: revised nomenclature. *Int J Dermatol*. 1993 Apr;32(4):257-8.

Ferreira CMM, Barcaui CB, Piñeiro-Maceira J. *Atlas de dermatoscopia*. 1 ed. Rio de Janeiro: Dilivros, 2010. p. 224.

Ferreira CMM, Barcaui CB, Piñeiro-Maceira J. *Dermatoscopia. Aplicação clínica e correlação histopatológica*. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. p. 173.

Hirata SH, Yamada S, Almeida FA *et al*. Dermoscopy of the nail bed and matrix to assess melanonychia striata. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Nov;53(5):884-6.

Hirata SH, Yamada S, Almeida FA, Enokihara MY, Rosa IP, Enokihara MM, Michelany NS. Dermoscopic examination of the nail bed and matrix. *Int J Dermatol*. 2006 Jan;45(1):28-30.

Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension ABCD rule for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Apr;40(4): 558-62.

Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas specific surface microscopic features. *Arch Dermatol*. 1996 Oct;132(10):1178-82.

Seidenari S, Pellacani G, Pepe P. Digital videomicroscopy improves diagnostic accuracy for melanoma. *J Am Acad*

*Dermatol.* 1998 Aug;39(2 Pt 1):175-81.

Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB *et al.* ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol.* 1994;4:521-7.

\*Agradecimento ao Dr. Carlos Marcelo Martins Ferreira.

---

\*Agmen vem do latim e significa “agrupado”.

## Neoplasias Mesenquimais

*Bernard Kawa Kac, Karin Krause e David R. Azulay*

São tumores que se diferenciam a partir das várias células e estruturas de origem mesenquimal; são menos comuns do que os de origem epitelial e/ou melanocítica, e também evoluem para a malignidade com menor frequência. Compreendem 4 grupamentos: os de *natureza conjuntiva propriamente dita*, os de *células musculares lisas*, os *vasculares* e os *nervosos*; em todos, há neoplasias benignas e malignas, tendo as malignas menor variedade clínica e bem maior raridade. Os linfomas serão estudados no Capítulo 53. O Quadro 52.1 fornece uma visão panorâmica do problema; por motivos didáticos, não foram incluídas outras doenças (histiocitoses X, xantomas, retículo-histiocitoma etc.), estudadas no Capítulo 25.

**Quadro 52.1**

Neoplasias cutâneas de origem mesenquimal.

Estrutura	Benignas e afins	Malignas
<b>Tecido conjuntivo</b>		
Fibroblasto	Dermatofibroma; quelóide Fibroma mole; mixomas	Dermatofibrossarcoma Sarcomas fibroblásticos
	Fasciite nodular; fibromatose digital infantil; fibroceratoma acral; coxim falangiano; tumor desmoide; doença de Dupuytren; <i>induratio penis plastica</i> ; dermatofibrose lenticular disseminada	Sarcoma epitelióide
Histiócito	Histiocitoma; fibroxantoma atípico	Histiocitossarcoma
Adipócito	Lipomas Hibernoma	Lipossarcoma Hibernossarcoma
Mastócito	Mastocitose	–
Tecido muscular liso	Leiomiomas	Leiomiossarcoma

Tecido muscular estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
<b>Tecido vascular</b>		
Sanguíneo	Angiomas; tumor glômico; hemangiopericitoma; hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia	Angiossarcoma
Linfático	Linfangioma	Linfangiossarcoma
<b>Tecido nervoso</b>		
–	Neuroma; neurofibroma; schwannoma (neurilemoma); ganglioneuroma; tumor de Abrikossoff	Neurofibrossarcoma

## ▶ Neoplasias cutâneas benignas de origem mesenquimal e afins

### ▪ Dermatofibroma

São lesões papulonodulares, pequenas (em geral menores que 1 cm de diâmetro), duras, acastanhadas, que formam discreta saliência, aderentes à epiderme e, à palpação, de tamanho bem maior do que aparentam (Figura 52.1). Para alguns, seria um processo inflamatório reativo e não tumoral, visto que podem involuir espontaneamente depois de anos; o número varia de uma, poucas ou múltiplas lesões que se situam, em geral, nos membros inferiores de pessoas adultas. Em geral, são pacientes imunodeprimidos, inclusive aqueles que fazem uso de agentes biológicos (bloqueadores de fator de necrose tumoral alfa – TNF- $\alpha$ ) e que apresentam propensão a desenvolver múltiplos dermatofibromas, sobretudo de maneira abrupta, caracterizando a *forma eruptiva* (aparecimento de pelo menos cinco lesões em 4 meses, podendo chegar a dezenas).



Figura 52.1 Dermatofibroma. Lesão acastanhada, consistência dura e tamanho maior do que aparenta.

A histopatologia revela proliferação de fibroblastos em disposição enovelada ou estoriforme na derme, com hiperplasia da epiderme suprajacente, que simula um carcinoma basocelular. Excepcionalmente pode haver a concomitância deste acima da lesão proliferativa. O tratamento é cirúrgico, sendo a criocirurgia muito eficaz.

▪ **Fibroma mole (acrocórdon, molusco pêndulo)**

Na realidade, o fibroma mole não é uma neoplasia no sentido celular. É lesão filiforme (pólipo fibroepitelial), de pequenas dimensões, de coloração idêntica à da pele ou acastanhadas, localizando-se, preferencialmente, na região cervical e axilar de adultos ou idosos; por vezes, apresenta maior dimensão, como se fosse uma herniação do tecido conjuntivo (Figura 52.2).



Figura 52.2 Fibroma mole – gigante.

No exame histopatológico encontra-se apenas tecido conjuntivo frouxo, adipócitos e ocasional hiperplasia epidérmica.

O diagnóstico diferencial se faz com certos nevos intradérmicos de morfologia clínica indistinguível, porém com histopatologia inteiramente diferente.

O tratamento inclui a exérese cirúrgica (cortar o pedículo com uma tesourinha), seguida ou não de discreta eletrocoagulação como hemostático. Nas lesões maiores, para evitar sangramento, é melhor inverter a ordem.

▪ **Histiocitoma**

Tem a mesma clínica do dermatofibroma, sendo a diferença apenas histológica (proliferação de histiócitos). O histiocitoma evolui para o dermatofibroma, que, na verdade, é um histiocitoma

antigo. É frequente ser encontrado, histologicamente, o aspecto de histiocitofibroma.

## ▪ Pápula fibrosa do nariz

Esta é a localização habitual da lesão. É arredondada, pequena (0,5 mm), rósea ou normocrômica. No diagnóstico diferencial, temos principalmente o nevo melanocítico. Trata-se de um angiofibroma, caracterizado por proliferação de vasos sanguíneos e tecido colágeno.

## ▪ Cisto mixoide (mixoma)

Trata-se de lesão solitária pequena (alguns milímetros de diâmetro), localizada na face, no tronco e nas extremidades; é de reconhecimento histológico (depósito de ácido hialurônico entre os fibroblastos). É também chamado de *mucinose focal*. Quando de localização digital, recebe o nome de *cisto mixoide* (Figura 52.3). Se próximo à matriz ungueal, pode causar deformidade na unha, que se torna sulcada. Neste caso, pode representar uma extensão de um cisto sinovial ou, como nas demais localizações, pode ser um processo degenerativo do colágeno (Capítulo 63, item *Mucinose cutânea focal*).



Figura 52.3 Cisto mixoide. (Cortesia da Dra. Dina Zylberszteyn.)

## ▪ Lipoma

São tumores de localização dermo-hipodérmica, às vezes mais palpáveis do que visíveis, constituídos por adipócitos; são de tamanho variável, em geral com alguns centímetros de diâmetro, de consistência amolecida e recobertos por epiderme normal; variam em número de um a alguns, com localização preferencial no tronco e membros. Em especial na frente, costumam infiltrar-se por baixo do plano muscular. Não são dolorosos e têm limites bem nítidos (Figura 52.4).



Figura 52.4 Lipoma. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

Acometem principalmente obesos ou pessoas que apresentam distúrbio no metabolismo glicídico/lipídico ou que experimentam grandes e frequentes alterações de peso. A patogênese ainda é desconhecida, porém acredita-se que o aumento do tecido gorduroso seja decorrente de um defeito na lipólise induzida por catecolaminas que ocorreria nas mitocôndrias. O traumatismo (hematoma) pode ser um fator desencadeante.

Quando as lesões são múltiplas (até centenas) ou mesmo volumosas, temos uma *lipomatose*, que, em geral, tem caráter familiar. A *lipomatose assimétrica* é a forma mais comum de apresentação e normalmente não se associa a anormalidades no metabolismo lipídico, apresentando características de benignidade, sem significado clínico, exceto pelo aspecto cosmético. Raramente associa-se à *lipomatose encefalocraniocutânea*, que é uma condição que tem como principais características retardo mental, convulsões na infância, lesão cutânea unilateral do tipo lipomatose e lesão oftalmológica com manifestação cerebral ipsilateral. Quando de disposição simétrica, o quadro recebe o nome de *lipomatose simétrica*, *doença de Madelung* ou ainda *doença de Launois-Bensaude*, que se caracteriza por massas volumosas de gordura, não encapsuladas, acometendo tórax e região cervical, em especial o pescoço, classicamente descrita como “*colar de cavalo*”, que confere um aspecto de halterofilista ao paciente, que tipicamente é masculino, etilista e não obeso. Frequentemente cursa com aumento de HDL, hipertrigliceridemia,



hiperuricemia, intolerância glicídica, hipotireoidismo, diabetes, hepatopatia, tumores de vias respiratórias superiores e endócrinos, demandando avaliação clínica de todos os pacientes (Figura 52.5). Fenômenos compressivos que causam sintomas respiratórios ou sinais de compressão mediastinal e parestesias podem ocorrer.



Figura 52.5 Lipomatose (doença de Madelung). A. Aspecto de halterofilista. B. Observe o “colar de cavalo”.

*A doença de Dercum* ou *adipose dolorosa*, além de causar dor, que é geralmente paroxística e intensa, tipicamente ocorre em obesas a partir da meia-idade, e as lesões se localizam no tronco,

nos braços e tecidos periarticulares (Figura 52.6). Lipomas volumosos são frequentes na *síndrome de Gardner*, assim como lipomatose pode ocorrer na *doença de Cowden* (Capítulo 68) e na *síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba* (Capítulo 12).



Figura 52.6 Doença de Dercum. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

O tratamento é cirúrgico; pode-se fazer lipoaspiração. Aplicações intralesionais quinzenais (mais de 2) de desoxicolato de sódio a 1% têm indicação sobretudo nas lipomatoses. Na doença de Madelung a ressecção cirúrgica via lipectomia ou lipoaspiração tem possibilitado resultados cosméticos satisfatórios; entretanto, as recorrências são frequentes, estando indicada apenas em casos de descompressão em pacientes com comprometimento funcional estrutural. Nesta doença, são indicadas abstinência alcoólica e dieta com baixo teor de gordura.

### ▪ **Hibernoma**

É um lipoma imaturo, encapsulado, e suas células têm núcleo central e citoplasma vacuolizado. Em geral, é tumor único, situado mais frequentemente no pescoço ou na parte superior do dorso.

### ▪ **Angiolipoma**

Ocorre geralmente em adultos jovens, sob a forma de múltiplos tumores subcutâneos dolorosos. Na patologia observa-se, além da proliferação dos adipócitos, grande quantidade de vasos sanguíneos (Apêndice 2, item *LENDANEGG*).

### ▪ **Leiomioma**

São tumores raros, de células musculares lisas, em geral pequenos (menos de 1 cm de diâmetro), na maioria das vezes dolorosos à palpação ou espontaneamente, sobretudo quando expostos ao

frio; costumam ser únicos, porém pode haver vários, inclusive coalescendo para formar placa em determinada região. A histogênese mostra 3 variedades: (1) *angiomiomas*, que se originam na musculatura de pequenos vasos; em geral, é único e acomete preferencialmente os membros inferiores e tronco; (2) *piloleiomiomas*, originários do músculo eretor dos pelos; são os mais frequentes e, muitas vezes, apresentam-se como múltiplos tumores; (3) *mioma dartoico*, originário dos músculos dartoicos e, por isso mesmo, localizado na genitália ou mamilo; é único, nodular e mais profundo.

A *síndrome de Reed* se caracteriza pela associação de leiomiomas cutâneos com uterinos (Figura 52.7). É um distúrbio autossômico dominante, com penetrância incompleta, localizado no *locus* 1q 42-43 em um gene que codifica a enzima fumarato hidratase. Essa mutação, encontrada em 89% dos portadores da síndrome, predispõe o surgimento do carcinoma de células renais. Outras neoplasias descritas associadas à síndrome de Reed são câncer de mama, astrocitoma, câncer de próstata e neoplasia endócrina múltipla. Há relatos também de associação a policetemia *vera* devido à atividade eritropoiética dos leiomiomas, o que torna desejável uma investigação hematológica.



Figura 52.7 Piloleiomiomas múltiplos com várias áreas com múltiplas lesões em uma paciente com síndrome de Reed. (Cortesia da Dra. Ana Carolina de Amaral.)

O tratamento é feito com a excisão cirúrgica; na impossibilidade, devido ao grande número de

lesões, o tratamento com nifedipino 10 mg de 8 em 8 h oferece, muitas vezes, excelentes resultados no alívio da dor. A aplicação periódica de toxina botulínica tem alguma eficácia, embora seja um tumor de musculatura lisa. Ao reduzir a intensidade e a periodicidade dos ataques paroxísticos da dor por até 3 meses, torna menor a necessidade de analgésicos como gabapentina ou tramadol.

## ▪ **Angiomas, angioceratomas, tumor glômico e granuloma piogênico**

Ver Capítulo 38.

## ▪ **Hemangiopericitoma**

Tumor raro, resultante da proliferação de pericitos, com aspecto de células fusiformes em torno de capilares sanguíneos. Na imuno-histoquímica é positivo para vimentina (proteína estrutural do citoesqueleto) e negativo para antígeno ao fator VIII, que o diferencia do hemangiossarcoma. É lesão única, grande (10 cm de diâmetro), situada na hipoderme, de tonalidade azulada; a pele que o recobre é normal; tende a invadir estruturas adjacentes. É mais frequente na infância, mas pode surgir em qualquer idade. Suas localizações preferenciais são: extremidades, pescoço e cabeça. Alguns casos evoluem de maneira maligna, com metástases. A terapêutica deve ser a excisão com certa margem de segurança.

## ▪ **Hemangioendotelioma**

É um tumor benigno resultante da proliferação do endotélio vascular, em geral presente ao nascimento, apesar de também poder surgir algumas semanas depois. O couro cabeludo é a sua localização preferencial: simula um angioma, mas é mais firme. O tratamento pode ser roentgenoterápico ou cirúrgico.

## ▪ **Neuroma**

Tumor cutâneo originário de nervo, caracterizado por pequena pápula ou nódulo (alguns milímetros de diâmetro), solitário ou múltiplo, doloroso, com localização preferencial no tronco, extremidades ou mucosa oral, de pessoas adultas. Os chamados *neuromas traumáticos* ocorrem nos cotos de amputação. Múltiplos neuromas de localização mucosa fazem parte da síndrome endócrina múltipla neoplásica 2B; tem localização preferencial nas margens das pálpebras, nos lábios e na conjuntiva. É frequentemente acompanhada de alterações esqueléticas e carcinoma medular da tireoide e feocromocitoma (Apêndice 2, item *LENDANEGG*).

## ▪ **Neurilemoma (schwanoma ou neurinoma)**

É, em geral, único, representado por pequeno tumor (milímetros a centímetros de diâmetro), às vezes doloroso, localizado ao longo do trajeto de nervos periféricos ou cranianos, preferencialmente na cabeça ou nos membros. Deve-se à proliferação das células de Schwann,

com a constituição característica de arranjos celulares formando paliçadas em fileiras paralelas ao redor de material homogêneo anucleado com escasso colágeno (*corpos de Verocay*). O tratamento é a remoção cirúrgica.

## ▪ **Ganglioneuroma**

Tumor raro, porém benigno, de células nervosas do sistema nervoso periférico, ocorrendo em qualquer parte do corpo. Pode secretar neurotransmissores e hormônios, provocando, entre outros sintomas, diarreia, sudorese, hipertensão e sintomas de virilização em mulheres.

## ▪ **Tumor de células granulosas (tumor de Abrikossoff)**

É, em geral, único (85%); com localização em 70% dos casos na cabeça ou no pescoço, preferencialmente na língua. Em geral mede poucos centímetros de diâmetro e raramente ulcera. Foi descrito por Abrikossoff em 1926, que postulou origem miogênica e o denominou mioblastoma de *células granulosas*. Atualmente se sabe que é de origem nervosa, derivado das células de Schwann, fato corroborado pela imuno-histoquímica, pela positividade para proteína S-100 e enolase neuronal específica. É próprio do adulto e três vezes mais frequente em mulheres e na raça negra.

A ocorrência de múltiplos tumores é infrequente e é excepcionalmente rara a associação a alterações sistêmicas como dismorfismo facial e craniano, alterações esqueléticas, cardiovasculares congênitas, eletroencefalográficas, neuromusculares, acompanhadas ou não de lentiginose difusa, constituindo a recentemente descrita *síndrome de Bakos* (Apêndice 1).

O diagnóstico é histopatológico; células poligonais com citoplasma granuloso. Em cerca de 3% dos casos ocorre malignização. O tratamento é cirúrgico.

## ▪ **Mastocitose**

*Airá Novello Vilar e David R. Azulay*

### **Conceito**

Em sentido estrito, o termo *mastocitose* englobaria algumas doenças que apresentariam em comum o acúmulo de mastócitos em um ou mais órgãos; em sentido amplo, representaria um espectro de formas clínicas de uma mesma doença.

O Quadro 52.2 é uma adaptação da classificação das mastocitoses pela OMS.

#### **Quadro 52.2**

Classificação (adaptada) das mastocitoses pela OMS, 2001.

Mastocitose cutânea

Mastocitoma solitário  
Urticária pigmentosa  
Mastocitose cutânea difusa (eritodérmica)  
Telangiectasia macular eruptiva *perstans*

Sistêmica sem doença hematológica não mastocítica associada ou leucemia mastocitária (mastocitose sistêmica indolente)	Mastocitose isolada na medula óssea Mastocitose sistêmica latente
Sistêmica com doença hematológica não mastocítica associada	Síndrome mieloproliferativa Síndrome mielodisplásica Leucemia mieloide aguda Linfoma não Hodgkin
Sistêmica agressiva	Leucemia mastocítica Sarcoma mastocítico Mastocitoma extracutâneo Mastocitose sistêmica agressiva com eosinofilia

## Epidemiologia

É doença relativamente rara. Pode apresentar-se ao nascimento, entretanto, em torno de 55% dos casos de urticária pigmentosa (UP) têm início antes dos 2 primeiros anos de vida; destes, aproximadamente 70% regridem ou desaparecem na puberdade. A mastocitose sistêmica é mais comum no adulto. É igualmente distribuída entre os sexos, com predileção por caucasianos. Na maioria dos casos, não há história familiar, mas há cerca de 40 relatos no mundo de ocorrência deste tipo.

## Etiopatogenia

Os mastócitos são células derivadas de precursores pluripotentes na medula óssea, CD34+, e circulam no sangue periférico como células mononucleares, agranulares. Após a migração para os tecidos, elas assumem sua morfologia granular típica. Os precursores circulantes expressam, além de CD34, receptores para IgG, IgE de baixa afinidade e receptores do tipo III de tirosinoquinase – Kit (CD117). O último é ativado induzindo proliferação mastocitária nos casos com mutação do proto-oncogene *c-Kit*, localizado no cromossomo 4q12. A maioria dessas mutações ocorre no códon 816, correspondendo a quase todos os casos em adultos e aos casos de doença disseminada em crianças. Outras mutações relatadas correspondem aos códons 560 e 820, ocorrendo exclusivamente em adultos. Geralmente, o acometimento sistêmico e o distúrbio hematológico estão associados a adultos mais velhos e, em sua maioria, sem lesões cutâneas, podendo estar associado a várias condições hematológicas que não envolvem mastócitos: policitemia *vera*, síndrome hipereosinofílica, leucemia, mielofibrose, mielodisplasia, linfoma.

O mecanismo responsável pela mastocitose infantil difere da forma adulta; na infantil, em geral, não está associado à mutação do proto-oncogene *c-Kit*, e ela pode ser transmitida por herança autossômica dominante com baixa expressividade na UP.

A partir desses conhecimentos de patogênese, formulados apenas a partir de 1990, classificações com base em mutações genéticas têm sido elaboradas e poderão oferecer alvos terapêuticos direcionados.

O mastócito é encontrado normalmente no tecido conjuntivo e sua localização mais frequente é

na pele, em torno dos vasos da derme papilar e no tecido subcutâneo; a maior parte do seu citoplasma é ocupada por grânulos que contêm inúmeras substâncias farmacologicamente ativas (histamina, serotonina, leucotrienos, fatores plaquetários, fatores quimiotáticos para eosinófilos, prostaglandinas, heparina etc.). O mecanismo de degranulação e suas consequências são abordados no Capítulo 17. O Quadro 52.3 sintetiza os estímulos que podem desencadear o processo.

**Quadro 52.3**

Estímulos que podem levar à degranulação de mastócitos.

Agentes físicos	Exercício, calor, banhos quentes, exposição ao frio, pressão, fricção local, ingestão de bebidas quentes
Fatores emocionais	Estresse, ansiedade
Substâncias e medicamentos	AAS, AINE, codeína, morfina, buprenorfina, dolantina, petidina, álcool, relaxantes musculares, opiáceos, polimixina B, quinino, indutores utilizados na anestesia geral, contrastes radiológicos e anestésicos locais contendo o grupo éster: procaina, prilocaina (EMLA®), clorprocaína, pentocaina
Alimentos	Chocolate, morango, banana, frutos secos, queijo e outros laticínios (exceto leite), conservas, mariscos, caranguejo, lagosta, alimentos condimentados e alcoólicos
Outros	Veneno de cobra, veneno de abelha, vespa, picada de insetos, polipeptídios liberados por áscaris, toxinas bacterianas

AAS = ácido acetilsalicílico; AINE = anti-inflamatórios não esteroides.

Os sintomas e sinais clínicos decorrentes da degranulação mastocitária são: prurido, broncospasmo, cólica abdominal, síncope, diarreia, palpitação, emagrecimento, dor óssea, torácica, epigastria, distúrbio cognitivo, febre, sudorese, mal-estar, rubor, fadiga, vômitos, dispneia, osteoporose, urticária, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias pelo envolvimento da medula óssea.

## Clínica

### Urticária pigmentosa

A forma clínica mais comum de mastocitose é a urticária pigmentosa (UP), surgindo mais comumente na infância até os 2 anos de idade e desaparecendo na maioria dos casos até a puberdade. Apresenta-se com múltiplos nódulos, placas ou máculas de cor vermelho-acastanhada, localizadas principalmente no tronco e nas extremidades. Enquanto na criança predominam os nódulos ou placas, no adulto predominam as máculas e o envolvimento de medula óssea é mais frequente. A apresentação predominantemente bolhosa encerra um pior prognóstico. Embora na maioria dos pacientes seja assintomática, em cerca de 30% dos casos as principais queixas são surtos de prurido e eritema. O eritema pode ocorrer mesmo que não haja envolvimento sistêmico e ser desencadeado por banhos quentes, exercício físico, frio, estresse emocional, certos fármacos e alimentos (Quadro 52.3). O sinal de Darier é positivo (após atritada a lesão suspeita, surge edema com eritema e, mesmo, bolha ou vesícula acompanhados de prurido – Figuras 5.49 e 52.8).





Figura 52.8 Urticária pigmentosa.

### **Mastocitoma**

Lesão habitualmente única, nodular, de tamanho maior que nas formas generalizadas (em geral superior a 3 cm de diâmetro), de coloração vermelho-acastanhada ou róseo-amarelada e localizada com maior frequência no tronco e nas extremidades. Na maioria das vezes, é encontrada ao nascimento ou surge meses após. É frequentemente sintomática. O sinal de Darier é positivo (Figura 52.9). Tende à regressão espontânea pela perda da atividade proliferativa das células mastocitárias e aumento da apoptose; em geral não se indica ressecção cirúrgica.



Figura 52.9 A. Mastocitoma. B. Mastocitoma após atrito (sinal de Darier). (Cortesia da Dra. Elisa Fontenelle.)

### **Telangiectasia macular eruptiva *perstans***

A telangiectasia macular eruptiva *perstans* (TMEP) é rara, ocorre principalmente em adultos, caracterizando-se pelo aparecimento de máculas numerosas, quase sempre confluentes, hiperpigmentação e telangiectasias, sobretudo no tronco (Figura 52.10). Na maioria das vezes, não há sinal de Darier nem dermatografismo, porém, há alta incidência de envolvimento sistêmico. Há associação a doenças mieloproliferativas e tem sido sugerido que mutação no proto-oncogene *c-Kit* poderia explicar as alterações de ambas.



Figura 52.10 Mastocitose – forma telangiectásica macular eruptiva perstans.

### **Mastocitose cutânea difusa ou eritrodérmica**

Muito rara, em geral ocorre precocemente na infância; a pele torna-se eritrodérmica, liquenificada e coberta por pápulas. Prurido e vesiculação são comuns, e a bolha formada é mais persistente do que na UP; nódulos também podem ocorrer, sem indicar pior prognóstico. É comum acometimento sistêmico, e sempre há dermatografismo.

### **Mastocitose sistêmica**

Algumas vezes, nesta forma, a doença não é diagnosticada devido ao curso relativamente benigno, pela inespecificidade de muitos dos sintomas e pela ausência de lesões cutâneas. Entretanto, na maioria dos casos, há comprometimento cutâneo associado a outros órgãos, sendo de ocorrência mais comum nas seguintes situações: UP que persiste além da puberdade, em aproximadamente 40% dos casos de adultos com UP de longa evolução, mastocitose cutânea difusa e, com menor frequência, em alguns casos de TMEP. O órgão mais frequentemente acometido é a medula óssea (levando a lesões líticas e mesmo escleróticas, dor intensa e fratura patológica), seguida pelo fígado, baço, trato gastrointestinal (dor abdominal, diarreia, gastrite e úlcera péptica pela elevada liberação de histamina) e linfonodos. Os sintomas mais comuns devido à intensa liberação de histamina e afins são prurido, rinorreia, cefaleia, broncospasmo, dispneia, eritema súbito, hipotensão, síncope, diarreia. Na forma leucêmica, ocorrem ainda anemia, leucopenia, trombocitopenia por infiltração da medula óssea; eosinofilia manifesta-se em 15% dos casos, e é provável que seja devido ao excesso de fator quimiotático para eosinófilos. Trombocitose é uma rara manifestação. Em pacientes sem distúrbio hematológico associado, dosagem de fosfatase alcalina sérica e seu acompanhamento apresentam valor prognóstico. Pode haver progressão para leucemia mastocitária e vários distúrbios linfoproliferativos e mieloproliferativos, particularmente leucemia mieloide; alguns estudos indicam essa evolução em

1/3 dos casos. As lesões cutâneas regredem em aproximadamente 10% dos pacientes idosos, embora nos com neoplasia hematológica associada a regressão seja acompanhada pela progressão da doença hematológica.

## **Doença mastocitária maligna**

Pode haver proliferação progressiva de mastócitos atípicos levando à infiltração de vários órgãos, que em geral segue-se à mastocitose sistêmica e tem sido designada mastocitose maligna e reticulose de células mastocitárias. O sarcoma mastocítico é extremamente raro e apresenta-se como massa localizada de células mastocitárias malignas em partes moles. A leucemia mastocítica pode ocorrer neste contexto ou como progressão da mastocitose sistêmica, com extensa infiltração da medula óssea e células mastocitárias atípicas circulantes no sangue periférico, com prognóstico ruim.

## **Histopatologia**

Com exceção da forma leucêmica, existe acúmulo de mastócitos nos vários órgãos. Só se podem identificar os grânulos por meio de colorações especiais (Giemsa ou azul de toluidina); os grânulos apresentam metacromasia (Capítulo 6). Nas lesões maculares e nas de telangiectasia macular eruptiva *perstans*, os mastócitos estão localizados no terço superior da derme, principalmente em torno dos vasos; nas lesões nodulares, ou em placas, o infiltrado é mais intenso e pode mesmo chegar ao subcutâneo; na forma eritrodérmica, há um infiltrado em faixa em toda a derme. Para que a biopsia possa ajudar no diagnóstico, é necessário escolher uma lesão que não tenha sido traumatizada por pelo menos 2 dias, pois, do contrário, encontraremos apenas edema e um grande número de eosinófilos, devido à degranulação de mastócitos. Estímulos para degranulação de mastócitos também devem ser evitados, tanto previamente à biopsia como na execução desta, sendo preconizado não utilizar anestésicos tópicos previamente ao procedimento (Quadro 52.3) e não infiltrar o anestésico diretamente sobre a lesão, e sim a partir da borda, preferencialmente com apenas uma punctura.

## **Diagnóstico**

A existência do sinal de Darier positivo diante de lesão suspeita praticamente assegura o diagnóstico. Entretanto, não deve ser considerado patognomônico, já que também está presente em lesões de xantogranuloma juvenil e leucemia linfóide aguda; ele é inclusive mais fidedigno do que a biopsia, ocasionalmente inespecífica em virtude de trauma prévio com consequente degranulação dos mastócitos, ou, mesmo, devido à esparsidade de mastócitos. A regranulação ocorre em 2 dias.

Investigação adicional estaria indicada nos casos de UP em adultos, TMEP, crianças com quadro disseminado e persistente após a puberdade e mastocitose difusa. Pelo maior acometimento da medula óssea, um acompanhamento por meio de hemograma e, no caso de anemia, leucopenia ou trombocitopenia, investigação adicional por punção ou mesmo biopsia de medula óssea seria uma

abordagem de baixo custo e eficaz. Investigação do trato gastrointestinal deverá ser direcionada pela sintomatologia.

Nos casos de suspeita de mastocitose sistêmica, poderá ser dosada a excreção urinária do ácido metilimidazolacético, metabólito da histamina que se encontra aumentado nesta situação, bem como os níveis de triptase sérica e no sangue coletado diretamente da medula óssea. Paralelamente, a citometria de fluxo da amostra de medula óssea poderia contribuir para o diagnóstico nos casos de doença sistêmica indolente sem comprometimento cutâneo.

## ***Diagnóstico diferencial***

É feito com nevos pigmentados, lentiginose múltipla, xantogranuloma juvenil e síndrome carcinoide.

## ***Evolução e prognóstico***

O mastocitoma involui espontaneamente, em geral em 3 anos. Em grande parte dos casos, a UP adquirida na infância desaparece na adolescência, sendo de pior prognóstico as que não o fazem, as que surgem após 5 anos de idade e quando há lesões bolhosas que acometem grande extensão do tegumento. Aquela que surge na idade adulta permanece indefinidamente, e, em 25% dos casos, ocorre sistematização da doença. As formas sistêmicas têm prognóstico variável, enquanto, na forma leucêmica, a morte advém dentro de 2 a 3 anos. Nas formas sistêmicas, elevação significativa da fosfatase alcalina associa-se a pior prognóstico.

## ***Tratamento***

A terapêutica é sintomática e não específica, sendo utilizados anti-histamínicos do tipo bloqueadores  $H_1$  para alívio do prurido e  $H_2$ , especialmente quando há sintomas gastrintestinais. O cetotifeno, que apresenta ação anti-histamínica e de estabilização mastocitária, tem sido efetivo em combinação com ranitidina. Antidepressivos tricíclicos como doxepina apresentam atividade de bloqueio  $H_1$  extremamente eficaz e são uma alternativa. Corticoterapia tópica sob oclusão, bem como por meio de infiltração pode ser empregada. A PUVA-terapia, 4 vezes/semana, pode ser utilizada em casos irresponsivos, especialmente em adultos com formas extensas, por reduzir o conteúdo de histamina no interior dos mastócitos; porém, não reduz o infiltrado mastocitário, tampouco apresenta indicação na mastocitose sistêmica. A resposta surge apenas com 1 a 2 meses de tratamento. Para as formas sistêmicas, tem-se usado com sucesso o cromoglicato dissódico (CD), por via oral, nas doses de 400 a 800 mg/dia, bem como inúmeros citostáticos, com resultados discordantes (principalmente imatinibe). O CD é, em geral, útil no alívio dos sintomas gastrintestinais. A epinefrina está indicada no caso de crise com liberação maciça de histamina e quadro respiratório de broncospasmo intenso ou sinais iminentes de choque.

Quando há comprometimento hematológico, a terapêutica é direcionada de acordo com a classificação e estadiamento, segundo os protocolos específicos de oncologia e hematologia, que utilizam poliquimioterápicos, clorambucil e citostáticos.

Em todas as formas clínicas, os pacientes devem evitar substâncias capazes de degranular mastócitos (Quadro 52.3).

Há risco elevado de reação anafilática quando submetidos a procedimentos sob anestesia geral, com morfina, codeína, tubocurarina, tiopental, isoflurano e até mesmo lidocaína. São considerados anestésicos seguros para uso sistêmico: propofol, vecurônio e fentanil. Em contraste com o uso sistêmico, lidocaína é segura para anestesia local, respeitando as mesmas quantidades de anestésico/kg habitualmente usadas em cirurgia dermatológica.

## ■ Fibromatoses

*Fabiano Leal e David R. Azulay*

### Conceito

As fibromatoses compreendem um grupo heterogêneo de doenças não inflamatórias que apresentam aspectos patológicos e comportamento biológico semelhantes.

### Etiopatogenia

Embora de causa e mecanismo desconhecidos, elas se caracterizam por proliferação agressiva de fibroblastos, conseqüente à provável perda local de controle de multiplicação deles; é interessante observar que as recorrências são frequentes, mesmo após excisão cirúrgica da lesão. Sabe-se que o fibroblasto tem origem na célula mesenquimal pluripotencial primitiva; na pele, tem como função principal a síntese de mucopolissacarídeos que formam a substância fundamental, fibras colágenas e elásticas. Em 1964, Grillo demonstrou que uma cultura de fibroblastos sob condições adversas levaria tais células a adquirir as propriedades morfológicas e fisiológicas dos histiócitos, inclusive com capacidade de fagocitose. Restabelecendo as condições ideais de cultura, as células também restabeleceriam suas características originais. Sabe-se, ainda, que histiócitos em cultura apresentam, por volta do 10<sup>+</sup> dia, as mesmas características morfológicas e funcionais dos fibroblastos.

### Clínica

Além das *fibromatoses cutâneas*, existem *fibromatoses extracutâneas*. A seguir, é apresentada a classificação de Fretzin (Quadro 52.4) e são abordadas apenas as doenças que interessam ao dermatologista. Na maioria das outras formas, o envolvimento cutâneo manifesta-se principalmente por meio de tumores duros, de tamanhos variados, localizados no tecido subcutâneo.

Quadro 52.4	
Fibromatoses cutâneas e dos tecidos moles.	
Congênita e juvenil	Juvenil e adulta
Fibromatose congênita generalizada	Fibromatose palmoplantar
Fibromatose congênita múltipla	Fibromatose do pênis
Fibromatose hialina juvenil	Desmoide extra-abdominal

### **Fibromatose digital infantil (fibroma digital infantil recorrente)**

Clinicamente, caracteriza-se por nódulos fibrosos solitários ou múltiplos, sobretudo na face dorsolateral dos dedos dos pés e/ou das mãos. Podem existir desde o nascimento, porém seu aparecimento é mais comum antes do 1<sup>o</sup> ano de vida. Ocorre involução espontânea, e as recorrências, que são frequentes, cessam a partir dos 5 anos. A patologia apresenta como característica inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas e arredondadas nos fibroblastos, que são mais visíveis com colorações especiais (tricroômio de Mallory, hematoxilina férrica).

### **Fibroceratoma digital adquirido (fibroceratoma acral)**

Trata-se de lesão única, vegetante, córnea, que lembra um dedo supranumerário; situada nos dígitos e, menos frequentemente, na região palmoplantar; na base há um colarete de escamas (Figura 52.11). Outros diagnósticos diferenciais incluem corno cutâneo, tumor de Köenen e verruga vulgar. É uma proliferação fibroepitelial. O tratamento é cirúrgico.



Figura 52.11 Fibroceratoma digital adquirido. Observe o colarete de escamas. (Cortesia do Dr. Felipe Aguinaga.)

### **Fibromatose palmar (contratura de Dupuytren)**

Caracteriza-se pelo aparecimento de um ou de múltiplos nódulos, discretamente dolorosos, na região ulnar; após a fase de crescimento, a lesão involui, com aplanamento dos nódulos, surgindo fibrose e consequente contratura dos dedos. O diagnóstico diferencial se faz com a hanseníase. É a mais frequente das fibromatoses.

## **Fibromatose plantar (doença de Ledderhose)**

Doença de etiologia desconhecida, caracterizada por proliferação fibroblástica anormal na fáscia plantar; está frequentemente associada a outras fibromatoses, como contração de Dupuytren e doença de Peyronie, bem como à doença hepática alcoólica, ao uso de fármacos anticonvulsivantes, a diabetes melito, além da forma familiar autossômica dominante. Apenas 25% dos casos têm envolvimento bilateral; o sexo masculino costuma ser mais acometido e prevalece em pacientes de meia-idade (Figura 52.12).



Figura 52.12 Fibromatose plantar/doença de Ledderhose. (Cortesia da Dra. Luciana E. S. Saraiva.)

## **Doença de Peyronie (*induratio penis plastica*)**

É uma fibromatose dos septos intercavernosos que mantém o pênis permanentemente ereto e, em geral, encurvado. Sua associação à doença de Dupuytren induz a pensar que ambas as lesões sejam da mesma natureza. Nas fases iniciais de ambas, a injeção intralesional de corticoide de depósito é útil.

## **Dermatofibrose lenticular disseminada (síndrome de Buschke-Ollendorf)**

São fibromas papulosos, simétricos, localizados na parte superior do tronco, nos braços, nas nádegas e pernas, com associação de osteopoiquiose.

## **Tumor desmoide**

Caracteriza-se por massas fibromatosas profundas (a pele que o recobre é normal) com caráter invasivo, apesar de não metastatizar. A localização mais frequente é na parede abdominal, preferencialmente em mulheres. A cirurgia deve ser feita com ampla margem.

## **Histopatologia**

Basicamente, as lesões são constituídas de fibroblastos que podem apresentar aspectos morfológicos variados, colágeno e substância fundamental; algumas condições apresentam certos achados patológicos característicos.

## **Tratamento**



Em uma fase inicial, consiste em aplicações intralesionais de triancinolona 20 a 40 mg/mL, em alguns pontos, dependendo da extensão da lesão. A colchicina pode ser útil na dose de 1 a 1,5 mg, 2 vezes/semana, por via oral. A abordagem cirúrgica consiste na remoção parcial ou completa da aponeurose junto com a lesão.

## ▪ Fasciite nodular

Também conhecida como *fibromatose pseudossarcomatosa*, por apresentar o aspecto histológico de um fibroma mixoide com inúmeras mitoses. Clinicamente, trata-se de nódulo, em geral solitário, de crescimento rápido, com 1 a 4 cm de diâmetro, às vezes discretamente doloroso à pressão, com localização profunda (na ou sob a fáscia muscular), quase sempre no antebraço de adultos jovens. O tratamento é cirúrgico.

## ▪ Coxim interfalângiano (*knuckle-pads*)

Trata-se, na realidade, de pequenos fibromas achatados, com superfície discretamente ceratótica, de localização típica: parte dorsal das regiões interfalângianas proximais (Figura 52.13). Pode associar-se à doença de Dupuytren ou à surdez acompanhada de leuconíquia, constituindo assim a *síndrome de Bart-Pumphrey*.



Figura 52.13 Coxim interfalângiano (*knuckle-pads*).

A histopatologia é bastante característica, verificando-se hiperqueratose, acantose e prolongamento das cristas papilares. Também já foram observados acantose psoriasiforme, proliferação dos capilares e fibroblastos, inflamação perivascular e aumento das bandas de colágeno na derme. Lagieret *al.* classificam o coxim interfalângiano (CI) em duas formas: falso ou

pseudo-CI, resultado de atrito e representado por acantose e hiperqueratose; e o CI verdadeiro, caracterizado por hiperplasia epidérmica associado à proliferação de fibroblastos na derme.

Pacientes com CI consultam o dermatologista por motivos estéticos, porém não existe um tratamento específico para a doença. Alguns casos em crianças desaparecem espontaneamente na idade adulta, o que em geral não ocorre com a forma idiopática. Em se tratando de CI de origem traumática, uma vez removendo o atrito, pode haver remissão da lesão. Há várias tentativas terapêuticas descritas, entre elas fenol 50% e crioterapia, remoção cirúrgica e oclusão com gel de silicone; porém, a recidiva é frequente.

## ▪ **Dermopatia fibrosante nefrogênica/ fibrose sistêmica nefrogênica**

É uma condição de descrição relativamente recente que ocorre em nefropatas crônicos caracterizada por grandes áreas de esclerose com placas fibrosas nos membros e tronco associadas a contraturas flexurais. O mais importante agente etiológico é um radiocontraste que contém gadolínio (metal), utilizado em ressonância magnética; em geral a doença se inicia em até 3 meses do uso do gadolínio. Há diferentes formulações com este material, e algumas têm um potencial bem menor de desencadear a doença do que outras. Deve-se, então, optar por essas formulações e tomar outras medidas preventivas, como a menor dose a ser injetada em pacientes renais com taxa de filtração glomerular muito reduzida e fazer diálise logo após o exame. Eritropoetina em altas doses é uma eventual causa.

Os pacientes também apresentam esclerose cutânea com subsequente limitação de movimentos, inclusive da boca, esclerodactilia, miopatia, eosinofilia, artrite e sintomas cerebrais como uma das muitas manifestações arterioescleróticas. O envolvimento sistêmico que foi posteriormente descrito inclui fibrose pulmonar, miocárdica, da musculatura estriada e do diafragma, o que confere um pior prognóstico.

O exame histopatológico mostra proliferação na derme de fibroblastos e de células dendríticas, espessamento das fibras colágenas, aumento das fibras elásticas e fragmentação, inflamação com quantidade variável de plasmócitos e deposição de mucina (Capítulo 63, item *Mucinoses*).

No diagnóstico diferencial, deve-se considerar fasciite eosinofílica, esclerose sistêmica e escleromixedema; neste, o acometimento ocorre por meio de pápulas cêreas linearmente distribuídas, mais na face e no pescoço.

O tratamento consiste no uso de retinoides e PUVA, que podem controlar a evolução progressiva da doença.

## ▪ **Tumor de células gigantes da bainha do tendão**

É um tumor de tecidos moles relativamente comum; porém, é raro encontrá-lo na literatura dermatológica. Deve-se a uma proliferação benigna dos histiócitos, na articulação e tecido

sinovial peritendinoso, que se desenvolve ao redor da bainha externa do tendão, ligamento articular e na sinóvia articular. Na histopatologia, encontram-se células gigantes multinucleadas, histiócitos e fibroblastos em graus variáveis. A lesão se manifesta por nódulo firme de 1 a 3 cm, geralmente bilobulado e assintomático; a maior frequência ocorre nos quirodáctilos, punho e pés e, em regra, é monoarticular. Ao exame radiológico, apresenta aumento das partes moles com ou sem erosão óssea em 80% dos casos. O tratamento é cirúrgico, podendo ocorrer 10 a 20% de recidivas.

## ▶ **Neoplasias cutâneas malignas de origem mesenquimal**

### ■ **Dermatofibrossarcoma protuberans (Darier-Ferrand)**

É um tumor fibroblástico de baixa malignidade, com representação clínica muito característica: vários nódulos aglomerados em placas, protuberantes, superfície bocelada de evolução lenta e progressiva, chegando a ulcerar-se, de localização preferencial nas paredes abdominal e dorsal, podendo, entretanto, ter outras localizações (extremidades e cabeça). A apresentação pigmentada recebe o nome de *tumor de Bednar* e ocorre em menos de 5% dos casos (Figura 52.14).



Figura 52.14 Dermatofibrossarcoma protuberans. (Cortesia da Dra. Chan I Lym.)

A histopatologia é típica, com células fusiformes dispostas em rodaminhos, raras mitoses e atipias, invadindo derme profunda e hipoderme (ao contrário do dermatofibroma, é perifericamente mal delimitado do estroma circunjacente). A imuno-histoquímica revela positividade característica para CD34 e negatividade para XIIIa, exatamente ao contrário do que ocorre com os dermatofibromas.

Uma de suas características básicas é ser recidivante com muita frequência, mesmo após excisão cirúrgica ampla (Figura 52.15). Raramente, ocorrem metástases. A microcirurgia de Mohs é a melhor opção terapêutica.



Figura 52.15 Dermatofibrossarcoma protuberans. Recidiva após algumas excisões prévias. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

## ▪ **Fibrossarcoma**

É um sarcoma de células fusiformes com mitoses atípicas, representado clinicamente por tumor solitário profundo, de evolução lenta, podendo ulcerar-se; ocorre no adulto; é conhecida a rara apresentação congênita do tumor. Lesões-satélites são frequentes, havendo metástases na fase final. Pode advir de cicatrizes de queimadura ou de regiões irradiadas previamente.

## ▪ **Sarcoma epitelióide**

É uma modalidade de sarcoma fibroblástico, cuja histopatologia mostra um aspecto epitelióide ao redor de focos de necrose e depósitos de hemossiderina. A imuno-histoquímica revela positividade para citoqueratina e vimentina. É um tumor profundo, nodular, de evolução lenta, podendo chegar a alguns centímetros de diâmetro, que se desenvolve em adultos jovens; localiza-

se, de preferência, na face extensora dos membros e nas porções acrais; ocorrem metástases tardiamente (Figura 52.16).



Figura 52.16 Sarcoma epitelióide – metástase com aspecto "esporotricóide" típico.

### ▪ **Histiocitossarcoma**

Tem aspecto clínico e evolutivo semelhante ao dermatofibrossarcoma protuberante, porém o diagnóstico é feito em bases histopatológicas.

### ▪ **Fibroxiantoma atípico**

Na maioria das vezes, o tumor localiza-se em áreas expostas da cabeça e do pescoço de idosos, mas também ocorre em jovens, muitas vezes em áreas não expostas. Recentemente acompanhamos um pré-adolescente portador de xeroderma pigmentoso com lesão na face. Radioterapia prévia favorece o seu aparecimento. A lesão raramente ultrapassa 2,5 cm de diâmetro; é de crescimento rápido, discretamente eritematosa ou da cor da pele, por vezes ulcerada. Trata-se de neoplasia de baixa malignidade, com eventual metástase para linfonodo. A histopatologia contrasta com a evolução relativamente benigna do tumor, pois se caracteriza por células com núcleos hipercromáticos, pleomórficos, com figuras de mitose atípicas de linhagem fibrocítico-histiocítica, inclusive com células gigantes. Algumas células apresentam citoplasma espumoso. O principal diagnóstico diferencial é com o histiocitoma fibroso maligno. Outros diagnósticos a considerar são carcinoma espinocelular, melanoma e metástase. O tratamento é cirúrgico, com recorrências frequentes.

### ▪ **Hibernossarcoma**

É a malignização do hibernoma.

### ▪ **Lipossarcoma**

É um tumor mesenquimal maligno de partes moles; em geral, origina-se profundamente a partir da fáscia ou dos músculos. Há autores que acham que o tumor pode se desenvolver a partir de lipomas preexistentes. Acomete sobretudo adultos entre 50 e 70 anos de vida. Podem ocorrer metástases a distância, principalmente para os pulmões e fígado. O tratamento inicial é a exérese cirúrgica ampla, embora a radioterapia e a quimioterapia também sejam indicadas.

## ▪ Hemangiopericitoma e hemangioendotelioma malignos

Representam a malignização dos seus correspondentes benignos; metástases pulmonares são as mais frequentes; às vezes podem ocorrer metástases cutâneas.

## ▪ Angiossarcoma

Ocorre em vários órgãos, porém, ainda que raro, na pele. Há 2 formas frequentes e características, embora excepcionalmente também possa surgir muitos anos após radioterapia: (1) angiossarcoma do couro cabeludo e da face do idoso; (2) angiossarcoma secundário ao linfedema crônico (*síndrome de Stewart-Treves*).

O angiossarcoma do couro cabeludo e da face do idoso, como o nome diz, predomina em idosos do sexo masculino; surge muitas vezes como eritema ou placa eritematopurpúrica, por vezes simulando erisipela, no couro cabeludo ou, menos frequentemente, na face (Figura 52.17). É de crescimento centrífugo, relativamente rápido, inicialmente infiltrativo para, posteriormente, surgirem nódulos e/ou ulcerações (Figura 52.18). No início, muitas vezes é tratado como erisipela e, algumas vezes, ao longo da evolução, apresenta essa complicação. Podem levar à morte tanto as metástases (que são mais frequentes para linfonodos, pulmões e fígado), como, algumas vezes, as ulcerações com hemorragia ou destruição local.



Figura 52.17 Angiossarcoma – lesão eritematoviolácea, infiltrada, na região temporal. (Cortesia da Dra. Mariana Godinho.)



Figura 52.18 Angiossarcoma – lesão ulcerada no couro cabeludo. (Cortesia da Dra. Isabel Fonseca.)

A segunda forma, o angiossarcoma secundário ao linfedema crônico, predomina no sexo feminino, pois é descrita com maior frequência em linfedema pós-mastectomia radical. Ocorre também em linfedema congênito crônico, linfedema idiopático de início tardio e, mesmo, no causado por filariose. As manifestações clínicas são placas e nódulos, por vezes azulados, que precedem ulcerações. Metástase pulmonar é frequente.

Na patologia, podem-se encontrar graus variados de diferenciação celular, inclusive dentro de uma mesma lesão, bem como células endoteliais atípicas tendendo a formar canais vasculares, por vezes também massas ou infiltrações lineares entre as fibras colágenas.

O tumor é, quase invariavelmente, de péssimo prognóstico. Por ser infiltrativo, acomete áreas muito maiores do que se supõe clinicamente, demandando, portanto, cirurgia radical com amplas margens laterais e em profundidade. Radioterapia complementar pode aumentar a sobrevida dos pacientes.

## ▪ Sarcoma de Kaposi

*João C. Avelleira, Mônica Manela-Azulay e Rubem D. Azulay*

### **Conceito**

Trata-se de angiorreticulose multicêntrica, não metastática, capaz de surgir, simultânea ou progressivamente, na pele e/ou em vários órgãos. De etiologia inicialmente desconhecida, o sarcoma de Kaposi (SK) foi descrito em 1872 por *Moritz Kaposi*. Neoplasia raramente observada até 1980, o SK tem-se tornado uma doença comum, distinguindo-se 4 formas epidemiológicas: *sarcoma de Kaposi clássico* (SKC), *sarcoma de Kaposi endêmico ou africano* (SKA), *sarcoma de Kaposi do imunodeprimido* (SKI) e *sarcoma de Kaposi relacionado com a AIDS* ou

epidêmico (SKE).

## **Epidemiologia**

O *SKC* é próprio dos idosos (5<sup>+</sup> décadas de vida) e de ocorrência rara (0,02 por 100 mil habitantes). Há predileção pelo sexo masculino (10:1), e, contrariando o que se admitia tradicionalmente, aclaramos que a doença não tem predileção racial. Embora qualquer região possa ser acometida, na grande maioria dos casos, os membros inferiores são os mais afetados. Geralmente, há linfedema secundário. Lesões viscerais são raras (cerca de 10%) e, quando ocorrem, as localizações mais acometidas, em ordem de frequência, são trato gastrointestinal, pulmões e gânglios linfáticos. As manifestações tegumentares variam desde manchas, pápulas, nódulos até placas infiltradas, lesões vegetantes e tumorações de tonalidade eritematoviolácea (Figuras 52.19 a 52.21). A doença tem evolução eminentemente crônica, sendo raras as formas letais. O *SKC* está associado à frequência aumentada de tumores de origem linforreticular em cerca de 10% dos casos.



Figura 52.19 Sarcoma de Kaposi – forma clássica.





Figura 52.20 Sarcoma de Kaposi – forma clássica. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 52.21 Sarcoma de Kaposi. Múltiplas lesões.

O *SKA*, identificado na década de 1950 nas Áfricas Equatorial e Central, representa, nos dias atuais, 9% de todas as doenças malignas do Zaire e 5% de Uganda.

Apresenta 4 subtipos: nodular, florido, infiltrativo e linfadenopático. A variante nodular é observada em adultos jovens, com preponderância do sexo masculino (6:1). Caracteriza-se por nódulos eritematovioláceos nas mãos e nos pés. Envolvimento visceral é raro. Assemelha-se clinicamente à forma clássica. A variante florida caracteriza-se por massas tumorais localmente

invasivas, e a infiltrativa invade estruturas subdérmicas, inclusive ossos. A variante linfadenopática, que ocorre predominantemente em crianças, caracteriza-se por linfadenopatia generalizada, por vezes com invasão visceral e envolvimento cutâneo infrequente. O prognóstico é muito ruim, com evolução fulminante e fatal.

O *SKI* tem sido observado em pacientes em uso de fármacos imunossupressores (ciclosporina, ciclofosfamida, corticoide, azatioprina etc.). O tempo médio de desenvolvimento do tumor, após instituída a terapêutica imunossupressora, é de 16 meses. Nessa forma, manifestações tegumentares ocorrem com frequência. O envolvimento visceral ocorre em torno de 25% dos casos, sendo raro o acometimento ganglionar. Na grande maioria dos casos, a suspensão da terapêutica imunossupressora é suficiente para a involução do tumor.

O *SKE* ocorre em 95% dos casos nos grupos de homens que fazem sexo com homens e bissexuais masculinos. Menos de 10% dos usuários de drogas intravenosas são atingidos, e os pacientes africanos também apresentam baixa incidência dessa variedade. Alguns cofatores, além da imunossupressão (citomegalovírus, nitritos voláteis e fatores genéticos), foram propostos na tentativa de explicar o desenvolvimento da neoplasia nesse grupo específico. Algumas evidências epidemiológicas apontam para a possibilidade de o SKE ser causado por um agente infeccioso (ainda não identificado) transmitido por relação sexual (Capítulo 64, item *Síndrome da imunodeficiência adquirida* e Figuras 64.13 a 66.16).

## **Etiopatogenia**

Há relação com o herpes-vírus 8, parecendo ser o vírus necessário, mas não suficiente para eclosão da doença, visto que existem portadores assintomáticos do HHV-8. A transmissão ocorre por contato sexual, mas também pela saliva.

O HHV-8 codifica proteínas que atuam na inflamação, regulação do ciclo celular da angiogênese, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento básico de fibroblastos e interleucina-6. O gene mais importante do HHV-8 latente é ORF73, que codifica o LANA ou LAN-1, antígeno que impede a apresentação do antígeno de histocompatibilidade (HLA) pelas células infectadas, ajudando a “driblar”, deste modo, o sistema imune; o HHV-8 bloqueia ainda algumas proteínas supressoras tumorais, entre elas a p53. O gene *tat* do HIV codifica a proteína Tat-1, que amplifica a atividade de diferentes citocinas e fatores angiogênicos.

## **Histopatologia**

A célula de origem parece ser de linhagem endotelial linfática, corroborando para isso a reatividade para EM4 e PAL E; no entanto, as células fusiformes apresentam o antígeno CD34, uma glicoproteína expressa nas células endoteliais de pequenos vasos, e não nas células de linhagem linfática.

Os achados histopatológicos são indistinguíveis nos quatro tipos de SK e guardam correlação íntima com a apresentação clínica das lesões (mácula, pápula, nódulo etc.). Os achados

histopatológicos das lesões iniciais são inespecíficos e lembram tecido de granulação, eventualmente com células endoteliais proeminentes. Em lesões bem estabelecidas, são característicos os seguintes achados: fendas vasculares, extravasamento de hemácias, aumento do número de vasos sanguíneos, cujas paredes são revestidas por células endoteliais proeminentes e massas de células fusiformes com certo grau de atipia, e poucas figuras de mitose (Figuras 52.22 e 52.23). Têm sido reiteradamente observadas, em pele aparentemente sã de pacientes com SKE, alterações angioproliferativas denominadas pré-SK.

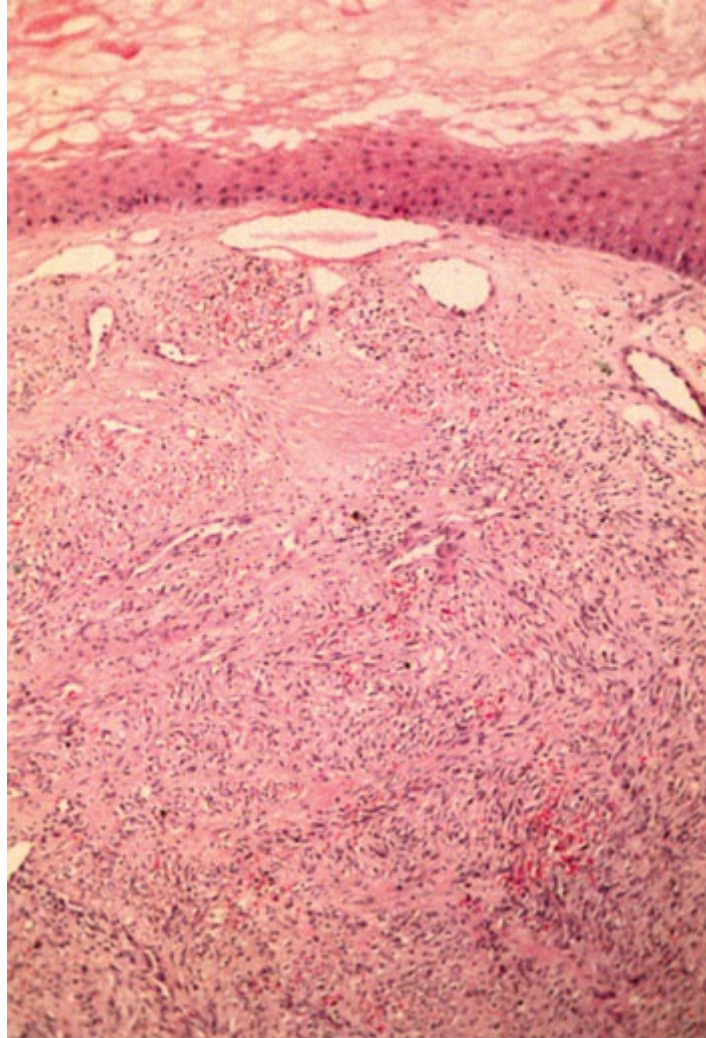


Figura 52.22 Sarcoma de Kaposi. Observam-se aumento da vascularização com células endoteliais proeminentes, numerosas fendas, extravasamento de hemácias e proliferação de células.

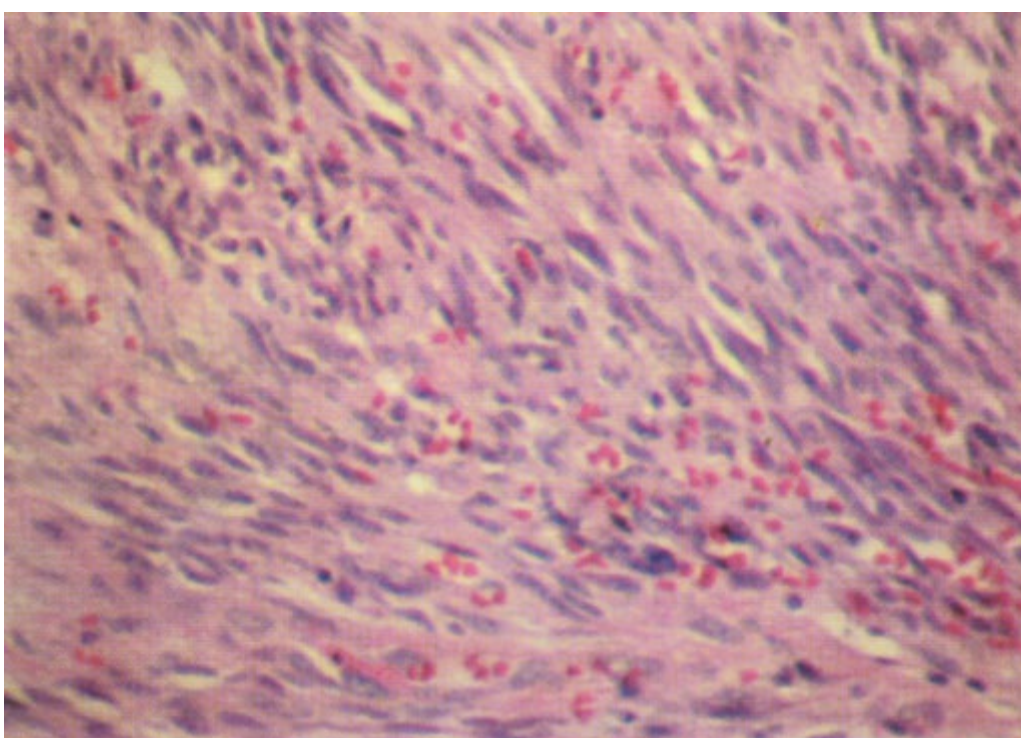


Figura 52.23 Sarcoma de Kaposi. Em maior aumento, observam-se proliferação de células fusiformes, poucas atypias, esboço de fendas, extravasamento de hemácias. Lesão consolidada.

## **Diagnóstico**

Baseia-se fundamentalmente nos achados clínicos e exame histopatológico. Contexto epidemiológico pode aumentar o grau de suspeição. A detecção imuno-histoquímica do antígeno LANA-1 do HHV-8 pode ser útil nos casos duvidosos. Exames de imagem como tomografia computadorizada ou ressonância podem ser úteis na detecção de lesões em diversos órgãos assim como endoscopia digestiva alta ou colonoscopia para o acometimento do trato gastrintestinal.

## **Diagnóstico diferencial**

Equimose (lesão inicial), angiodermite, líquen plano, hanseníase virchowiana, hemangioma, leucemia, dermatofibroma, melanoma, granuloma piogênico, pseudossarcoma de Kaposi e angiomatose bacilar.

## **Evolução**

Em alguns casos de SK clássico, foi descrita a regressão espontânea de algumas lesões ao lado do aparecimento de novas lesões. Entretanto, foi o acompanhamento dos casos de SK, em pós-transplantados renais, que mostrou haver regressão, após a retirada da medicação imunossupressora, e recidiva de lesões, após a reintrodução dos fármacos antirrejeição. Essas observações foram reforçadas após o início dos esquemas antirretrovirais mais agressivos, contendo inibidores da protease, no tratamento dos pacientes infectados pelo vírus HIV. Nesses pacientes, regressão clínica e mesmo histopatológica, total ou parcial, das lesões cutaneomucosas e viscerais foi obtida em média de 2 a 7 meses após a introdução dos inibidores da protease. A regressão foi acompanhada pela não detecção do vírus pela PCR nas lesões e associada à queda

dos níveis de HHV-8 em células mononucleares do sangue periférico também por PCR.

## **Tratamento**

Depende da extensão, localização das lesões e evolução clínica da doença. O tratamento local está indicado nas lesões solitárias de todas as variantes de SK que podem ser excisadas, submetidas a radioterapia ou a irradiação pelo *laser*. Lesões superficiais e planas podem ser tratadas com sucesso pelo nitrogênio líquido, ou, mais recentemente, pela alitretinoína tópica, que é um retinoide. Se houver mais de 10 lesões, acometimento de mucosas ou de vísceras, a melhor opção é o tratamento sistêmico, que consiste basicamente em quimioterapia e antivirais.

### **Quimioterapia**

Pacientes com doença rapidamente progressiva ou com comprometimento sistêmico requerem quimioterapia com substâncias citotóxicas. Além dos alcaloides vincristina e vimblastina, que podem ser administrados por via intravenosa, intra-arterial ou intralesional, existem diferentes regimes poliquimioterápicos utilizando actinomicina D, adriamicina, bleomicina e dacarbazina, em várias combinações. Recentemente, resultados bem mais promissores foram obtidos com daunorrubicina ou doxorrubicina lipossomais e, como segunda opção, paclitaxel.

O interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), embora eficaz apenas nas fases iniciais, deixou de ser recomendado devido à toxicidade e à maior eficácia dos esquemas atuais.

### **Antivirais**

Um dos problemas na terapêutica dos herpes-vírus é que os medicamentos utilizados atuam apenas na replicação viral, sem atividade nos períodos de latência. Com relação ao HHV-8, os estudos mostraram que a maior parte das células de SK infectadas estaria na fase latente. Esses fármacos, no entanto, poderiam ser capazes de prevenir novas lesões ou mesmo o aparecimento do sarcoma de Kaposi em pacientes HIV-positivos infectados com o HHV-8, conforme têm sugerido alguns trabalhos epidemiológicos retrospectivos, que observaram menor incidência de SK em pacientes imunodeprimidos que fizeram ou fazem uso de foscarnet, ganciclovir. Recentemente, *Boulangier* referiu que o HHV-8 *in vitro* foi sensível ao foscarnet, cidofovir e adefovir.

Houve disseminação da SKC em 5 pacientes que usaram rituximabe para o tratamento de outras comorbidades.

## **▪ Neurofibrossarcoma (tumor maligno da bainha nervosa)**

Cerca de 50% dos pacientes apresentam neurofibromatose e, destes, 4 a 5% apresentarão essa evolução. Dor, crescimento rápido, endurecimento e déficit motor sugerem transformação maligna. O tumor advém, em geral, de neurofibromas plexiformes com metastatização tardia e privilegia, nesta frequência: pulmão, fígado, SNC e osso. Geralmente a disseminação se dá por via linfática ou através das bainhas nervosas subcutâneas. Apresenta-se com massas fasciculadas ou em cordões de células fusiformes atípicas (Figura 52.24). Discordamos daqueles que pensam haver

perigo de transformação com trauma cirúrgico de neurofibromas (biopsia e/ou ressecção de lesões – Capítulo 71, item *Neurofibromatoses*).



Figura 52.24 Neurofibrossarcoma. Paciente com neurofibromatose. Observe também neurofibromas e neurofibroma plexiforme no outro membro superior. (Cortesia da Dra. Fernanda Tassara.)

## ► Bibliografia

### Neoplasias cutâneas benignas de origem mesenquimal e afins

Alam NA, Barclay E, Rowan AJ *et al.* Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol.* 2005 Feb;141(2):199-206.

Alam NA, Olpin S, Leigh IM. Fumerate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol.* 2005 Jul;153(1):11-7.

Arrua GGA, Cadena GMM, Filippo AA, Azulay DR, Azulay RD. Piloleiomioma múltiplo: Relato de três casos tratados com nifedipina. *An Bras Dermatol* 1991 Nov-Dez;66(6):303-5.

Bakos L. Multiple cutaneous granular cell tumors with systemic defects: a distinct entity? *Int J Dermatol.* 1993 Jun;32(6):432-5.

Bologna J, Jorizzo J, Rapini RP. *Dermatology.* 2 ed. London: Mosby, 2007.

- Boneti KK, Mendonça IM, Azulay DR. Leuconíquia verdadeira congênita associada à surdez: síndrome de Bart-Pumphrey? *Med Cutan Iber Lat Am* 2011 Jul-Ago;39:193-6.
- Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):27-30.
- Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):508-516.
- Calikoglu E, Augsburg E, Chavaz P, Saurat JH, Kaya G. CD44 and hyaluronate in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol*. 2003 Mar;30(3):185-9.
- Champion RH, Burton JL, Burns DA *et al*. Rook/Wilkison/Ebling. *Textbook of dermatology*. 8<sup>+</sup> ed. New York: Blackwell Science, 2010.
- Costa ALF, Carvalho TCB, Sousa AVL. Mastocitose bolhosa na criança: relato de caso. *An Bras Dermatol* 2005 Nov-Dez;80(6):603-5.
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol*. 2001 Oct;23(5):383-93.
- Duffy KL, Green L, Harris R, Powell D. Treatment of nephrogenic systemic fibrosis with Re-PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59(2 Suppl 1): S39-40.
- Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr B *et al*. *Lever's histopathology of the skin*. 10<sup>+</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2008.
- Enzi G, Inelmen EM, Baritussio A, Dorigo P, Prosdocimi M, Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J Clin Invest*. 1977 Dec;60(6):1221-9.
- Gon AS, Minelli L, Mendes MF. Lipomatose simétrica benigna. *An Bras Dermatol* 2005 Set-Out;80(5):545-6.
- Gross VL, Lynfield Y. Multiple cutaneous granular cell tumors: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2002 May;69(5):343-6.
- Grosshans EM, Le Coz CJ. Alcohol intake, lipid metabolism, and the skin. *Clinics Dermatol*. 1999 Jul-Aug;17(4):413-6.
- Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol*. 2001 Feb;42(1):15-21.
- Hartmann K, Hermes B, Rappersberger K, Sepp N, Mekori YA, Henz BM. Evidence for altered mast cell proliferation and apoptosis in cutaneous mastocytosis. *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):554-9.
- Kaatz M, Barta U. Mastocitose cutânea difusa na infância: tratamento bem-sucedido com PUVA. *An Bras Dermatol* 2000 Nov-Dez;75(6):737-43.
- Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D. *Diagnostic immunohistochemistry of the skin*. London: Chapman & Hall Medical, 1998. pp. 38-51.
- Maciel LDL, Velasques E, Fortes ARS, Caldas AT, Dib C. Tumor de Abrikossoff: múltiplas lesões. *RioDermatol* 2008 Out-Dez;17:17-8.
- Mansoor A, White CR Jr. Myxofibrosarcoma presenting in the skin: clinicopathological features and differential diagnosis with cutaneous myxoid neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 2003 Aug;25(4):281-6.
- Marcilly MC, Balme B, Haftek M *et al*. Sub-total hereditary leukonychia, histopathological and electron microscopy study of "milky" nails. *Ann Dermatol Venereol*. 2003 Jan;130(1 Pt 1):50-4.

- Muscardin LM, Paradisi M, Provini A, Cota C, Marzetti G. Multiple cutaneous granular cell tumors, joint hypermobility and mild facial dysmorphism in a child. *Int J Dermatol*. 2006 Jul;45(7):847-50.
- Onder M, Adisen E. A new indication of botulinum toxin: leiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):325-8.
- Pereira JM, Pereira FCN, Pereira VCN. Coxins interfalangeanos sobre paquidermodactilia. *An Bras Dermatol*. 2004 Mai-Jun;79(3): 313-21.
- Pitts FN Jr. Colchicine therapy for palmar fibromatosis. *N Engl J Med*. 1995 Aug 10;333(6):393.
- Raj PP. Botulinum toxin therapy in pain management. *Anesthesiol Clin North America*. 2003 Dec;21(4):715-31.
- Revollar Y, Paredes A, Palomino V, Vicuña C, Sánchez G, Coronado J. Leiomiomatosis cutánea y uterina: síndrome de Reed. *Dermatol Peru*. 2005 Sep-Dic;15(3):241-4.
- Rotunda A, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):973-8.
- Stavropoulos PG, Zouboulis CC, Trautmann C, Orfanos CE. Symmetric lipomatoses in female patients. *Dermatol*. 1997;194(1):26-31.
- Stout AP, Salter R. Tumors of the soft tissue. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1967.
- Streams BN, Liu V, Liégeois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan;48(1):42-7.
- Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT *et al*. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1;145(3):234-5.
- Valent P, Horny H-P, Escribano L *et al*. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001 Jul;25(7):603-25.
- Weedon D. *Skin Pathology*. 3<sup>+</sup> ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI *et al*. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>+</sup> ed. New York: MacGraw Hill, 2008.
- Zaccaria E, Rebora A, Rongioletti F. Multiple eruptive dermatofibromas and immunosuppression: report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2008 Jul;47(7):723-7.
- Zarur SAD, Ferreira JA, Lima RB, Valle HA. Fibroqueratoma adquirido: relato de 10 casos. *An Bras Dermatol* 1999 Set-Out;74(5):475-9.

## Neoplasias cutâneas malignas de origem mesenquimal

- Azulay RD. *Doença de Kaposi*. Tese de Docência Livre. Cadeira de Dermatologia e Sifilografia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Brasil, Rio de Janeiro, 1949.
- Bell D. Atypical fibroxanthoma and malignant fibrous histiocytoma. *Am J Dermatopathol*. 1979 Summer;1(2):185.
- Boulangier E. Human herpesvirus 8 (HHV8). II. Pathogenic role and sensitivity to antiviral drugs. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1999 Jan-Feb;57(1):19-28.
- Clifford KS, Demierre MF. Progression of classic Kaposi's sarcoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jul;53(1):155-7.
- Cordero E, López-Cortés LF, Viciano P, Alarcón A, Pachón J. Foscarnet and AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 1997 Nov;11(14):1787-8.



- Diaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W, Metze D. Fibroblastic/myofibroblastic sarcoma of the skin: a report of five cases. *J Cutan Pathol*. 2003 Feb;30(2):128-34.
- Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002 May;39(5):311-4.
- Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002 Mar 1;62(5):1573-7.
- Fleury LFF, Sanches JA. Sarcomas cutâneos primários. *An Bras Dermatol* 2006 Mai-Jun;81(3):207-21.
- Garcia GJT, Azulay DR, Azulay RD. Angiossarcoma de couro cabeludo e face em paciente idoso. *Arq Med* 1995;9(3):176-8.
- Geller M, Bonalumi A. *Neurofibromatose*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. pp. 168-9.
- Helwig EB, May D. Atypical fibroxanthoma of the skin with metastases. *Cancer*. 1986 Jan;57(2):368-76.
- Manela-Azulay M. *Sarcoma de Kaposi na síndrome de imunodeficiência adquirida*. Tese de Mestrado. Área de concentração: dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1992.
- Marshall ME, Hatfield ST, Hatfield DR. Arteriovenous malformation simulating Kaposi's sarcoma (Pseudo-Kaposi's sarcoma). *Arch Dermatol*. 1985 Jan;121(1):99-101.
- Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Halai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS*. 1996 Sep;10(10):1101-5.
- Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1181-5.
- Morais PM, Schettini APM, Chirano CA, Nakamura G. Tumor de Bednar (dermatofibrossarcoma pigmentado): relato de caso. *An Bras Dermatol* 2005 Mai-Jun;80(3):273-6.
- Nodit L, Hunt JL. Pathology quiz case: cutaneous angiosarcoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 May;129(5):591-3.
- Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59(2):179-206.
- Tiussi RM, Cau ALO, Diniz LM, Lucas EA. Sarcoma de Kaposi: achados clinico-patológicos nos pacientes atendidos no Hospital Universitário Cassiano Moraes – Vitória – Espírito Santo, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2012 Mar-Abr;87(2):258-65.

# Linfomas e Pseudolinfomas

*Flavia Cassia e David R. Azulay*

## ► Linfomas cutâneos

A infiltração da pele por linfócitos neoplásicos pode ser primária (linfoma cutâneo primário) ou secundária, pela disseminação de linfomas nodais e leucemias.

*Linfomas cutâneos primários* são definidos como neoplasias linfocíticas que se apresentam clinicamente na pele e que não apresentam doença extracutânea no momento do diagnóstico e até por 6 meses após. Podem ter origem nas células T, *natural killer* (NK) ou B; mostram considerável variação na sua apresentação clínica, histológica, imunofenotípica e no prognóstico. A incidência anual dos linfomas cutâneos primários nos EUA é de 1/100.000 habitantes, sendo 75% de células T, com predomínio da micose fungoide e suas variantes. São mais comuns em homens depois dos 45 anos de idade.

A expressão de CD3, CD4, CD8, CD43 ou CD45 confirma o caráter de células T, e a expressão de CD20 (principalmente), CD19, CD22, CD23 ou CD79 confirma a celularidade B.

Estudos recentes têm mostrado que o comportamento clínico e biológico dos linfomas cutâneos primários é diferente dos linfomas nodais, sendo, portanto, um grupo distinto de doenças. Por esse motivo, o Grupo de Estudo de Linfoma Cutâneo da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) propôs, em 1997, uma nova classificação para os linfomas cutâneos, que correlaciona as características histológicas com o seu comportamento clínico. A classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) para tumores dos tecidos linfoides e hematopoiéticos também considerou os linfomas cutâneos primários como um grupo separado de doenças. Recentemente, as 2 organizações propuseram uma classificação de consenso: a

classificação WHO-EORTC para linfomas cutâneos (Quadro 53.1). O comportamento clínico varia de acordo com essa classificação e encontra-se detalhado no Quadro 53.2.

### Quadro 53.1

#### Classificação WHO-EORTC para linfomas cutâneos.

Linfomas cutâneos de células T e de células NK

Micose fungoide

Micose fungoide – variantes e subtipos

MF foliculotrópica

Reticulose pagetoide

*Cutis laxa* granulomatosa

Síndrome de Sézary

Linfoma/leucemia de células T do adulto

Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias CD30<sup>+</sup>

Linfoma cutâneo primário de células grandes anaplásicas

Papulose linfomatoide

Linfoma subcutâneo de células T, paniculite-símile

Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal

Linfoma cutâneo primário periférico de células T, não especificado

Linfoma cutâneo primário agressivo epidermotrópico de células T CD8<sup>+</sup>

Linfoma cutâneo de células T  $\gamma\delta$

Linfoma cutâneo primário de células T CD4<sup>+</sup> pleomórficas pequenas e médias

Neoplasia de precursor hematológico

Neoplasia hematodérmica CD4<sup>+</sup> (linfoma de célula NK blástica)

Linfomas cutâneos de células B

Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal

Linfoma cutâneo primário centrofolicular

Linfoma cutâneo primário difuso de células B grandes, tipo perna

Linfoma cutâneo primário difuso de células B grandes, outros

Linfoma cutâneo primário intravascular de células B grandes

NK = *natural killer*; MF = micose fungoide.

### Quadro 53.2

#### Comportamento clínico de acordo com o tipo de linfoma cutâneo.

#### Linfomas cutâneos de células T

##### Comportamento clínico indolente

Micose fungoide

Micose fungoide foliculotrópica

Reticulose pagetoide

*Cutis laxa* granulomatosa

Linfoma cutâneo primário de células grandes anaplásicas

Linfomatose papuloide

Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile

Linfoma cutâneo primário CD4 – linfoma de células T pleomórficas pequenas/médias

### Comportamento clínico agressivo

Síndrome de Sézary

Linfoma cutâneo primário de células NK/T – linfoma do tipo nasal

Linfoma cutâneo primário agressivo de células T CD8

Linfoma cutâneo primário de células Tg/δ

Linfoma cutâneo primário de células T periféricas não especificado

### Linfomas cutâneos de células B

#### Comportamento clínico indolente

Linfoma cutâneo primário da zona marginal de células B

Linfoma cutâneo primário centrofolicular

#### Comportamento clínico intermediário

Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna

Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outros

Linfoma cutâneo primário de grandes células B, intravascular

## ■ Linfomas cutâneos de células T

### Conceito

O termo *linfoma cutâneo de células T* (LCCT) foi criado por Lutzner *et al.*, em 1975, para descrever um grupo de linfomas com manifestações primárias na pele. Com os avanços recentes das técnicas de imuno-histoquímica e biologia molecular, tornou-se claro que o termo *linfoma cutâneo de células T*, com seus diversos fenótipos, corresponde a um grupo heterogêneo de quadros clínicos com diferentes características histológicas, prognósticas e respostas terapêuticas. A *micose fungoide* é o subtipo de linfoma cutâneo de células T mais frequente, junto com suas variantes (reticulose pagetoide, micose fungoide foliculotrópica e *cutis laxa* granulomatosa). Outros exemplos de LCCT são: síndrome de Sézary, síndromes linfoproliferativas CD30 positivas (linfomas de células grandes anaplásicas CD30 positivas e papulose linfomatoide), leucemia/linfoma de células T do adulto, linfoma de células T subcutâneo tipo paniculite, linfoma de células NK/T extranodal e linfomas T periféricos.

### Epidemiologia

Considerada uma doença relativamente rara, a micose fungoide tem sido diagnosticada com frequência crescente, sobretudo na América do Norte. A taxa de mortalidade, entretanto, parece ter diminuído. Isso se deve ao fato de pacientes com o diagnóstico de parapsoríase em grandes placas estarem sendo incluídos nos estudos de micose fungoide, uma vez que aquela é considerada uma fase inicial deste quadro. Contudo, tal fato ainda é motivo de discussão, já que, para alguns autores, as lesões de parapsoríase evoluiriam para MF em apenas 10% dos casos.

## **Etiopatogenia**

A etiologia do linfoma cutâneo permanece desconhecida. A ideia de que a doença poderia surgir a partir de uma estimulação antigênica crônica determinou inúmeros estudos sobre as possíveis causas dos LCCT, incluindo vírus (HTLV-1, EBV), bactérias (*S. aureus*) e exposição ocupacional a agentes químicos; no entanto, os resultados não foram conclusivos.

Três fatos são comuns a todos os LCCT: (1) os LCCT são neoplasias malignas das células T CD4+ próprias da pele, que diferem das outras células T CD4+ por apresentarem, obrigatoriamente, um receptor específico na sua superfície, o *cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA), o que não traduz necessariamente malignidade, ocorrendo também em processos inflamatórios cutâneos. O CLA se expressa em células T de memória que têm habilidade de se dirigirem para a pele por meio da ligação com a E-selectina nas células endoteliais, deixando os vasos e migrando para a pele. Nos LCCT, tais células, normalmente recrutadas para a resposta imune celular cutânea, parecem não sofrer apoptose, acumulando-se na pele; (2) por outro lado, células T CD8+ têm um importante papel na patogenia do LCCT mediando a resposta antitumoral. Altos números de células T CD8+ nas lesões cutâneas de LCCT conferem maior sobrevida aos pacientes, independentemente do estágio clínico. Na doença avançada, há um aumento da relação CD4/CD8 no sangue periférico. Anormalidades na via *Fas/Fas ligante* (proteínas transmembrana da família do TNF- $\alpha$  cuja ligação provoca apoptose) já foram identificadas em biopsias de pele de LCCT, com aumento da expressão de *Fas* nas fases iniciais e perda nas tardias; (3) a epiderme dos pacientes com LCCT parece ser um microambiente propício para as células malignas, com o predomínio de citocinas da via Th2 (principalmente IL-4 e IL-5) e diminuição dos níveis de IFN- $\gamma$ , o que torna possível a progressão da doença.

## **Clínica**

Os linfomas cutâneos de células T podem ser divididos em 2 grandes grupos: micose fungoide e suas variantes e LCCT não micose fungoide.

### **Micose fungoide e suas variantes**

**Micose fungoide.** A micose fungoide (MF) corresponde a cerca de 50% dos casos de LCCT e é caracteristicamente uma doença do adulto.

As lesões cutâneas são de 3 tipos fundamentais: lesões eritematoescamosas, lesões eritematoinfiltradas (placas) e lesões tumorais, que se seguem, na maioria dos casos, com certa regularidade cronológica. No estágio inicial, há máculas únicas ou múltiplas, eritematosas, descamativas, de diferentes tamanhos e, em geral, bem-definidas; têm preferência pelas áreas não expostas (nádegas, regiões inguinais, inframamárias) e sua tonalidade pode variar de laranja a vermelho-violeta. Podem ser assintomáticas ou intensamente pruriginosas. Por vezes, desaparecem espontaneamente sem deixar cicatriz. Esse estágio pode durar meses ou anos antes de progredir para o de placas, ou estas podem surgir *de novo*. As placas são lesões bem

demarcadas, descamativas, elevadas, de cor vermelha a violácea e com endureção variável (Figuras 53.1 e 53.2). As lesões nesse estágio podem também regredir espontaneamente ou coalescer para formar grandes placas com bordas arciformes ou serpinginosas, com clareamento central e ocorrer hiper ou hipopigmentação com ou sem poiquilodermia (Figura 53.3).



Figura 53.1 Mucose fungoide – lesões em placa – tronco.



No estágio tumoral, as lesões são vermelho-amarronzadas ou violáceas, de superfície lisa, mas frequentemente ulceram e tornam-se secundariamente infectadas. Essas lesões ocorrem sobre placas ou máculas preexistentes, o que mostra a evolução em fases e o crescimento em profundidade. Têm predileção pela face e pelas dobras: axilas, virilhas, fossa antecubital, e, em mulheres, pela região inframamária; contudo, podem ocorrer em qualquer localização (Figuras 53.4 a 53.6).



Figura 53.3 Micoze fungoide em placas. Placa eritematoviolácea levemente descamativa com formato de “ferradura”, como resultado da resolução espontânea que ocorreu em algumas lesões apresentadas pela paciente. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 53.4 Micose fungoide – múltiplas lesões no tronco em estágio tumoral.



Figura 53.5 Micose fungoide – lesão tumoral exulcerada. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)





Figura 53.6 Micose fungoide – grande lesão tumoral, com áreas de exulceração. (Cortesia da Dra. Bruna M. Freire.)

O conceito recente denominado “transformação de grandes células” da MF é clinicopatológico e anuncia uma doença mais agressiva, menor sobrevida e que requer terapia mais agressiva. A certeza dessa transformação é dada pela histopatologia mediante o achado de grandes linfócitos (aproximadamente 4 vezes maiores que o tamanho de pequenos linfócitos) em quantidade superior a 25% da população das células. A suspeita clínica é fundamentada pelo aparecimento de nódulo solitário sobre placa ou mácula de aspecto clássico, aparecimento abrupto de múltiplas pápulas ou nódulos e em tumores novos ou que aumentaram de tamanho.

A *forma d’emblée* constitui-se de lesões tumorais *de novo*, ainda que, nos dias atuais, ela seja contestada por alguns autores, por acharem que pode tratar-se, na verdade, de outro tipo de linfoma cutâneo primário. É da apresentação tumoral que adveio a terminologia fungoide, pois tem o aspecto de um cogumelo.

A *forma eritodérmica* pode surgir tanto *de novo* ou como resultante de lesões de MF preexistentes e não deve ser confundida com a síndrome de Sézary (ver adiante). A pele está difusamente vermelho-brilhante com descamação aparente, sendo possível a ocorrência de áreas características de pele sã, simétricas. O acometimento da face pode levar à *fácies leonina* (Figura 53.7), com acentuação marcante das dobras. Febre, calafrios, perda de peso, fraqueza e insônia secundária ao prurido exagerado são queixas comuns. Ceratose, descamação e fissuras das palmas e plantas, alopecia, ectrópio e distrofia ungueal podem ocorrer.



Figura 53.7 Micose fungoide – fácies leonina.

**granulomatosa.** A *cutis laxa* granulomatosa (CLG) caracteriza-se por grandes áreas infiltradas, com poiquilodermia, que resultam em dobras cutâneas atroficas com perda das fibras elásticas (elastólise em toda a derme). Recomenda-se investigação cuidadosa, a fim de estadiamento, devido a grande associação desse aspecto clínico à doença de Hodgkin.

**Reticulose pagetoide.** Duas formas clínicas diferentes podem ser observadas; apesar de apresentarem a mesma histologia, diferem completamente no seu curso clínico: *Woringer-Kolopp* (WK), a variante localizada, é caracterizada por placas vermelho-amarronzadas que acometem principalmente a região dorsal das extremidades (Figura 53.8). As lesões persistem por longos períodos e a progressão para linfoma sistêmico é rara. *Ketron-Goodman* (KG), a variante generalizada, em que numerosas placas avermelhadas, lembrando as da micose fungoide, desenvolvem-se rapidamente; o envolvimento dos linfonodos é comum e o comportamento biológico costuma ser agressivo. Atualmente, a variante generalizada KG é considerada como linfoma cutâneo primário agressivo epidermotrópico de células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> ou linfoma  $\gamma\delta$ .



Figura 53.8 Micoise fungoide – variante Woringer-Kolopp. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

**Micoise fungoide foliculotrópica.** Há envolvimento preferencial da cabeça e do pescoço, em que se observam pápulas foliculares, placas endurecidas e tumores. A ocorrência de alopecia, prurido e infecções bacterianas secundárias é comum. Pode ou não haver depósito de mucina no epitélio folicular (Figura 53.9; Capítulo 63, item *Mucinoses*).



Figura 53.9 Micoise fungoide – alopecia mucinosa. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

Do ponto de vista estritamente morfológico, podemos ainda referir *outras manifestações clínicas de micoise fungoide*, a saber: acneiforme, pustulosa, granulomatosa, bolhosa, papilomatosa e verrucosa, hipocrômica (mais comum em melanodérmicos; Figuras 53.10 e 53.11), ulcerosa disseminada (Azulay *et al.*, 1984) e púrpura pigmentar e invisível. Alguns raríssimos

casos descritos de MF disidrosiforme já foram descritos, ou seja, lesões restritas exclusivamente à região palmoplantar ou por um longo período (Figura 53.12 A e B). Na manifestação bolhosa, que é rara, as bolhas surgem geralmente no tronco ou nas extremidades proximais sobre placas ou máculas, mas podem surgir também *ab initio*.



Figura 53.10 Micose fungoide – lesão hipocrômica.



Figura 53.11 Micose fungoide – lesões hipocrômicas.



Figura 53.12 Micose fungoide – lesões na região palmar mimetizando eczema disidrótico. (Cortesia do Dr. Carlos Daniel Quiroz Alvarez.)

**Síndrome de Sézary.** É a fase leucêmica da micose fungoide. É basicamente uma tríade: eritrodermia, adenopatia generalizada e existência de células de Sézary no sangue periférico. Outras manifestações da SS são ceratodermia palmoplantar, alterações ungueais, alopecia e prurido intenso com conseqüente liquenificação (Figura 53.13).

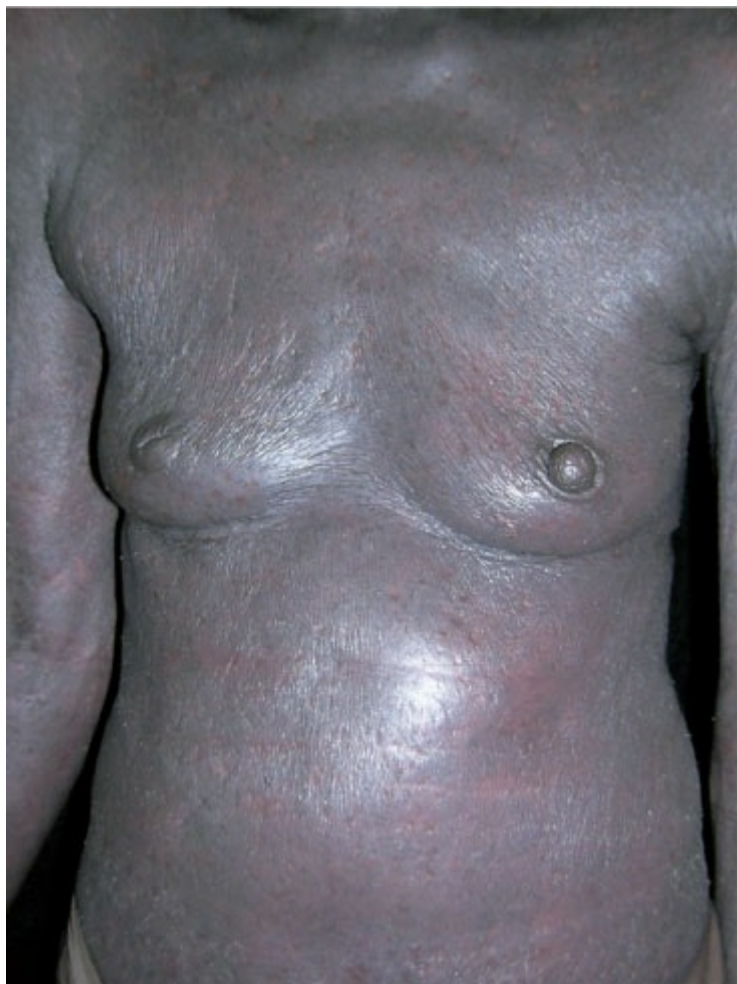


Figura 53.13 Síndrome de Sézary. (Cortesia da Dra. Luna Azulay-Abulafia.)

Recentemente, os critérios recomendados para o diagnóstico da SS incluem um ou mais dos seguintes: (1) contagem absoluta de células de Sézary de pelo menos 1.000 células/mm<sup>3</sup>; (2) demonstração de aumento da população de células T CD4<sup>+</sup>, resultando em uma razão CD4/CD8 maior que 10; (3) perda de um ou de todos os antígenos de células T maduras (CD2, CD3, CD4 e CD5); ou (4) demonstração de um clone de células T tumorais no sangue periférico por métodos moleculares ou citogenéticos.

A expansão de linfócitos CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup> acima de 40%, bem como células CD4<sup>+</sup>CD26<sup>-</sup> na citometria de fluxo do sangue periférico, e níveis aumentados de LDH sérico são critérios auxiliares para o diagnóstico.

### **LCCT não micose fungoide**

**Doenças linfoproliferativas CD30<sup>+</sup> cutâneas primárias.** Representam o segundo grupo mais frequente de LCCT. Neste grupo, temos a papulose linfomatoide e o linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas e também os casos limítrofes. Acredita-se tratar-se de uma doença espectral, cujos critérios histológicos, frequentemente, são insuficientes para diferenciá-los.

**Papulose linfomatoide.** Caracteriza-se por pápulas ou nódulos, por vezes necróticos, crônicos, recorrentes e em diferentes fases de desenvolvimento. A doença acomete mais adultos

do sexo masculino, de 45 anos de idade em média; contudo, 10% dos casos são em crianças. Remissões espontâneas de lesões individuais ocorrem em 3 a 12 semanas do seu aparecimento, podendo deixar cicatrizes superficiais. A duração da doença varia de alguns meses a 40 anos.

Atualmente, é considerada como um linfoma T de baixo grau de malignidade; no entanto, os pacientes necessitam de acompanhamento a longo prazo devido à possibilidade de preceder, acompanhar ou evoluir para um linfoma, como micose fungoide, linfoma anaplásico de grandes células e linfoma de Hodgkin.

Na tentativa de suprimir o aparecimento de novas lesões de pele, o tratamento com PUVA-terapia, metotrexato, sulfona ou corticoide pode ser realizado, mas é necessário ressaltar que uma terapia curativa não está disponível, até o momento, e que nenhuma dessas modalidades terapêuticas afeta o curso natural da doença.

O diagnóstico diferencial é feito com pitiríase liquenoide, prurigo estrófulo, foliculite e linfoma anaplásico de grandes células.

**Linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células.** Afeta principalmente adultos, sendo os homens 2 a 3 vezes mais acometidos que as mulheres. A maioria dos pacientes exibe nódulos ou tumores, solitários ou localizados, de coloração vermelho-amarronzada e que ulceram (Figura 53.14). Raramente, a doença se manifesta com lesões multifocais (Figura 53.15). A regressão espontânea, completa ou parcial, das lesões é descrita na literatura em aproximadamente 44% dos casos. A disseminação extracutânea da doença ocorre em cerca de 10%, sendo necessária a investigação com exames laboratoriais, de imagem e biopsia de medula óssea para excluí-la. Os linfonodos regionais são os principais locais envolvidos e seu acometimento não está necessariamente associado a um prognóstico desfavorável, que é excelente, com a sobrevida em 5 anos de aproximadamente 90%. O marcador CD15 negativo auxilia no diferencial com a doença nodal primária.



Figura 53.14 Linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células (CD30+).



Figura 53.15 Linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células (CD30+) com várias lesões, antes (A, B) e depois (C, D) de 6 sessões de quimioterapia com esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). (Cortesia da Dra. Andreia Munck.)

**Linfoma subcutâneo de células T | Tipo paniculite.** Ocorre em adultos e



também em crianças; ambos os sexos são igualmente afetados. Nódulos e placas solitários ou múltiplos, que podem acometer as pernas, podem ser generalizados. A ulceração é incomum; podem ocorrer sintomas sistêmicos como febre, fadiga e perda de peso. A disseminação para locais extracutâneos é rara. Os pacientes com o fenótipo de células TCR $\alpha\beta$  T CD8+ têm bom prognóstico, com sobrevida de 5 anos de 80%. Associa-se à síndrome hemofagocítica e, do ponto de vista histopatológico, pode haver hemofagocitose e histiócitos grandes, fagocíticos (histiócitos em saco de feijão); invariavelmente, há corpos apoptóticos.

**Linfoma extranodal de célula T/NK | Tipo nasal.** Trata-se de um linfoma de células pequenas, médias ou grandes, em geral com fenótipo de células NK e raramente com fenótipo de células T citotóxicas. A pele é o segundo local mais comumente afetado, após a nasofaringe e as cavidades nasais. O envolvimento da pele pode, no entanto, ser primário ou secundário. Sua ocorrência é mais comum na Ásia, América Central e América do Sul. Apresenta-se como múltiplas placas ou tumores, em especial no tronco e extremidades, ou um tumor centofacial, destrutivo, previamente designado *granuloma letal da linha média*. A ulceração é comum. A sobrevida média é menor que 12 meses.

**Linfoma cutâneo primário periférico de células T | Não especificado.** Grupo heterogêneo de entidades provisórias que compreende o linfoma cutâneo primário agressivo epidermotrópico de células T CD8+, o linfoma cutâneo de células T  $\gamma/\delta$  e o linfoma cutâneo primário de células T CD4+ pleomórficas pequenas e médias. Em todos os casos o diagnóstico de micose fungoide deve ser excluído pela história clínica e exame físico completos.

**Linfoma/leucemia de células T do adulto.** Tem como etiologia o HTLV-1 e, portanto, é mais prevalente em determinadas regiões geográficas. É frequente o acometimento extenso dos linfonodos. A pele é o local extraganglionar mais frequentemente acometido, e as lesões podem ter várias apresentações. A infecção está intimamente associada à dermatite infecciosa e à paraparesia espástica tropical (Capítulo 64, item *Dermatite infecciosa*).

**Neoplasia de precursor hematológico.** Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de célula NK blástica). Nódulos ou tumores solitários ou múltiplos, com ou sem manifestações extracutâneas (linfonodos, medula óssea). Doença agressiva com sobrevida média de 14 meses.

**Acometimento extracutâneo do LCCT.** À medida que a doença progride, ocorre comprometimento dos gânglios, apesar do silêncio clínico; é mais um achado de necropsia. Em 70% dos casos, ocorre comprometimento de vários órgãos: pulmões, baço, trato gastrointestinal, coração, rins e sistema nervoso central. É curioso que, excepcionalmente, a medula óssea é invadida pelo processo, mesmo nos casos em que ocorre verdadeira leucemia. O envolvimento ganglionar pode ser *inespecífico*, o que ocorre na maioria das vezes (*linfadenopatia dermatopática*: devido ao prurido prolongado, o gânglio está hiperplasiado, com melanina e

gordura no interior de macrófagos), ou *específico*, isto é, com proliferação de células tumorais.

## **Histopatologia e imunofenotipagem**

De modo geral, os LCCT são representados, na sua maioria, por epidermotropismo de linfócitos atípicos, caracteristicamente com pouca ou nenhuma espongiose. Contudo, as diferentes manifestações clínicas apresentam alterações histológicas próprias, que, junto com os achados de imuno-histoquímica e a correlação clinicopatológica, tornam possível a discriminação entre os diversos tipos de LCCT.

As moléculas de superfície das células reconhecidas por anticorpos monoclonais são chamadas de “antígenos de superfície” e possibilitam identificar diferentes populações celulares. O valor dos antígenos “CD” em classificar os linfócitos é enorme, servindo como marcadores fenotípicos de diferentes populações de linfócitos. Por exemplo, a maioria dos linfócitos T auxiliares é CD3+, CD4+ e CD8–, enquanto os linfócitos T supressores são CD3+, CD4– e CD8+.

Os LCCT não podem ser distinguidos de infiltrados cutâneos benignos de células T por critérios imunofenotípicos. Por outro lado, células T com fenótipos aberrantes (perda da expressão de alguns antígenos de superfície) não são observadas em infiltrados benignos de células T e constituem (quando presentes) forte evidência a favor de malignidade. Contudo, as células T com fenótipos aberrantes não são vistas nos LCCT iniciais, apenas em lesões mais avançadas, que, em geral, podem ser facilmente reconhecidas por meio de critérios clinicopatológicos.

A imunofenotipagem é feita por meio de métodos imuno-histoquímicos na pele e por citometria de fluxo no sangue periférico.

## **Micose fungoide**

As fases inicial e eritrodérmica representam um desafio diagnóstico, já que o epidermotropismo pode ocorrer de maneira sutil e o quadro histopatológico ser inespecífico, consistindo em esparsos infiltrados de linfócitos intraepidérmicos e na derme papilar. A epiderme apresenta leve hiperplasia psoriasiforme, e a derme, fibrose papilar, a qual aumenta com o tempo de evolução das lesões. A pronta detecção de atipia nuclear dos linfócitos do infiltrado é a exceção, e não a regra, em casos de micose fungoide em fase inicial. Em grande aumento, os linfócitos neoplásicos são um pouco maiores e têm núcleos hipercromáticos. Quando ocorrem, os principais critérios para o diagnóstico são o epidermotropismo desproporcional ao grau de espongiose, linfócitos hiperconvolutos na epiderme e na derme, linfócitos envoltos por halo e infiltrado dérmico de células mononucleares com padrão histológico variável e com eosinófilos. Os microabscessos de Pautrier (coleção de linfócitos atípicos na epiderme), tão característicos da doença, ocorrem em apenas 25% dos casos (Figura 53.16). Nas lesões em placa, há um infiltrado linfocitário denso, em faixa, que pode ser perivascular ou difuso na derme reticular superficial e profunda. A leve hiperplasia da epiderme e a fibrose papilar permanecem, e a atipia citológica, particularmente de linfócitos intraepidérmicos, é mais bem observada nessa fase. As lesões tumorais apresentam

células neoplásicas dispostas densamente na derme reticular, enquanto o epidermotropismo geralmente diminui. Elas podem ser totalmente constituídas de células pequenas e médias com núcleo hiperconvoluto ou por linfócitos grandes, um padrão que caracteriza a micose fungoide em transformação, ou seja, um conceito defendido por alguns autores para explicar a ocorrência em casos avançados de micose fungoide, em que linfócitos grandes constituem 25% ou mais do infiltrado. Eosinófilos, plasmócitos e macrófagos podem ser vistos na maioria dos tumores. A maior parte dos pacientes com micose fungoide apresenta um infiltrado com fenótipo imunológico de células T auxiliares maduras (CD2+, CD3+, CD5+, CD4+, CD8-).

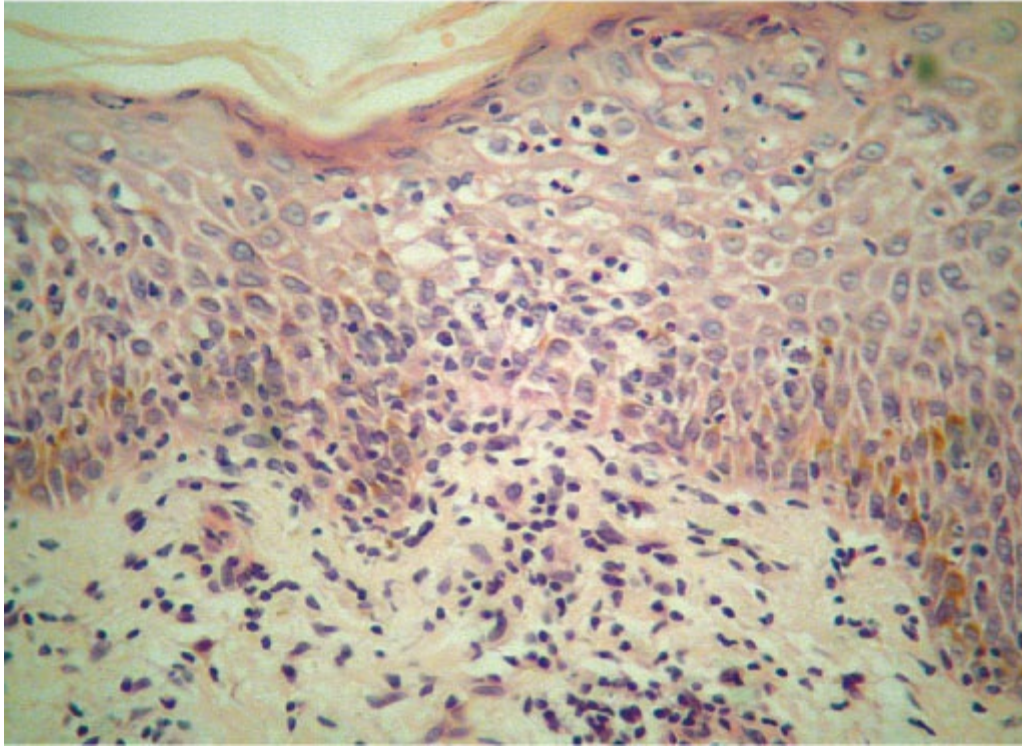


Figura 53.16 Micose fungoide. Epidermotropismo notável de linfócitos que fazem coleções na epiderme, formando os "microabscessos" de Pautrier. (Cortesia da Dra. Tullia Cuzzi Teichner.)

### Cutis laxa granulomatosa

A histologia revela células T epidermotrópicas pequenas com fenótipo CD3+ e CD4+, o qual mostra o rearranjo clonal de genes dos receptores de células T (RCT). Caracteristicamente, numerosas células gigantes estão presentes e contêm linfócitos no seu citoplasma, acompanhados de destruição das fibras elásticas e consequente elastólise.

### Reticulose pagetoide

Ambos os tipos de reticulose pagetoide mostram um infiltrado altamente epidermotrópico de células T grandes atípicas, isoladas e em grupos, simulando a doença de Paget. Em contraste, um infiltrado reativo de linfócitos pequenos está presente na derme. Numerosas mitoses atípicas são vistas nos linfócitos intraepidérmicos. A imunofenotipagem mostra que essas células T intraepidérmicas atípicas expressam numerosos antígenos de ativação (CD25, algumas vezes CD30, CD71) e eles podem ser do fenótipo CD3+, CD4+, CD8-, CD3+, CD4- e CD8+ ou CD3-, CD4- e CD8-. A perda de antígenos (CD2, CD5 e CD45) dessa população é muito característica.

## Papulose linfomatoide

Há 3 subtipos histológicos descritos (A, B e C).

No tipo A, observam-se células grandes atípicas, algumas vezes multinucleadas ou do tipo Reed-Sternberg, CD30+, espalhadas ou em pequenos grupos, entremeadas por um infiltrado inflamatório de histiócitos, linfócitos, neutrófilos e/ou eosinófilos.

O tipo B é caracterizado por um infiltrado geralmente epidermotrópico de células linfóides pequenas a médias, com núcleo cerebriforme, simulando o estágio em placas, clássico da micose fungoide.

O tipo C mostra uma população monótona ou volumosos grupos de células grandes atípicas CD30+ com relativamente poucas células inflamatórias de permeio.

As células grandes atípicas dos tipos A e C têm fenótipo de células T maduras CD4+, CD30+ com perda variável de CD2, CD5 e/ou CD3. As células atípicas do tipo B são CD3+, CD4+, CD8– e não expressam CD30; bem menos frequentemente os linfócitos são CD8+ (Capítulo 35, item *Vasculites predominantemente necrosantes*).

## Linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células

Infiltrado não epidermotrópico, difuso, com camadas coesas de células tumorais grandes CD30+ que mostram abundante citoplasma e núcleo oval ou irregular. Figuras de mitose atípicas são frequentes. Menos comumente, as células tumorais têm aparência pleomórfica ou imunoblástica. Linfócitos reativos estão geralmente presentes na periferia das lesões. A imunofenotipagem revela CD30+ em acima de 75% das células T neoplásicas, positividade dos marcadores de CD4 e perda variável de CD2, CD5 e/ou CD3. Além desses, é frequente a expressão de proteínas citotóxicas como granzima B, TIA-1 e perforina. Em menos de 5% dos casos, há positividade do marcador fenotípico CD8.

## Linfoma subcutâneo de células T | Tipo paniculite

Células T pleomórficas, pequenas, médias e às vezes grandes, com núcleo hipercromático infiltrando o subcutâneo, simulando uma paniculite. Geralmente, há muitos macrófagos; epiderme e derme estão poupadas. Necrose, *cariorrhexis* e citofagocitose são comuns. O fenótipo é de células  $\alpha\beta+$ , CD3+, CD4– e CD8+; CD30 e CD56 são raramente expressos.

## Linfoma extranodal de célula T/NK | Tipo nasal

Densos infiltrados na derme e em geral no subcutâneo de células com núcleo irregular ou oval, cromatina densa e citoplasma pálido. Pode haver epidermotropismo. As células neoplásicas expressam CD2, CD56 e CD3 citoplasmático.

Neoplasia de precursor hematológico: neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de célula NK blástica). Infiltrado não epidermotrópico, monótono, de células médias, com pouco citoplasma e nucléolos ausentes. Figuras de mitose são frequentes. Não há células inflamatórias, necrose ou invasão vascular. As células tumorais habitualmente são CD2+, CD56+, CD3

superfície –, CD3 citoplasmático + e CD45RO+. São caracteristicamente CD4– e CD8–, mas podem expressar CD7. A maioria dos casos expressa grânulos citotóxicos como granzima B, perforina e TIA-1.

## **Imunogenotipagem**

O estudo do imunogenótipo nas biopsias de pele é mais bem realizado com a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), enquanto o *Southern blot* é usado para o sangue periférico. A clonalidade não deve, contudo, ser sinônimo de malignidade, pois a monoclonalidade também pode ocorrer em erupções não malignas como a da doença de Mucha-Habermann (pitiríase liquenoide e varioliforme aguda). Rearranjos clonais de genes dos RCT são encontrados na maioria dos quadros de LCCT.

## **Diagnóstico e estadiamento**

O diagnóstico de LCCT tem como base a combinação da lesão clínica e histologia. Como discutido anteriormente, o diagnóstico histológico do estágio em máculas pode ser difícil, e as biopsias podem ter laudo descritivo ou de “dermatite crônica inespecífica”. Nesses casos, a correlação clinicopatológica é importante; se o médico suspeita de um diagnóstico de LCCT, múltiplas biopsias devem ser realizadas com intervalo de 3 meses, e o paciente deve ser observado de perto até que um diagnóstico definitivo seja feito. Qualquer paciente com uma dermatite crônica, como dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase ou pitiríase rubra pilar, que seja refratário ao tratamento, deve ser biopsiado para excluir a possibilidade de LCCT.

Para fins de estadiamento, a avaliação do paciente deve correlacionar dados da história clínica, exame físico e exames complementares, que, inicialmente, devem ser direcionados para a pele (histologia de rotina, imunofenotipagem e reação em cadeia da polimerase para rearranjo de receptor de célula T), sangue periférico (hemograma completo com exame de esfregaço, imunofenotipagem e *Southern blot* para rearranjo de receptor de célula T) e linfonodos (tomografia computadorizada e biopsia dos linfonodos aumentados). Um hemograma completo de rotina pode revelar contagem de linfócitos aumentada e prover um parâmetro de carga tumoral no sangue periférico. Um painel de citometria de fluxo deve inicialmente incluir CD3, CD4, CD8 e CD45RO. Uma relação CD4/CD8 elevada é indicativa de expansão da doença nesse compartimento. Qualquer elevação da taxa de CD4/CD8 ou uma elevação na porcentagem de CD45RO deveria selecionar pacientes para os quais estudos de rearranjo de genes poderiam confirmar o estágio leucêmico da doença. A avaliação de órgãos específicos é indicada quando o envolvimento é sugerido pela história, exame físico ou exames de rotina. Contudo, procedimentos invasivos para o estadiamento não estão indicados. A biopsia de medula óssea é normal até os estágios tardios da doença; os testes de função hepática e os testes de imagem não são úteis para prever o acometimento hepático. (Quadros 53.3 e 53.4).

Classificação	Descrição
<b>T: pele</b>	
T <sub>0</sub>	Lesões clínicas e/ou histopatologicamente sugestivas de LCCT
T <sub>1</sub>	Placas limitadas, pápulas ou máculas eczematosas cobrindo < 10% da superfície cutânea
T <sub>2</sub>	Placas generalizadas, pápulas ou máculas eritematosas cobrindo > 10% da superfície cutânea
T <sub>3</sub>	Tumores
T <sub>4</sub>	Eritrodermia generalizada
<b>N: linfonodos</b>	
N <sub>0</sub>	Sem adenopatia palpável, patologia do linfonodo negativa para LCCT
N <sub>1</sub>	Adenopatia palpável, patologia do linfonodo negativa para LCCT
N <sub>2</sub>	Sem adenopatia palpável, patologia do linfonodo positiva para LCCT
N <sub>3</sub>	Adenopatia palpável, patologia do linfonodo positiva para LCCT
<b>B: sangue periférico</b>	
B <sub>0</sub>	Células circulantes atípicas ausentes
B <sub>1</sub>	Células circulantes atípicas presentes, leucograma, contagem de linfócitos e número de células atípicas/100 linfócitos
<b>M: vísceras</b>	
M <sub>0</sub>	Sem envolvimento de vísceras
M <sub>1</sub>	Envolvimento de vísceras (deve haver confirmação patológica e o órgão envolvido ser especificado)

#### Quadro 53.4

#### Classificação por estágio LCCT.

Estágio	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

## Tratamento

No tratamento da MF, a escolha da terapia está em função da apresentação clínica, devendo-se combinar a modalidade apropriada com o estágio da doença. A doença em estágio de máculas e placas responde a qualquer terapia dirigida à pele: quimioterapia tópica (mostarda nitrogenada, BCNU), esteroides tópicos, fototerapia, fotoquimioterapia (PUVA) e radioterapia com *electronbeam*, havendo casos de cura. A quimioterapia sistêmica em altas doses é mais frequentemente usada como um agente paliativo na doença avançada, quando a maioria dos

pacientes vai exibir algum grau de sensibilidade aos esteroides. A combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) é o esquema mais seguro e mais bem tolerado para LCCT avançado. A adriamicina é muito eficaz como agente único paliativo. Nas fases leucêmicas, a PUVA-terapia extracorpórea apresenta bons resultados. O bexaroteno é um retinoide que vem sendo empregado na terapia sistêmica dos LCCT refratários a pelo menos uma tentativa prévia de tratamento; a dose a ser empregada é de 300 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea e ocorre boa resposta em 50 a 60% dos casos. Há alguns poucos casos descritos em que, apesar da melhoria ou mesmo desaparecimento das lesões cutâneas, houve progressão sistêmica da doença (Capítulo 85). Também está em estudo o uso do bexaroteno em gel, 1 vez/dia, sobre as lesões.

O tratamento inicial do linfoma/leucemia de células T do adulto devido à associação ao HTLV-1 pode ser feito com interferon- $\alpha$  3 a 6 milhões U/m<sup>2</sup>, 3 doses semanais, associado à AZT 200 mg, 5 vezes/dia.

Novas substâncias pertencentes à classe dos denominados imunobiológicos como o rituximabe são muito úteis no tratamento de linfomas B (Capítulo 19, item *Pênfigo*, subitem *Tratamento*, e Capítulo 87).

## ▪ Linfomas cutâneos de células B

### **Conceito**

Os linfomas cutâneos primários de células B (LCCB) são menos frequentes que os de células T. Do ponto de vista dermatológico, caracterizam-se por lesões pouco numerosas, em geral nódulos ou infiltrações de crescimento relativamente rápido; ao contrário dos linfomas T, não apresentam prurido (Figuras 53.17 a 53.19). Do ponto de vista histopatológico, são monomórficos (de pequenas ou grandes células), e o infiltrado está separado da epiderme por faixa de colágeno (zona Grenz); não são, pois, epidermotrópicos.



Figura 53.17 Linfoma de células B.



Figura 53.18 Linfoma de células B. Lesão tumoral, edema peniano e adenomegalia contralateral.



Figura 53.19 Linfoma de Hodgkin – primário da pele.

## **Classificação**

Segundo a classificação WHO-EORTC dos linfomas cutâneos, os tipos de linfomas cutâneos B primários são: linfoma de células B da zona marginal, linfoma cutâneo centrofolicular, linfoma cutâneo primário difuso de células grandes B (incluindo o da perna) e linfoma intravascular de células B grandes. Linfomas B primários têm melhor prognóstico que os secundários.

## **Clínica**

### **Síndrome de Richter**



A *síndrome de Richter* é definida como a transformação que ocorre em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) em linfoma não Hodgkin difuso de grandes células. Embora essa definição estivesse inicialmente restrita ao LDGC, os relatos de neoplasias linfoides secundárias à LLC vêm se expandindo nos últimos anos, com a inclusão da leucemia pró-linfocítica (LPL), a doença de Hodgkin (DH), o mieloma múltiplo (MM) e a leucemia linfoblástica (LLA).

Esta se manifesta com o desenvolvimento abrupto de febre na ausência de infecção, ocorrência de sudorese noturna, perda de peso, aumento da atividade da desidrogenase láctica sérica, linfadenite progressiva e hepatoesplenomegalia. Raramente se apresenta com acometimento extranodal, que inclui trato gastrointestinal, pulmão, olho, testículo, rim, sistema nervoso central e pele. Seria decorrente da transformação ou desdiferenciação de um clone da LLC ou surgiria como uma neoplasia independente. O prognóstico é ruim, com sobrevida mediana global de 5 meses após a transformação da LLC.

### **Linfoma cutâneo primário da zona marginal**

Indolente, composto por células B pequenas, incluindo células da zona marginal, células linfoplasmocitoides e plasmócitos. Na maior parte dos casos, apresentam-se com pápulas, placas ou nódulos eritematovioláceos preferencialmente no tronco ou extremidades, principalmente nos membros superiores. Em geral, as lesões são multifocais e raramente ulceram. Tendem a recorrer na pele; no entanto, a disseminação extracutânea é muito rara. Na histopatologia, o infiltrado é nodular a difuso, poupa a epiderme e é composto por linfócitos pequenos, células B da zona marginal e plasmócitos, misturados com um pequeno número de células tipo centroblastos ou imunoblastos e de células T reativas. Podem ser observados centros germinativos reativos, que são envolvidos por células B da zona marginal. Os plasmócitos monotípicos localizam-se na periferia do infiltrado e na derme superficial, logo abaixo da epiderme. As células B da zona marginal expressam CD20, CD79a e bcl-2, e são negativas para CD5, CD10 e bcl-6. Os centros germinativos são bcl-6+, CD10+ e bcl-2. Plasmócitos expressam CD138 e CD79a, mas não CD20, e a expressão da cadeia leve de imunoglobulina no citoplasma é monotípica. O rearranjo dos genes da cadeia pesada de imunoglobulina é monoclonal. O prognóstico é excelente, com sobrevida perto de 100% em 5 anos. Pacientes com poucas lesões podem ser tratados com radioterapia ou excisão cirúrgica; para lesões multifocais, é possível usar clorambucila, interferon- $\alpha$  intralesional ou subcutâneo, rituximabe intralesional ou sistêmico. Em pacientes com recidivas frequentes, pode-se tentar corticoides tópicos ou intralesionais. Uma estratégia expectante pode ser adotada em casos de lesões disseminadas, sendo tratadas apenas as lesões sintomáticas.

### **Linfoma cutâneo primário centrofolicular**

Tumor de células neoplásicas centrofoliculares, geralmente uma mistura de centrócitos (células grandes e pequenas clivadas centrofoliculares) e um número variável de centroblastos (células grandes não clivadas com nucléolos proeminentes), com padrão folicular, folicular e difuso ou

apenas difuso. Placas e tumores solitários ou agrupados, localizados geralmente na cabeça ou tronco, em que os tumores são circundados por pápulas e placas eritematosas que podem preceder o aparecimento de lesões tumorais por meses ou anos. A apresentação com lesões multifocais são a minoria e não representam pior prognóstico. A disseminação extracutânea é incomum. O infiltrado pode ser nodular ou difuso e varia de acordo com o tempo, a taxa de crescimento e a localização das lesões. No couro cabeludo, as lesões têm um padrão de crescimento folicular; lesões pequenas e recentes têm uma mistura de centrócitos, poucos centroblastos e muitas células T reativas. Com a evolução para tumores, as células B neoplásicas aumentam de tamanho e número, enquanto o número de células T reativas diminui. As células neoplásicas exibem os marcadores de células B (CD20 – CD79a) e podem corar para imunoglobulinas monotípicas na superfície. São bcl-6 positivas e o CD10 é comum no padrão folicular, mas não no difuso. CD5, bcl-2 e CD43 são negativos. O rearranjo monoclonal de imunoglobulina está presente. O prognóstico é bom, com sobrevida de 95% em 5 anos. Nos casos com lesões localizadas, a radioterapia é o tratamento de escolha, inclusive quando há recidiva cutânea. Nos casos com lesões disseminadas ou envolvimento extracutâneo, a administração sistêmica de rituximabe é a primeira escolha.

### **Linfoma cutâneo primário difuso de células B grandes | Tipo perna**

Predominam centroblastos e imunoblastos, caracteristicamente com lesões na perna. Lesões com características morfológicas e fenotípicas similares em outros locais são incomuns. Afeta pacientes idosos, particularmente do sexo feminino. As lesões tumorais eritematosas ou eritematoazuladas apresentam crescimento rápido, frequentemente disseminam-se para locais além da pele e têm prognóstico desfavorável. O infiltrado é difuso e alcança o subcutâneo, com população monomórfica ou camadas de centrócitos e imunoblastos. Figuras de mitose são frequentemente vistas. As células B neoplásicas exibem sIg ou cIg monotípicas e CD20 e CD79a. A expressão de bcl-2 é marcante. O bcl-6 é visto na maior parte dos casos, mas o CD10 é ausente. A ocorrência de lesões múltiplas piora o prognóstico. Um estudo mostrou sobrevida de 100% em 5 anos para pacientes com uma lesão tumoral em uma perna, enquanto pacientes com múltiplas lesões em uma perna tiveram 45% de sobrevida, e com lesões em ambas as pernas, 36% de sobrevida em 5 anos. O tratamento deve ser feito com quimioterapia com múltiplos fármacos, com ou sem rituximabe. Em pacientes sem condições de receber quimioterapia, pode ser feita radioterapia de todas as lesões visíveis, ou rituximabe isoladamente.

### **Linfoma cutâneo primário difuso de células B grandes | Outros**

Refere-se a casos raros de linfomas de células B grandes que surgem na pele e não se enquadram nos outros grupos. Em geral, se apresentam com lesões na cabeça, tronco ou extremidades e podem ter similaridades clínicas com os linfomas cutâneos primários da zona marginal e centrofolicular. O infiltrado pode apresentar grande número de células T reativas, podendo estar ligado a algum tipo de imunodeficiência. Apresenta bom prognóstico em comparação aos linfomas

nodais correspondentes.

## **Linfoma intravascular de células B grandes**

Subtipo de linfoma de células B grandes, definido pelo acúmulo de células B grandes neoplásicas dentro dos vasos sanguíneos; afeta preferencialmente o sistema nervoso central, os pulmões e a pele e apresenta pior prognóstico. Casos com acometimento apenas cutâneo podem ocorrer, com placas violáceas ou lesões telangiectásicas nas pernas e tronco. A existência de células neoplásicas nos vasos pode levar à oclusão de vênulas, capilares e arteríolas. O tratamento é feito com quimioterapia com múltiplas substâncias.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico é feito pela correlação clinicopatológica; achados imuno-histoquímicos e de biologia molecular complementam a investigação.

As células B neoplásicas expressam os marcadores CD19, CD20, CD22, CD23 e CD79. Nos imunocitomas e plasmocitomas, o infiltrado neoplásico contém plasmócitos e as células são CD20 negativas. A expressão monotípica de um subtipo de cadeia leve (*kappa* ou *lambda*) de uma imunoglobulina (Ig) é detectada na superfície ou no citoplasma da célula, dependendo do tipo de LCCB. O rearranjo clonal de genes de imunoglobulina pode ser demonstrado na maioria dos casos. Técnicas modernas de biologia molecular possibilitam a amplificação dos rearranjos e o sequenciamento dos segmentos dos genes de Ig a partir de células de linfoma obtidas de uma amostra de tecido.

## **Tratamento**

A radioterapia é o tratamento de escolha. A quimioterapia deve ser considerada apenas em casos raros com lesões de pele mais generalizadas. Lesões únicas podem ser excisadas.

## **▶ Neoplasias linfocíticas com envolvimento cutâneo secundário**

O envolvimento secundário da pele por neoplasias linfoides é raramente observado e pode ser causado por infiltração específica das células neoplásicas ou por processos inflamatórios inespecíficos. Infiltrados específicos apresentam-se como nódulos, tumores, placas ou infiltração difusa. A histopatologia mostra infiltrado não epidermotrópico difuso; a definição do subtipo de linfoma depende do imunofenótipo das células neoplásicas. As lesões não específicas são mais frequentemente observadas e ocorrem em 30% dos pacientes; incluem prurido, púrpura, úlceras orais e eritrodermia. A síndrome de Sweet e o pioderma gangrenoso já foram descritos em associação a esse grupo de doenças. Linfoma de Hodgkin, leucemia linfocítica crônica de células B, linfoma linfoplasmocítico, leucemia tipo *hairy cell*, plasmocitoma, linfoma folicular e linfoma de células do manto são neoplasias linfoides que podem apresentar envolvimento cutâneo

secundário. Prurido noturno generalizado com ocorrência de calafrios, sudorese e mesmo febre pode ser a manifestação inicial de linfoma de Hodgkin.

## ► Pseudolinfomas cutâneos

O termo pseudolinfoma, também conhecido como *hiperplasia linfoide cutânea*, aplica-se a um grupo de dermatoses benignas, em que a clínica e a patologia são semelhantes ou, mais raramente, indistinguíveis das observadas nos linfomas, podendo simular tanto o de células B quanto T (Quadro 53.5 e Figura 53.20). Ocasionalmente, tal semelhança requer múltiplas biopsias com acompanhamento no tempo ou uso de anticorpos monoclonais. Em geral, os pseudolinfomas são idiopáticos, embora também estejam associados a certos fármacos (principalmente anticonvulsivantes; sendo importante, assim, considerar o uso de medicamentos na história do paciente) ou à estimulação antigênica mantida, como, por exemplo, reação a picadas de insetos, certos pigmentos de tatuagem e vacinas (hepatite B, *influenza*, dentre outras). A existência de um único tipo de célula aponta o diagnóstico no sentido de linfoma, enquanto a policlonalidade, no sentido de pseudolinfoma.

**Quadro 53.5**

Critérios diferenciais entre pseudolinfoma e linfoma.

	<b>Pseudolinfomas</b>	<b>Linfomas</b>
<b>Clínica</b>		
Localização	Cabeça e pescoço	Variável
Evolução	Autolimitada	Geralmente progressiva
Número e tamanho das lesões	Geralmente única e pequena	Geralmente múltiplas
<b>Histologia</b>		
Tipo do infiltrado	Papulonodular	Papulonodular com necrose frequente
Arquitetura do infiltrado	Em faixa na derme superior	Em faixa ou nódulo cutâneo/subcutâneo
Natureza do infiltrado	Misto com linfócitos pequenos	Composto por linfócitos
Atipia celular	Mínima ou ausente	Presente
Preservação de anexos	Sim	Não
<b>Imunofenotipagem</b>	Presença de marcadores de maturidade celular	Ausência de marcadores
<b>Análise molecular</b>		
Cadeia de imunoglobulina	Policlonal	Monoclonal
Cadeia de receptores de células	Policlonal	Monoclonal



Figura 53.20 Pseudolinfoma.

Os pseudolinfomas de células B correspondem ao *linfocitoma cútis* (hiperplasia cutânea linfoide, pseudolinfoma de Spiegler-Fendt ou linfadenose cutânea benigna), que pode ser inclusive desencadeado por *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 47, item *Doença de Lyme*), *doença de Kimura*, *doença de Castleman*, e a *granulomatose linfomatoide*. Os achados histopatológicos são de infiltrado nodular ou difuso, acometendo a derme reticular.

Os pseudolinfomas de células T correspondem ao *infiltrado linfocítico de Jessner-Kanof*, *síndrome de hipersensibilidade à fenitoína*, *reticuloide actínico* e *dermatite de contato linfomatoide*. Em geral, o infiltrado é perivascular e acomete a derme adventícia perianexial, como também a epiderme e o epitélio folicular. A tendência atual é classificar a papulose linfomatoide como pseudolinfoma, embora permaneça a controvérsia.

### ▪ **Linfocitoma cútis (pseudolinfoma de Spiegler-Fendt)**

Na maioria dos casos, trata-se de lesão única, tuberonodular, de tamanho variável (milímetros a centímetros), da cor da pele ou eritematoviolácea, localizada na face. Ocasionalmente, as lesões podem ser múltiplas e em placas. As lesões podem envolver espontaneamente, após alguns meses ou mesmo anos. No diagnóstico diferencial, além dos linfomas e do infiltrado linfocítico de Jessner, do ponto de vista clínico, é necessário considerar a hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia e o granuloma facial. Este último é idêntico clinicamente; no entanto, a patologia revela infiltrado perivascular constituído principalmente de neutrófilos e eosinófilos, com ocasional leucocitoclasia; para alguns autores, seria um tipo crônico de vasculite leucocitoclásica. Ocasionalmente pode estar vinculado à doença de Lyme.

Quando, na patologia, encontramos disposição folicular, a diferenciação com linfoma não é difícil; contudo, ocasionalmente, o infiltrado maciço composto de linfócitos, histiócitos, raros eosinófilos e plasmócitos não apresenta tal disposição, o que torna muitas vezes problemática essa diferenciação.

## ▪ Infiltrado linfocítico de Jessner-Kanof

Trata-se de lesão eritematosa em placa, de crescimento centrífugo com clareamento periférico, sem atrofia ou ceratose folicular, localizada na face, na maioria das vezes. Alguns autores o consideram como entidade autônoma, outros como um tipo de lúpus eritematoso discoide (LED). Dentre as diferenças apontadas, temos: ausência de atrofia e ceratose folicular, falta de degeneração hidrópica na basal e inexistência de globulinas e complemento na junção dermoepidérmica (tais achados no LED ocorrem em 90% dos casos).

## ▪ Picada de inseto

Ocasionalmente, após a picada de inseto, desenvolve-se um mecanismo de hipersensibilidade que faz com que as lesões (pápulas ou nódulos) tenham evolução prolongada, o que muitas vezes pode trazer dificuldade diagnóstica; a ocorrência de prurido e uma história de hipersensibilidade a picada de insetos podem orientar o clínico no sentido do diagnóstico correto, o que pode evitar uma biopsia desnecessária. A patologia revela infiltrado denso constituído de linfócitos, histiócitos, eosinófilos e plasmócitos, frequentemente em disposição folicular; pode simular um linfoma (Capítulos 6 e 10).

## ▪ DRESS

Trata-se de uma síndrome clínica que, quando aguda e completa, é denominada *DRESS* (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*/DISH (síndrome de hipersensibilidade induzida por droga) (*drug-induced hypersensitivity syndrome*). Surge 2 a 6 semanas após iniciada a medicação, caracteriza-se por erupção macular ou papulosa pruriginosa, de distribuição cefalocaudal, acompanhada de linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, artralgia, febre e eosinofilia, não apenas no sangue periférico, mas também infiltrada em órgãos, como pulmões e rins. Edema, pústulas estéreis foliculares e não foliculares e púrpura surgem eventualmente, assim como eritrodermia; descamação é esperada na involução (Figura 53.21). Alterações hematológicas como leucocitose, anemia e trombocitopenia podem ocorrer.



Figura 53.21 DRESS. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

Ocasionalmente, a patologia das lesões cutâneas é indistinguível daquela da micose fungoide, assim como a do gânglio dos linfomas, tanto B quanto T. No sangue periférico, podemos ter também leucocitose, inclusive com linfócitos atípicos.

É caracteristicamente causada por anticonvulsivantes (1/3 dos casos) como fenitoína, fenobarbital e carbamazepina (Figura 53.22), devido à reação cruzada entre elas (dispõem de anel aromático). A metabolização é feita por oxidação, que os transforma em aromáticos reativos (óxidos arenos) Estes, por sua vez, devem ser metabolizados em metabólitos não tóxicos pelas enzimas hidroxilase epoxide ou transferase glutationa. Quando a ação destas está deficiente, ocorre acúmulo dos óxidos arenos, que se ligam a macromoléculas proteicas dos tecidos, desencadeando apoptose, necrose celular tóxica ou respostas imunes, inclusive com ativação de alguns tipos de herpes-vírus. A *síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes* é uma das terminologias empregadas na literatura. A substituição deve ser feita por medicamentos não aromáticos como ácido valproico, gabapentina, topiramato e levitiracetam. Alopurinol é uma causa frequente.





A reativação de infecção latente (citomegalovírus, Epstein- Barr, herpes-vírus tipos 6 e 7) pode ser simplesmente um epifenômeno. Por outro lado, pode ser o estímulo à expansão maciça de CD8 e CD4 vírus-específico e não específico e, portanto, ser corresponsável pelas manifestações da síndrome em sua plenitude.

O êxito letal ocorre em cerca de 10 a 20% dos casos e é devido, principalmente, à hepatopatia que está associada em mais de 50% dos casos.

A apresentação mais insidiosa se caracteriza por nódulos solitários ou múltiplos, pápulas ou placas disseminadas ou mesmo eritrodermia semelhante na histopatologia à síndrome de Sézary, e que surge entre 1 e 11 meses após iniciada a terapia antiepiléptica; tende à remissão com a retirada do medicamento (Capítulo 18).

### ▪ **Reator persistente à luz (reticuloide actínico)**

Trata-se de uma dermatite crônica decorrente de mecanismo de fotossensibilidade, de patogenia não muito clara; para alguns autores, seria idiopático; para outros, consequência de dermatite de contato que se autoperpetuou. As substâncias envolvidas seriam plantas da família Compositae, fragrâncias, componentes da borracha, bicromato de potássio e, mais raramente, salicilanilidas halogenadas.

As lesões localizam-se predominantemente nas áreas expostas e são, a princípio, eritematosas para, posteriormente, se tornarem liquenificadas e infiltradas, quando, então, o diagnóstico diferencial com micose fungoide é praticamente impossível, tanto do ponto de vista clínico como patológico.

A erupção predomina em homens idosos e é extremamente pruriginosa. O mecanismo de fotossensibilidade é desencadeado com maior frequência por UVA; no entanto, a luz visível e UVB também já foram descritas como capazes de induzir a dermatose. O envolvimento de áreas predominantemente expostas é de grande valor para o clínico na realização do diagnóstico correto.

A princípio, o tratamento é realizado com fotoprotetor potente, não exposição à luz solar, inclusive à luz fluorescente, associado à corticoterapia tópica e sistêmica (prednisona, 40 a 60 mg/dia). Nos casos refratários, que são a regra, utiliza-se PUVA ou fototerapia com UVB, associado a corticoterapia oral ou azatioprina ou ciclosporina ou micofenolato mofetila (25 a 50 mg/kg/dia). Mostarda nitrogenada tópica tem indicação.

### ▪ **Angioceratoma pseudolinfomatoso acral**

Também conhecido pelo acrônimo APACHE (*acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children*), é raro e caracteriza-se, como sugerido pelo próprio nome, pela combinação, na

patologia, de proliferação vascular com infiltração linfocitária, por vezes formando folículos linfóides, de localização acral, em crianças; as lesões cutâneas são pápulas avermelhadas, múltiplas, por vezes confluentes ou raramente com disposição linear. O tratamento é cirúrgico ou pode ser feito com criocirurgia ou *laser*.

## ► Bibliografia

### Linfomas cutâneos

- Bouwhuis SA, Davis MD, el-Azhary RA *et al*. Bexaroteno treatment of late-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jun;52(6):991-6.
- de Souza A, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE, el-Azhary RA. Clinical, histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Dec;61(6):993-1000.
- Diamantidis MD, Myrou AD. Perils and pitfalls regarding differential diagnosis and treatment of primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Scientific World Journal*. 2011 May;5(11):1048-55.
- Diehl J, Sarantopoulos GP, Chiu MW. Dyshidrotic mycosis fungoides. *J Cutan Pathol*. 2011 Jul;38(7):590-2.
- Duarte I, Buense R, Aoki S. Micose fungoide: estudo epidemiológico de 17 casos e avaliação da resposta terapêutica à PUVA. *An Bras Dermatol*. 2006;81:40-5.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H *et al*. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994 Sep;84(5):1361-92.
- Heald PW, Edelson RL. Cutaneous T cell lymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5<sup>+</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1999. pp. 1227-50.
- Herrmann JL, Hughey LC. Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):665-72.
- Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology*. 2009;(1):523-31.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World health organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001. p. 352.
- Jakob T, Tiemann M, Kuwert C, Abeck D, Mensing H, Ring J. Dyshidrotic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Feb;34(2):295-7.
- Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH *et al*. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct;118(15):4024-35.
- Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999 Jan;135(1):26-32.
- Leboit PE, McCalmont TH. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B (eds). *Histopathology of the Skin*. 8<sup>+</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 1073.
- Liebmann RD, Anderson B, McCarthy KP, Chow JW. The polymerase chain reaction in the diagnosis of early mycosis fungoides. *J Pathol*. 1997 Jul;182(3):282-7.

- Lisboa FFCB, Piñeiro-Maceira JM. *Critérios histopatológicos para o diagnóstico de micose fungoide*. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-graduação em Dermatologia. Faculdade de Medicina UFRJ, 2001.
- Lisboa FFCB, Piñeiro-Maceira JM. Micose fungoide: métodos de apoio ao diagnóstico. *An Bras Dermatol*. 2001;177(1):95-107.
- Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides and related disorders. *Ann Intern Med*. 1975 Oct;83(4):534-52.
- May SA, Netto G, Domiati-Saad R, Kasper C. Cutaneous lymphoid hyperplasia and marginal zone B-cell lymphoma following vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):512-6.
- Pujol RM, Gallardo F, Listosella E *et al*. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2):S168-171.
- Ralfkier E, Wantzin GL, Mason DY, Hou-Jensen K, Stein H, Thomsen K. Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides. Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses. *Am J Clin Pathol*. 1985 Nov;84(5):610-9.
- Ralfkier E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. Phenotyping. *Dermatol Clin*. 1994 Apr;12(2):329-34.
- Rosenbaum MM, Roenigk Jr HH, Caro WA, Esker A. Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis in plaques. Long-term follow-up in forty-three patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Oct;13(4):613-22.
- Sanchez Jr JA, Moriccs CZM, Festa Neto C. Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2 – Linfomas cutâneos de células T e de células NK. *An Bras Dermatol*. 2005;81:7-23.
- Santucci M, Biggeri A, Feller AC *et al*. Accuracy, concordance and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma. An EORTC cutaneous lymphoma project group study. *Arch Dermatol*. 2000 Apr;136(4):497-502.
- Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH *et al*. European Organization for Research and Treatment for Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008 Sep;112(5):1600-9.
- Shehan JM, Kalaaji AN, Markovic SN, Ahmed I. Management of multifocal primary cutaneous CD30 anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jul;51(1):103-10.
- Slater DN. Cutaneous lymphoproliferative disorders: an assessment of recent investigative techniques. *Br J Dermatol*. 1991 Apr;124(4):309-23.
- Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health*. 1999 Aug;89(8):1240-4.
- Willemze R, Jaffe E, Burg G *et al*. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May;105(10):3768-85.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W *et al*. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer. *Blood*. 1997 Jul;90(1):354-71.
- Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Micose fungoide e síndrome de Sézary: revisão e atualização clínica, histopatológica, e imuno-histoquímica. *An Bras Dermatol*. 2012;87:917-30.
- Zackheim HS, Kashani-Sabet, M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998 Aug;134(8):949-54.

Zelickson BD, Peters MS, Muller SA *et al.* T-cell receptor gene rearrangement analysis: cutaneous T cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Nov;25(5):787-96.

## **Neoplasias linfocíticas com envolvimento cutâneo secundário**

Cuzzi-Maya T, Piñeiro-Maceira JM. *Dermatopatologia: bases para o diagnóstico morfológico.* São Paulo: Roca, 2001.

Gusmão ML, Pierro APS, Coutinho MFV, Morais JCO, Carneiro SCS, Azulay DR. Linfoma cutâneo de células B. *An Bras Dermatol.* 2004;79: 715-20.

Moriccs CZM, Sanchez Jr JA. Processos linfoproliferativos da pele. Parte I – Linfomas cutâneos de células B. *An Bras Dermatol.* 2005;80:461-71.

Yamazaki ML, Lum CA, Izumi AK. Primary cutaneous Richter syndrome: prognostic implications and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jan;60(1):157-61.

## **Pseudolinfomas cutâneos**

Botelho LFF, Higashi VS, Padilha MHVQ, Enokihara MM, Porro AM. DRESS: clinicopathological features of 10 cases from an University Hospital in São Paulo. *An Bras Dermatol.* 2012;87:703-7.

Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a review of current concepts. *An Bras Dermatol.* 2012;87:427-41.

Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas. *An Bras Dermatol.* 2004;79:587-601.

Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R *et al.* Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases. *Inter J Dermatol.* 2008 Aug;47(8):853-60.

Kiyohara T, Kumakiri M, Kawasaki T, Takeuchi A, Kuwahara H, Ueda T. Linear acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children (APACHE): further evidence that Apache is a cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003 Feb;48:S15-7.

## Cistos e Pseudocistos

*Bernard Kawa Kac, Karin Krause e David R. Azulay*

### ► Conceito

*Cistos* são formações cavitárias, circundadas por epitélio, cujos produtos de síntese acumulam-se no seu interior. Macroscopicamente ou à palpação, são estruturas arredondadas, nodulares, de consistência não aumentada, geralmente indolores e de tonalidade semelhante à da pele circunvizinha. Clinicamente, podem ser, ainda, pápulas ou alcançar grandes dimensões, tornando-se desfigurantes; ocasionalmente sofrem processo inflamatório decorrente de infecção bacteriana quando, então, se tornam dolorosos. Microscopicamente, são revestidos por epitélio e podem conter queratina, fluidos e/ou células. Podem estar ou não conectados ao epitélio da superfície ou com estruturas anexiais. A localização é dérmica ou, mais raramente, hipodérmica.

Muitos cistos surgem idiopaticamente, outros por traumatismos ou parasitas. Quando múltiplos, podem também fazer parte de síndromes e são de transmissão autossômica dominante.

Mucocele, cisto mixoide digital e cisto sinovial, apesar de não disporem desse revestimento epitelial, são impropriamente denominados cisto em função de seu aspecto clínico. O tratamento é fundamentalmente cirúrgico.

Neste capítulo adota-se uma classificação baseada no tipo de epitélio ou na sua ausência (pseudocisto).

### ► Cistos revestidos por epitélio escamoso estratificado

#### ■ Cistos foliculares

As principais formas clinicopatológicas de cistos encontrados na pele são originárias de diferentes regiões do folículo piloso (Figura 1.13 A). Na região do infundíbulo (da epiderme até a inserção da glândula sebácea), há cistos epidermóides, *miliun, velus*; do ducto da glândula sebácea, o esteatocistoma; e da bainha externa do pelo, o cisto triquilemal. Muitos médicos chamam equivocadamente os cistos epidermóides e triquilemais de cistos sebáceos, já que o conteúdo deles é queratina e não sebo.

### **Cisto epidermoide (cisto infundibular, epidérmico e de inclusão)**

Geralmente são poucas lesões, arredondadas, elevadas, localizadas na derme ou hipoderme, de consistência não endurecida, tamanho variável entre 1 e 5 cm, mais frequentemente localizadas no pescoço e no tronco. Ocasionalmente, o cisto apresenta orifício, por onde, à expressão, dá saída a material esbranquiçado, de odor *sui generis*, “sulfuroso” (Figura 54.1 A). É no caminho inverso que, eventualmente, penetram bactérias que os deixam inflamados e dolorosos e os levam, com frequência, à ruptura que ocasiona reação inflamatória tipo corpo estranho mais frequente do organismo (Figura 54.1 B). O paciente pode apresentar lesão única ou múltiplas lesões; quando numerosas ou volumosas, podem ser uma das manifestações de *síndrome de Gardner*, doença genética de transmissão autossômica dominante caracterizada por polipose intestinal, osteomas, tumores desmóides etc. (Capítulo 68).

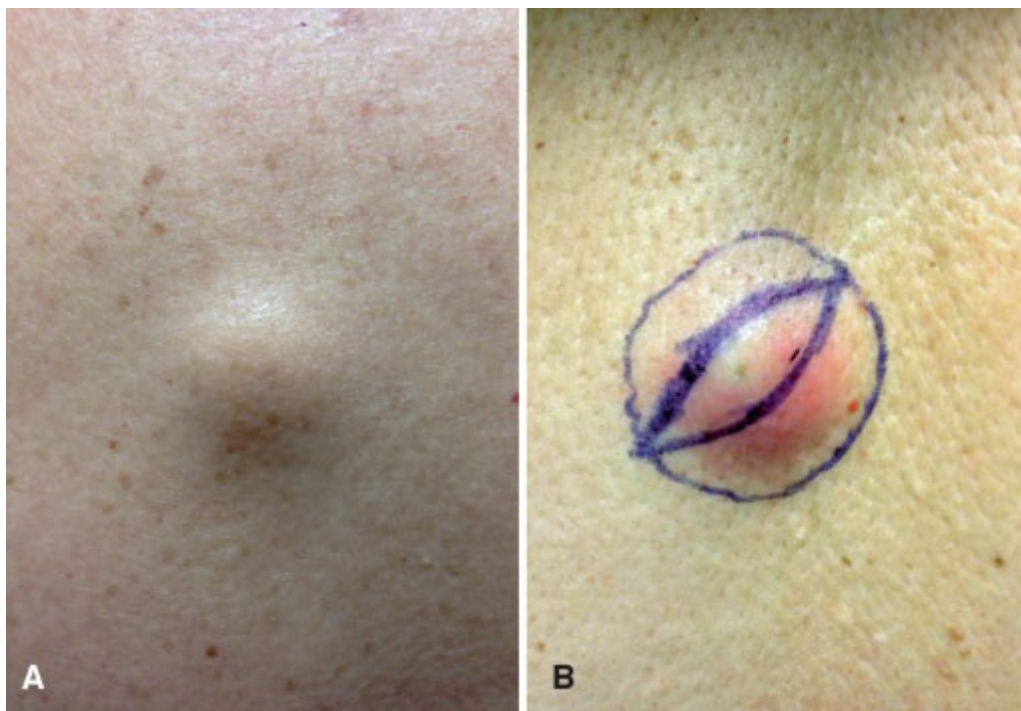


Figura 54.1 A. Cisto epidermoide sem inflamação. Este é o melhor momento para realizar a exérese da lesão. B. Cisto epidermoide inflamado. Dependendo da intensidade, deve-se drenar ou simplesmente iniciar antibioticoterapia acompanhada de calor local para posterior excisão. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

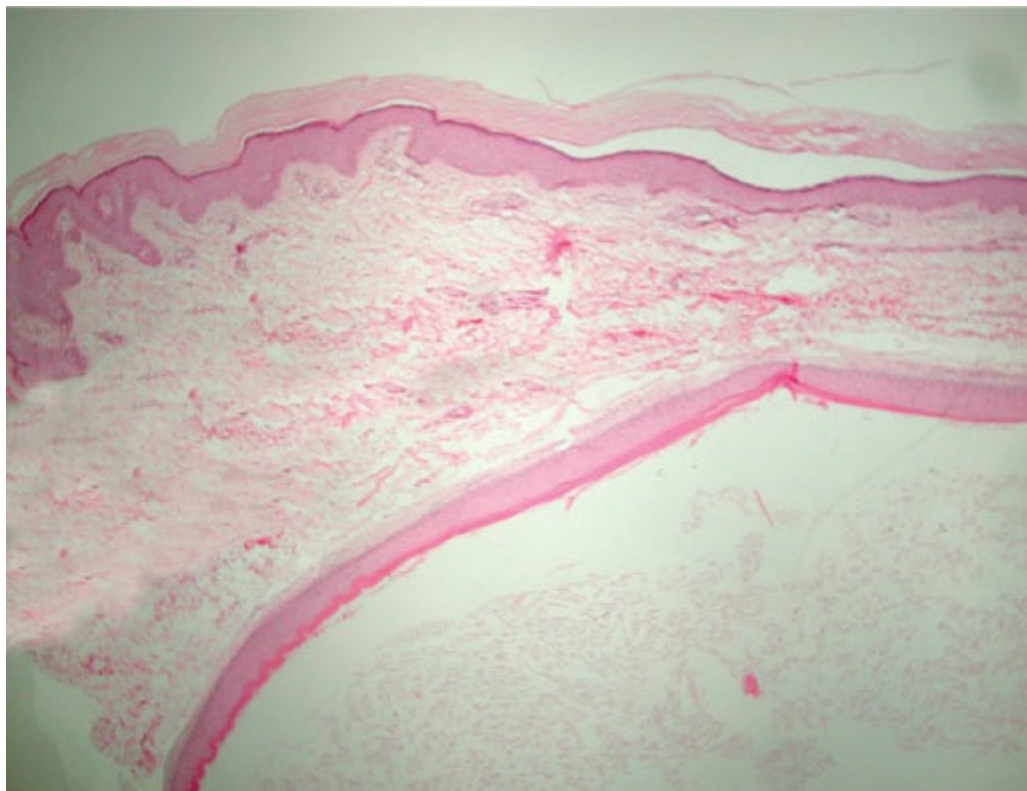
O processo tem início a partir da porção infundibular ou superior do folículo piloso; o cisto

apresenta, na histologia, parede constituída por epiderme com todas as camadas, em tudo semelhante à epiderme interfolicular e, no seu interior, queratina (Figura 54.2). Em muitos casos, há tendência familiar. Chama-se *lúpia* a presença de inúmeros cistos epidermóides de coloração amarelada localizados no escroto ou nos grandes lábios (Figura 54.3).



Figura 54.3 Lúlia. (Cortesia do Dr. Vitor Azulay.)

O tratamento é cirúrgico, procurando-se e



xtirpá-lo depois da individualização da cápsula. Eventualmente, infecta-se, torna-se doloroso e requer drenagem; após o fim do processo infeccioso, pode-se, então, proceder à cirurgia. Nesse caso, a exérese é feita em bloco em função da intensa fibrose que impossibilita a individualização da cápsula. Recidivas são frequentes.

## Milium (milia)

Entende-se por *milia* pequenos cistos epidermóides de 1 a 2 mm, superficiais, de coloração esbranquiçada e, em geral, múltiplos. O *milium* é dito *primário* quando surge espontaneamente, caso no qual a localização preferencial é na face, com processo iniciado a partir da porção inferior do infundíbulo folicular. É dito *secundário* quando surge durante o processo de reparação de bolhas subepidérmicas, sendo associado a doenças como epidermólise bolhosa distrófica, porfiria cutânea *tarda*, líquen escleroso e atrófico, penfigoide bolhoso etc.; pode surgir, ainda, após trauma (cirúrgico ou não) e dermabrasão. *Milia* é encontrada associada a síndromes como Bazex e Rombo, em que ocorrem múltiplos carcinomas basocelulares, e à síndrome digito-facial-oral, em que se associam diversos defeitos ósseos, língua lobulada, retardo mental, alopecia e rins policísticos. O vemurafenibe, utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadear *milia* assim como cistos epidérmicos em grande número e volumosos.

## Cisto eruptivo do velus

Descrito em 1977, caracteriza-se por pápulas foliculares assintomáticas, de 1 a 2 mm de diâmetro, localizadas, em geral, no tórax de crianças ou adultos jovens; ocorre regressão espontânea em anos. A parede do cisto dispõe de um revestimento estratificado pavimentoso com ceratinização em lamelas, como no cisto epidermoide, porém apresenta hastes de pelos estreitas e quebradiças no interior do lúmen. Como tratamento, pode se tentar a isotretinoína, ou pode involuir espontaneamente.

## Esteatocistoma múltiplo (steatocystoma multiplex)

Caracteriza-se por numerosos cistos, com tamanhos variando entre 1 e 3 cm, localizados, preferencialmente, em axilas, membros superiores e tronco; quando puncionados, dão saída a secreção oleosa fétida (Figuras 54.4 e 54.5). Quando múltiplos, a transmissão é autossômica dominante; no entanto, quando houver lesão única, chama-se esteatocistoma simples e não tem, nesse caso, conotação genética. A mutação genética ocorre no gene da queratina K17 (Capítulo 59, assunto *paquioníquia congênita*).

A histopatologia apresenta como característica estruturas sebáceas dentro ou próximas da parede do cisto, que é irregular, e uma cutícula rosa, hialina em torno desta; a lesão parece ter origem na bainha externa do cabelo. Ocasionalmente, é difícil a diferenciação com hidrocistoma apócrino.



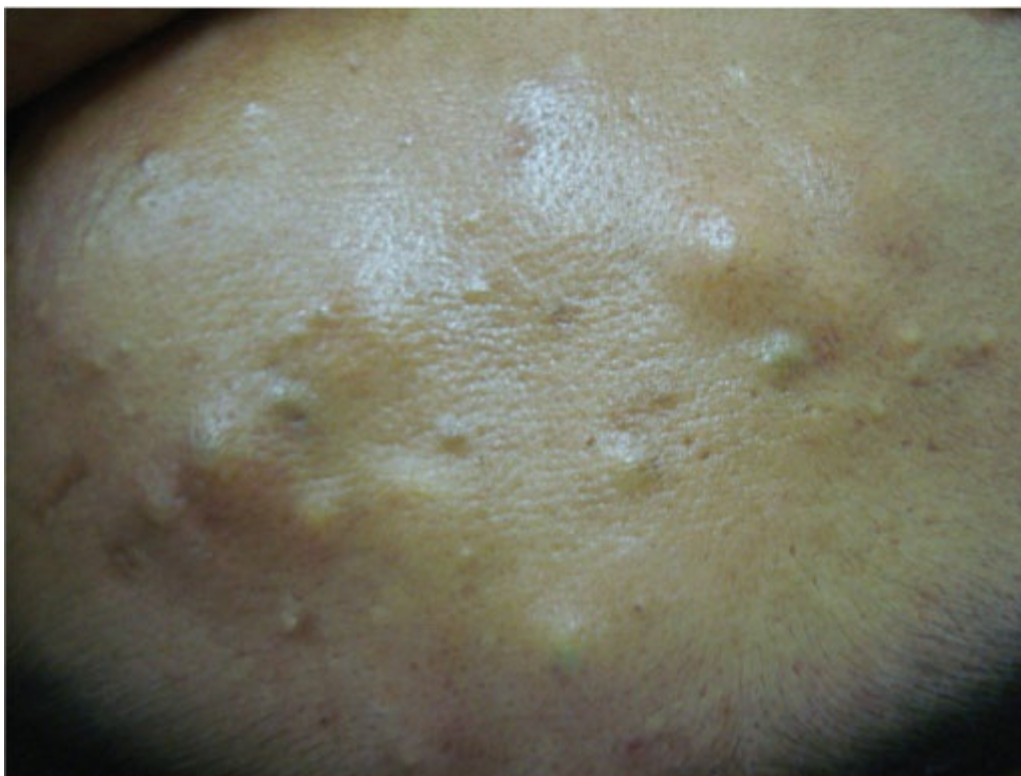


Figura 54.4 Esteatocistomas múltiplos. (Cortesia da Dra. Ariane Abrego Broce.)

### ***Cisto triquilemal (cisto pilar e cisto istmocatógeno)***

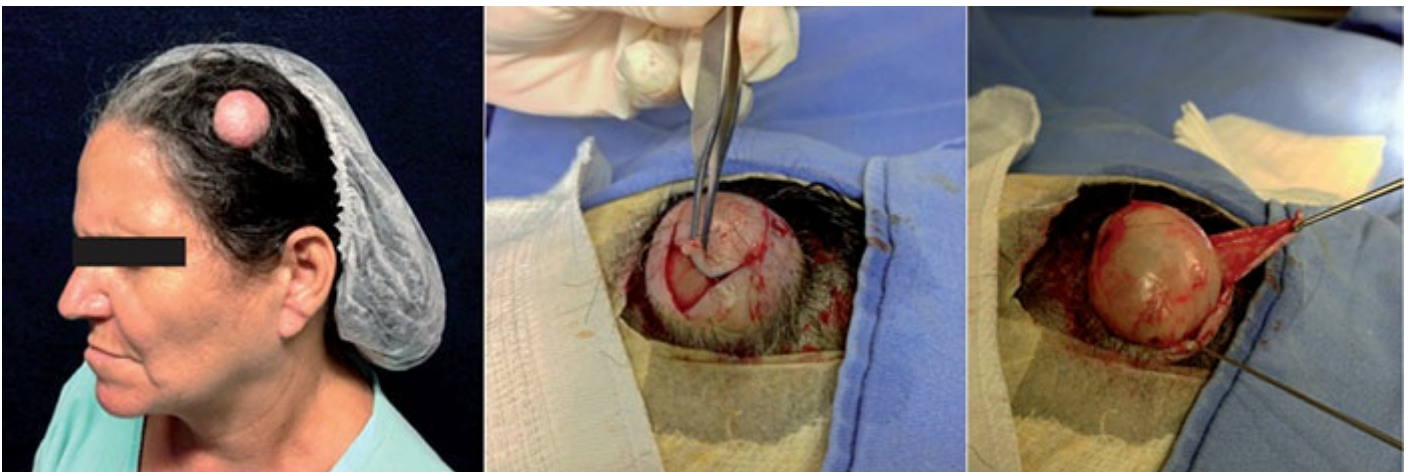
Antigamente também era chamado de cisto sebáceo, tem como sinonímia cisto istmocatógeno. Tem como etiopatogênese o bloqueio da fase catágena para telógena do folículo, o que justifica o fato de não se identificar a camada granulosa na histopatologia, e apresentar ceratinização compacta com tendência à calcificação. Tem origem na bainha externa do folículo piloso, também chamada *triquilema*. Trata-se de lesão cística localizada, na maioria das vezes, no couro cabeludo, havendo, em geral, múltiplas lesões (Figuras 54.6 e 54.7). Pode ser transmitido geneticamente. É característica a facilidade com que, durante a excisão cirúrgica, o cisto, por não estar aderido às estruturas circunvizinhas, após expressão, é liberada. O cisto triquilemal é cerca de 4 a 5 vezes menos frequente do que o epidermoide. O tratamento é cirúrgico.



Figura 54.5 Esteatocistomas múltiplos. Observe que um dos cistos está inflamado. (Cortesia do Dr. Felipe Nazareth.)



Figura 54.6 Cisto triquilemal. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)



O *cisto triquilemal proliferante* tem como sinonímia *tumor triquilemal proliferante* e pode desenvolver-se a partir de um cisto triquilemal normal. É mais frequente em mulheres idosas. Chega a grandes dimensões e pode ulcerar; raramente pode malignizar-se. Faz diagnóstico diferencial com ceratoacantoma, carcinoma espinocelular, dermatofibrossarcoma e pilomatricoma.

Denomina-se *cisto híbrido* aquele cujas características histopatológicas do seu epitélio combinam tanto aspectos de cisto epidermoide quanto triquilemal; em geral, tem localização na cabeça ou no pescoço.

## **Cisto dermoide**

Em geral, já está presente durante o nascimento (60%) e surge como consequência do sequestro de células epiteliais durante a fusão dos planos na vida embrionária. Trata-se de lesão cística localizada, na maioria das vezes, na cabeça ou no pescoço, sobretudo em torno dos olhos, e frequentemente aderida aos planos profundos (planos de fusão). Difere do cisto epidérmico pela presença, em sua parede, de qualquer uma das estruturas anexiais (pelo, glândula sebácea ou sudorípara). Cabe aqui lembrar que as teratomias benignas localizadas na região sacra são também chamadas, impropriamente, de cisto dermoide, visto que são dilatações; melhor seria chamá-las de *sinus pilonidal*. O tratamento é cirúrgico e são frequentes as recorrências.

## **Cisto pilonidal (sinus pilonidal)**

Também conhecido como *doença do jipe* pelo traumatismo repetido por horas que ocorria com os soldados durante a guerra. Na maioria das vezes, apresenta-se na região coccígea ou glútea superior como lesão inflamatória e dolorosa de homens hirsutos. Em geral, se manifesta após a primeira década. Faz parte da tétade de oclusão folicular (Capítulo 58, item *Hidroadenite*).

O tratamento é cirúrgico e, muitas vezes, é feito por segunda intenção após curetagem, tornando o pós-operatório longo e doloroso.

## **Cisto e fístula pré-auricular (fístula auricular congênita)**

Representam invaginações epiteliais ou, mais raramente, verdadeiros cistos de localização pré-auricular. Geralmente são unilaterais à direita. Pode ocorrer infecção, sua forma de manifestação clínica.

## ▶ **Cistos revestidos por epitélio escamoso não estratificado**

### ▪ **Cisto da linha rafe mediana do pênis**

A sua sinonímia *cistadenoma apócrino do pênis* já traduz a histogênese. Trata-se de lesão cística única de poucos milímetros, localizada na superfície ventral do pênis de adultos jovens de localização na glânde ou próxima. Surge como consequência a um defeito do desenvolvimento do epitélio uretral. O tratamento é cirúrgico (Capítulo 50, item *Neoplasias benignas das glândulas sudoríparas*).

## ▪ Cisto do ducto tireoglosso

A tireoide, originalmente, no embrião, forma-se na base da língua, entre o 1<sup>o</sup> arcos branquiais. Posteriormente, migra pela linha média até a sua localização anatômica habitual, na face anterior do pescoço. No curso normal desse evento, qualquer conexão entre a tireoide cervical e seu ponto de origem na base da língua sofre apoptose fisiológica e desaparece. Contudo, quando esse processo não acontece da maneira correta, podem ocorrer, na idade adulta, tecidos remanescentes, formando cistos, fendas e fístulas, revestidos por células cilíndricas ciliadas pseudoestratificadas que, ocasionalmente, se infectam (Figura 54.8).



Figura 54.8 Cisto do ducto tireoglosso. (Cortesia do Dr. Cláudio Cernea.)

## ■ Cistos da fenda branquial

São também conhecidos como *cistos linfoepiteliais*. Quase sempre são de origem ectodérmica e resultantes da obliteração inadequada das fendas branquiais durante o desenvolvimento de um dos quatro arcos branquiais (Figura 54.9).



Figura 54.9 Cisto da fenda branquial. (Cortesia do Dr. Cláudio Cernea.)

O cisto do 1<sup>o</sup> arco é o mais frequente e corresponde acerca de 95% de todos os cistos branquiais. Apesar de congênito, raramente é identificado ao nascimento; aparece entre os 10 e 20 anos. O crescimento é lento e simula uma adenopatia cervical.

Ocorrem na região lateroanterior do pescoço, desde a porção pré-auricular até a clavícula, correspondente à 1<sup>o</sup> fenda branquial. Portanto, podem conectar-se ao canal auditivo externo e à faringe. Geralmente são revestidos por epitélio escamoso estratificado, mas também pode haver epitélio cilíndrico ciliado focalmente associado a tecido linfoide.

## ■ Cisto broncogênico

É decorrente do sequestro na pele do epitélio respiratório durante o desenvolvimento embriológico da árvore traqueobrônquica. Manifesta-se como nódulo ou fistula epidérmica de localização preferencial acima do manúbrio e bem mais raramente na região cervical anterior ou

mesmo no mento. O tratamento é cirúrgico.

## ► **Pseudocistos**

Por não terem revestimento epitelial, são considerados pseudocistos.

### ■ **Cisto sinovial (*ganglia, cisto ganglia*)**

Consiste em um acúmulo de líquido produzido a partir da cápsula articular ou bainha tendinosa adjacente. A gânglia ou cisto sinovial é a tumoração mais comum na mão. Rigorosamente falando, não é um cisto porque a coleção de líquido transparente e viscoso não está contida no interior de uma estrutura epitelial. O crescente volume líquido tende a empurrar gradualmente para longe o tecido adventício normal, e, quando esse tecido é estirado, forma-se um pseudocisto que envolve o líquido. O principal constituinte é o ácido hialurônico, um mucopolissacarídeo normalmente presente no líquido sinovial.

É mais comum em pessoas entre 20 e 50 anos de idade. Mulheres são afetadas duas vezes mais frequentemente que os homens. A maioria deles é indolor. Pode estar associado a esforços repetitivos ou a processos degenerativos osteoarticulares e tendinosos.

O mais comum é o cisto originar-se da articulação entre o escafoide e o semilunar. Se a cuidadosa análise da história e o exame físico dão razoável certeza de que a massa é um gânglio, uma aspiração por agulha pode confirmar o diagnóstico e, em alguns casos, esse procedimento é curativo. Entretanto, não deve ser tentada a aspiração de cistos localizados na face anterior do punho, porque a perfuração acidental da artéria radial com uma agulha de grosso calibre pode causar complicações significativas.

O tratamento é cirúrgico. As principais razões para a excisão são dor e aspecto estético. A parte crítica da cirurgia não é a remoção da própria massa, mas a remoção da área da cápsula articular ou bainha tendinosa produtora do líquido. A recidiva após a cirurgia não é infrequente.

### ■ **Pseudocisto do pavilhão auricular**

Ver Capítulo 55, item *Afecções das orelhas*.

### ■ **Mucocele (cisto mucoso)**

Ver Capítulo 56.

### ■ **Cisto mixoide (mixoma digital)**

Ver Capítulo 52.

## ► **Bibliografia**

**Cistos revestidos por epitélio escamoso estratificado**

- Covello SP, Smith FJ, Sillevs Smith JH *et al.* Keratin17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachonyquia congenital type 2. *Br J Dermatol.* 1998 Sep;139(3):475-80.
- Esterly NB, Fretzin DF, Pinkus H. Eruptive vellus hair cysts. *Arch Dermatol.* 1977 Apr;113(4):500-3.
- Matte SMW, Melo IS, Pinto MS, Melchior E. Cisto triquilemal proliferante: relato de um caso exuberante. *An Bras Dermatol.* 1997;72:206-10.
- Requena L, Sánchez Yus E. Follicular hybrid cysts. An expanded spectrum. *Am J Dermatopathol.* 1991 Jun;13(3):228-33.
- Schmook T, Burg G, Hafner J. Surgical pearl: mini-incisions for the extraction of steatocystoma multiplex. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jun;44(6):1041-2.
- Cistos revestidos por epitélio escamoso não estratificado**
- Baek SC, Houh D, Byun DG, Cho BK. Hürthle cell adenoma of the thyroglossal duct fistula. *Int J Dermatol.* 1998 Oct;37(10):784-6.
- Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ, Sapkas GS, Korres DS, Pneumaticos SG. Lumbar synovial cysts. *J Surg Orthop Adv.* 2012 Winter;21(4):232-6.
- Nagore E, Sanchez-Motilla JM, Febrer MI, Aliaga A. Median raphe cysts of the penis: a report of five cases. *Pediatr Dermatol.* 1998 May-Jun;15(3): 191-3.
- Nicollas R, Guelfucci B, Roman S, Triglia JM. Congenital cysts and fistulas of the neck. *Int J Pediatr Otorhinolaringol.* 2000 Sep;55(2):117-24.
- Ramon R, Betlloch I, Guijarro J, Banuls J, Alfonso R, Silvestre JF. Brochogenic cyst presenting as a nodular lesion. *Pediatr Dermatol.* 1999 Jul-Aug;16(4): 285-7.

# Parte 16 ■ Dermatologia Topográfica de Mucosas e Anexos

- 55 ■ Afecções Dermatológicas por Segmento Corporal, 670
- 56 ■ Afecções das Mucosas, 677
- 57 ■ Afecções Glandulares, 686
- 58 ■ Acne e Doenças Afins, 691
- 59 ■ Alterações Ungueais, 705
- 60 ■ Afecções dos Pelos, 729



# Afecções Dermatológicas por Segmento Corporal

*Luna Azulay-Abulafia e David R. Azulay*

## ▶ Afecções das orelhas

### ▪ Policondrite recorrente

Doença rara, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação das cartilagens. A manifestação clínica mais frequente (80 a 90%) é uma condrite (eritema, dor e edema) auricular, muitas vezes unilateral, que caracteristicamente poupa o lóbulo (Figura 55.1). Outras cartilagens frequentemente envolvidas são: articular, ocular e do trato respiratório. Quando a doença está em atividade, pode ocorrer febre e artrite associadas; a velocidade de hemossedimentação é caracteristicamente elevada. Leucocitose e/ou hematócrito e hemoglobina diminuídos são frequentes. Os surtos recorrentes levam à queda do pavilhão auricular, e o nariz ganha o aspecto em sela; cada episódio dura de 1 a 2 semanas. Ver itens *Doença de Behçet* e *Estomatite aftosa recorrente (aftas)*, nos Capítulos 22 e 56, respectivamente.



Figura 55.1 Policondrite recorrente. Observe que o eritema caracteristicamente poupa o lóbulo, já que não é cartilagem. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

A patogenia está relacionada com a existência de anticorpos circulantes contra colágeno tipo II, que é quase exclusivo de cartilagens. A imunofluorescência direta revela depósitos granulares de imunoglobulinas e complemento. Cerca de 20% dos pacientes têm doença autoimune associada.

O tratamento é realizado com prednisona 20 a 30 mg/dia; citostáticos têm algum valor. Ocorre mortalidade em 1/3 dos casos por colapso e obstrução das vias respiratórias ou complicações cardíacas.

### ▪ **Pseudocisto do pavilhão auricular**

Caracteriza-se por aumento de volume, por vezes deformante, com certa flutuação, de aproximadamente 1 cm de diâmetro, localizado na superfície anterior da orelha (Figura 55.2). O mecanismo desencadeante parece ser traumático, visto que é comum a ocorrência em lutadores de jiu-jítsu, bem como em pacientes com policondrite recorrente. A punção pode dar saída a fluido viscoso, claro, de tonalidade amarelada. A histopatologia revela uma cavidade na cartilagem, cuja parede não revela estrutura epitelial e, sim, cartilagem degenerada, que ganha aspecto eosinofílico e amorfo. O tratamento inicial é feito por aspiração do conteúdo, acompanhada ou não de corticoide intralesional.



Figura 55.2 Pseudocisto de pavilhão auricular em lutador de jiu-jítsu. (Cortesia do Dr. Antonio D'Acri.)

## ■ **Condrodermatite nodular da hélix (nódulo doloroso da orelha)**

É absolutamente característica pela localização, aspecto e pelo fato de ser dolorosa a ponto de interferir no sono, com predomínio em adultos do sexo masculino de idade superior a 40 anos. Vários fatores parecem atuar na patogenia: trauma (mecânico e ambiental), idade (perda de elasticidade, afinamento da pele, cartilagem e alterações vasculares e do tecido conjuntivo) e, por último, a pouca vascularização típica da região.

A lesão apresenta crescimento rápido até alcançar seu tamanho máximo, que varia de 0,5 a 2 cm de diâmetro. Em geral, é única, de aspecto cupuliforme, com crosta central que recobre pequena cratera e pequeno halo eritematoso. A localização preferencial é o ápex da orelha e é mais frequente na orelha direita; ocorre também na anti-hélix. Raramente é bilateral.

Na histopatologia, encontra-se acantose com paraceratose nas bordas do pertuito, pelo qual é eliminado material dérmico degenerado e necrótico (eliminação transepitelial). Na vizinhança, observa-se tecido de granulação com neoproliferação vascular, ocasionalmente semelhante à encontrada nos tumores glômicos – aliás, essa seria uma boa explicação para as manifestações dolorosas tão intensas.

O principal diagnóstico diferencial é feito com o carcinoma espinocelular, não apenas pelo aspecto clínico, mas também devido à hiperplasia pseudocarcinomatosa que ocorre na borda do pertuito. Outros diferenciais são ceratose actínica e carcinoma basocelular.

O tratamento inicial consiste em corticoterapia tópica, de preferência em creme de alta potência,

2 a 3 vezes/dia. Injeção intralesional de corticoide, triancinolona 10 mg/mL, 0,2 mL (uma ou poucas aplicações a cada semana) pode ser curativa. Há relato de boa resposta com aplicação de nitroglicerina a 2%, 2 vezes/dia; em caso de cefaleia ou queimação, é possível diluir à metade. Em caso de fracasso, fica indicada a excisão cirúrgica.

Em termos evolutivos, no geral, ocorre persistência do processo, exceto se tratado adequadamente.

## ▪ **Granuloma fissuratum**

Na realidade, não se trata de um granuloma, e sim de uma lesão que simula clinicamente um carcinoma basocelular; histopatologicamente, contudo, trata-se de uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa com infiltrado inflamatório inespecífico na derme; localiza-se quase exclusivamente atrás da orelha, o que tem levado à suspeita de ser devido ao uso de óculos; é uma lesão papulosa fissurada, podendo medir até 2 cm.

## ▪ **Cistos**

São frequentes cistos tanto no lóbulo da orelha como nas circunvizinhanças; geralmente, infectam-se e tornam-se dolorosos. A grande quantidade de cistos torna bastante improvável a cura cirúrgica definitiva. Por vezes, a exérese é feita em bloco, tal a quantidade das lesões.

## ▪ **Nódulos elastóticos das orelhas**

São pequenas formações nodulares localizadas na anti- hélix de pessoas que já se expuseram ao sol em demasia (Capítulo 74).

## ▶ **Afecções dos pés**

### ▪ **Pápulas piezogênicas**

Caracterizam-se clinicamente pela erupção de pápulas, por vezes nódulos cor da pele, de consistência amolecida, mais frequentemente na lateral dos calcanhares, e sobressaem na posição ortostática (Figura 53.3); raramente se localizam na lateral das mãos. Em geral, são assintomáticas e não costumam ser dolorosas, passando despercebidas na maioria das vezes. A patogenia está relacionada com um defeito estrutural do tecido conjuntivo, com conseqüente perda progressiva da septação normal do tecido celular subcutâneo, que sofre herniamento sob pressão, penetrando no conjuntivo dérmico. A orientação terapêutica é dada aos pacientes sintomáticos, que devem evitar a posição ortostática por longos períodos e o uso de sapatos de salto alto.



Figura 55.3 Pápulas piezogênicas. (Cortesia do Dr. Antonio D'Acri.)

- **Queratólise pontuada**

Ver Capítulo 39, item *Corinebacterioses cutâneas*.

- **Tumor glômico**

Ver Capítulo 38.

- **Granuloma piogênico**

Ver Capítulo 38.

- **Ceratodermia**

Ver Capítulo 66, item *Ceratodermias palmoplantares*.

- **Calo (tilose)**

Trata-se de um problema médico frequente e, em geral, decorre de sapatos inadequados em pessoas com predisposição, por vícios e/ou deformidades ortopédicas. No local de pressão e/ou atrito, sobre proeminência óssea, surge lesão pouco elevada, endurecida, amarelada, de 0,5 a 2 cm de diâmetro. As localizações preferenciais são a face laterossuperior do quinto pododáctilo e a face plantar da articulação metatarsofalangiana próxima ao primeiro pododáctilo. É frequente também nos espaços interdigitais, devido à pressão de um dedo sobre outro, revelando, muitas vezes, à palpação, discreta proeminência óssea. Nesse caso, por ser região de dobra, a coloração é esbranquiçada e apresenta maceração. É o chamado *calo mole* ou *calo branco*, muitas vezes confundido com candidíase (Figura 55.4). A patogenia está relacionada com o desenvolvimento de hiperkeratose circunscrita, que se introduz e comprime a camada de Malpighi e também a papila dérmica subjacente, causando dor à pressão. Alguns pacientes relatam sensibilidade atmosférica, ou seja, referem dor antes e durante temporais. Manipulação inadequada pode levar a quadros de celulite ou erisipela. Por vezes, o diagnóstico diferencial com verruga plantar é bastante difícil e requer tempo para o diagnóstico correto, já que, em princípio, biópsia seguida de exame

histopatológico é exagero e pode, por vezes, não possibilitar conclusão. Nesta, em termos gerais, encontramos discreta depressão, centro encarquilhado e, eventualmente, visualizamos pontilhado hemorrágico, por se tratar de papilomatose (Quadro 55.1 e Figura 42.6).



Figura 55.4 Calo mole ou branco. (Cortesia do Dr. Antonio D'Acri.)

<b>Quadro 55.1</b>		Diferenças entre calo e verruga plantar.	
<b>Diferenças</b>	<b>Calo</b>	<b>Verruga plantar</b>	
Localização	Exclusivo das regiões de maior pressão	Qualquer região	
Dermatoglifos	Preservados	Não preservados	
Dor maior	Compressão vertical	Compressão lateral	
Sensibilidade atmosférica	Eventual	Não	
Pontilhado hemorrágico	Não	Por eventual trauma (papilomatose)	
Alterações histopatológicas	Hiperkeratose exagerada	Hiperkeratose, papilomatose e abundância de grânulos de cerato-hialina	

O tratamento consiste em corrigir o fator desencadeante. O uso de sapatos adequados, o emprego de almofadas ou anéis protetores e a correção das eventuais deformidades ortopédicas são medidas fundamentais. O uso de ceratolíticos é de grande valia (ácido salicílico em coloide ou vaselina na concentração de 20 a 40%). Nos calos interpododáctilos, pode ser necessária exérese da proeminência óssea dos artelhos envolvidos. A localização na face laterossuperior do quinto pododáctilo é fruto da eversão do arco plantar, o que é constatado pelo gasto assimétrico, na parte lateral, da sola dos sapatos; neste caso, está indicado o uso de palmilha apropriada.

## ■ Calosidade

Trata-se de um processo reativo mais à fricção do que à pressão continuada, e é menos focal que o calo (Figura 55.5). É frequente em desportistas ou operários, bem como em indivíduos de cor negra. Por ser um tipo de ceratodermia, ocorre, ocasionalmente, fissura, que pode ser bastante dolorosa e também servir de porta de entrada a infecções. O tratamento consiste, se possível, na mudança do hábito e também no uso de pomada, vaselina ou coloide contendo ácido salicílico na concentração de 20 a 40% ou ureia nas mesmas concentrações



Figura 55.5 Calosidade. (Cortesia do Dr. Antonio D'Acri.)

## ■ Petéquias calcâneas

Também conhecidas como *calcanhar preto* ou *sufusões hemorrágicas traumáticas puntiformes do calcanhar*; surgem conseqüentes a esforços físicos exagerados. Caracterizam-se por lesões pontuadas de cor negra, isoladas ou agrupadas, secundárias a pequenas hemorragias da derme papilar que se infiltram em direção à camada córnea. Uma variante importante, eventualmente dolorosa, sobretudo porque faz diagnóstico diferencial com melanoma, é o hematoma subungueal,

que pode provocar onicólise e é também decorrente de exercícios físicos exagerados ou trauma.

## ▪ **Mal perfurante plantar**

É uma síndrome caracterizada por ulceração plantar, e que ocorre em várias doenças em decorrência do envolvimento do sistema nervoso periférico ou central. É também conhecida como *úlcera anestésica*, pela característica ausência de dor. Inicialmente, surge ceratose circunscrita na região plantar, em geral unilateral, sobretudo nas áreas de maior apoio (área do primeiro ou quinto metatarsiano e calcâneo). Depois de alguns meses ou anos, estabelece-se um sulco em torno dessa área, que a elimina, formando-se, então, úlcera de caráter tórpido, atônica, praticamente sem exsudato inflamatório e com fundo róseo (Figura 55.6). Na sua evolução, ocorrem com certa frequência episódios agudos de infecção secundária, edema, eritema, febre e exsudato seropurulento, podendo, nessas circunstâncias, haver dor. Há reabsorção óssea, inclusive com eliminação de esquirolas por úlcera. À medida que o comprometimento ósseo é maior, o tamanho do pé diminui e passa a ter aparência do pé de foca. Transtornos vasomotores, como cianose, hipo ou hiperidrose, onicodistrofias, osteomielite crônica e outros são observados com relativa frequência, enquanto tétano é raro.



Figura 55.6 Mal perfurante plantar. (Coleção IDPRDA-SCMRJ.)



Diante de um caso de mal perfurante plantar, impõe-se o diagnóstico preciso da doença básica, conforme se segue.

## **Hanseníase**

A ocorrência de lesões cutâneas com alterações da sensibilidade ajuda no diagnóstico. O mal perfurante plantar ocorre em quaisquer das classes de hanseníase (Figura 55.7). Ressalte-se o fato de que, na tuberculoide, é unilateral, enquanto na virchowiana é bilateral. A pesquisa de bacilo só tem valor nas formas virchowiana e dimorfa. Há espessamento dos nervos, sobretudo do ciático poplíteo externo, e diminuição ou abolição da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil e da sudorese. Não há sintomatologia do sistema nervoso central, e os reflexos tendinosos estão normais (Capítulo 40).



Figura 55.7 Mal perfurante plantar por hanseníase.

## **Neuropatia sensorial hereditária tipo I (síndrome de Thevenard, acro-osteólise familiar)**

Manifesta-se em especial na adolescência e caracteriza-se por úlceras, mais frequentemente localizadas na região plantar. Há dissociação siringomiélica, lesões osteoarticulares das extremidades, perda do reflexo aquileu e acometimento do nervo auditivo com surdez progressiva. Inicialmente, as lesões são indolores, podendo surgir, em uma fase tardia, dores que lembram a *tabes dorsalis*. A doença é autossômica dominante, tendo sido relatados casos não familiares; é geneticamente heterogênea, com mutações em 2 genes identificadas até o momento: SPTLC1 e RAB7A, que se localizam nos cromossomos 9q22.2 e 3q21.3, respectivamente.

## **Tabes dorsalis**

Além da sorologia positiva para sífilis, há alterações dos reflexos, sobretudo do aquileu (ausência). Outros achados são as dores lancinantes nos membros inferiores e abdominais, ptose palpebral discreta, juntas de Charcot e perda da libido.

## **Siringomielia**

Seu início é na idade adulta e surge como consequência da existência de cavidades na medula, em geral na região cervical. Frequentemente há associação de malformações congênitas da medula, do cérebro e do crânio. Há perda das sensibilidades térmica e álgica, com preservação da sensibilidade tátil, caracterizando a clássica *dissociação siringomiélica*. Devido a traumas repetidos, surgem calosidades, deformações ungueais e alterações ósseas. Observam-se, ainda, incontínências fecal e urinária. A mielografia é útil no diagnóstico.

## **Espinha bífida**

A radiografia lombossacra possibilita o diagnóstico com facilidade.

## **Arterioesclerose**

Ocorrem alterações de todos os tipos de sensibilidade, com outros sinais de comprometimento vascular: claudicação intermitente e diminuição ou ausência de pulso nos membros inferiores.

## **Polineuropatia diabética**

O acometimento dos membros é bilateral e simétrico; há alterações da sensibilidade em luvas e botas. Ocorre em adultos diabéticos de longa duração. Hiperglicemia e glicosúria selam o diagnóstico.

## **Alcoolismo**

Provoca polineuropatia motora e sensitiva. A história e outros sinais de alcoolismo tornam possível o diagnóstico.

## **Analgesia congênita**

O quadro caracteriza-se por ausência de dor, com conservação dos demais tipos de sensibilidade.

## **Neuropatia traumática**

A história de lesão do nervo por traumatismos de diversas naturezas orienta o diagnóstico.

## **Neuropatias hipertróficas**

São de natureza genética, com distúrbios predominantemente motores, espessamento de nervos e alterações do mioeletrograma. Cumpre distinguir 3 tipos clínicos: Charcot-Marie, Déjèrine-Sottas e Refsum.

## **Neuropatia amiloidósica**

Há perda das sensibilidades dolorosa e térmica, com anidrose, descontrole esfíncteriano e

atrofia muscular. Há os tipos hereditário e não hereditário.

Quando há possibilidade, a terapêutica deve ser voltada para a doença de base. O tratamento sintomático procura diminuir a possibilidade de infecção e reparar cirurgicamente o defeito. A bota de Unna é útil.

## ▪ Exostose

A localização mais característica é sob a unha do primeiro pododáctilo e acaba por causar deformidade da parte acometida; simula verruga. Nessa localização, recebe o nome de *exostose subungueal*. O exame radiológico revela calcificação e o tratamento é cirúrgico.

## ▪ Intertrigo interpododáctilo (pé de atleta)

Ver item *Afecções das dobras*, adiante, e Capítulo 44.

## ▶ Afecções dos mamilos

### ▪ Doença de Paget

O consenso atual é de que a doença de Paget, de localização mamária, represente, de início, um carcinoma de células ductais, ou seja, um tumor intraepitelial (corresponde a 1 a 3% dos tumores de mama). A principal hipótese para explicar seu surgimento é a migração das células tumorais, a partir do tumor, através dos ductos, até chegar à epiderme, surgindo no mamilo a lesão clínica inicial. Esta é unilateral, tem aspecto eczematoso, bordas bem-definidas e, às vezes, acompanha-se de prurido (Figura 55.8); com a progressão da lesão, a aréola e a pele adjacente são invadidas (Figura 55.9). A lesão pode ser bastante pigmentada. Ocorre predominantemente em adultos do sexo feminino; no entanto, raros casos foram descritos em homens, sobretudo em uso de estrogênio devido a carcinoma de próstata. Quando diagnosticada, já é relativamente alta a ocorrência de metástase ganglionar. O exame histopatológico é característico e revela as células de Paget, que têm origem apócrina. Estas são grandes e claras (PAS+ e DOPA-), localizadas na epiderme.



Figura 55.8 Doença de Paget. Aspecto eczematoso unilateral de mamilo. Momento em que todo médico deveria ser capaz de fazer o diagnóstico.

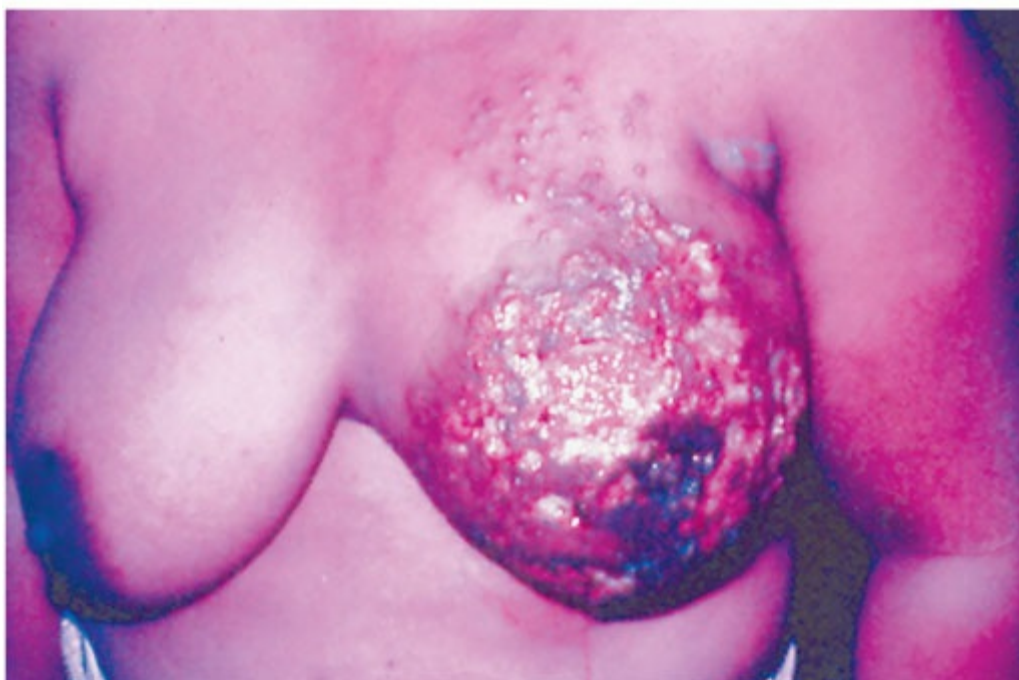


Figura 55.9 Doença de Paget já metastática. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

A *doença de Paget extramamária* é classificada em primária (grande maioria) e representa um tumor intraepitelial primário; as células teriam origem nas glândulas apócrinas intraepidérmicas ou a partir das células pluripotenciais da epiderme. A localização mais frequente ocorre em áreas ricas de glândulas apócrinas como regiões anogenital e axilar. A forma secundária ocorre por extensão (disseminação epidermotrópica) de um adenocarcinoma de reto, ânus ou cérvix etc. ou por um adenocarcinoma apócrino subjacente. O aspecto clínico é semelhante ao da forma mamária e pode ser bastante pruriginosa.

O diagnóstico diferencial da lesão de mama é realizado com o eczema de contato, diferindo deste por ser unilateral, não tão pruriginoso, e pela evolução e resposta inadequada à terapia; a experiência mostra que tal erro diagnóstico é a mais frequente causa de atraso no diagnóstico de doença de Paget mamária. Quando pigmentada, a lesão faz diagnóstico diferencial com melanoma, inclusive do ponto de vista histológico. Outro diagnóstico a ser considerado é adenomatose erosiva do mamilo.

A biópsia deve ser feita, preferencialmente, no mamilo, pois, do contrário, a patologia pode revelar apenas processo inflamatório inespecífico reativo à ocorrência do tumor.

O diagnóstico diferencial da forma extramamária se faz com a doença de Bowen; na região perineal, muitas vezes é diagnosticada erroneamente como infecção fúngica; do ponto de vista clínico e patológico, quando a lesão está localizada na região perineal, o diagnóstico diferencial é realizado com o melanoma. A doença de Paget extramamária pode anteceder ou acompanhar, em cerca de 30% dos casos, um adenocarcinoma (uretra, próstata, útero, intestino), podendo ser

considerada uma dermatose também paraneoplásica.

O tratamento é cirúrgico, no entanto, quando extramamária primária, o tratamento com imiquimode, 1 vez/dia durante 3 semanas e, posteriormente, em dias alternados por mais 3 semanas, mostrou-se curativo em 3 tumores de localização vulvar.

### ▪ **Hiperkeratose nevoide do mamilo**

Ocorrem espessamento e hiperpigmentação do mamilo e ocasionais lesões papulares verrucosas ou filiformes. Doenças eventualmente associadas incluem linfoma de células T e algumas desordens de ceratinização. Em homens, ocorre mediante o uso de estrogênio. Como tratamento, recentemente foi proposto o calcipotriol, 2 vezes/dia, em pomada, com bons resultados. Outras modalidades de tratamento são os agentes ceratolíticos, emolientes, criocirurgia e *laser* de CO<sub>2</sub>, com resultados razoáveis.

### ▪ **Adenomatose erosiva do mamilo**

Trata-se de um adenoma dos ductos mamilares principais; em geral, é unilateral; é doença rara que acomete mulheres na meia-idade. Há discreto eritema e exsudação, simulando a doença de Paget; por vezes, dá saída a sangue. Posteriormente, o mamilo se torna espessado e nodular. O tratamento consiste em excisão do mamilo.

### ▪ **Mamilo de corredora**

A fricção continuada leva à irritação local e é mais pronunciada nas não usuárias de sutiã, embora também possa ocorrer em homens.

### ▪ **Neurofibromatose**

É típica a localização mamilar de neurofibromas na neurofibromatose (Capítulo 71, item *Neurofibromatoses*).

### ▪ **Mamilos rudimentares**

Pode ocorrer ausência ou malformação de maneira isolada ou acompanhada de outras anomalias.

### ▪ **Politelia**

É a existência de mais de um mamilo, encontrado na denominada *linha láctea embriológica*, que vai da linha axilar anterior à prega inguinal. É confundido com nevo ou, mais dificilmente, com verruga. A localização facilita o diagnóstico (Figuras 55.10 e 55.11).

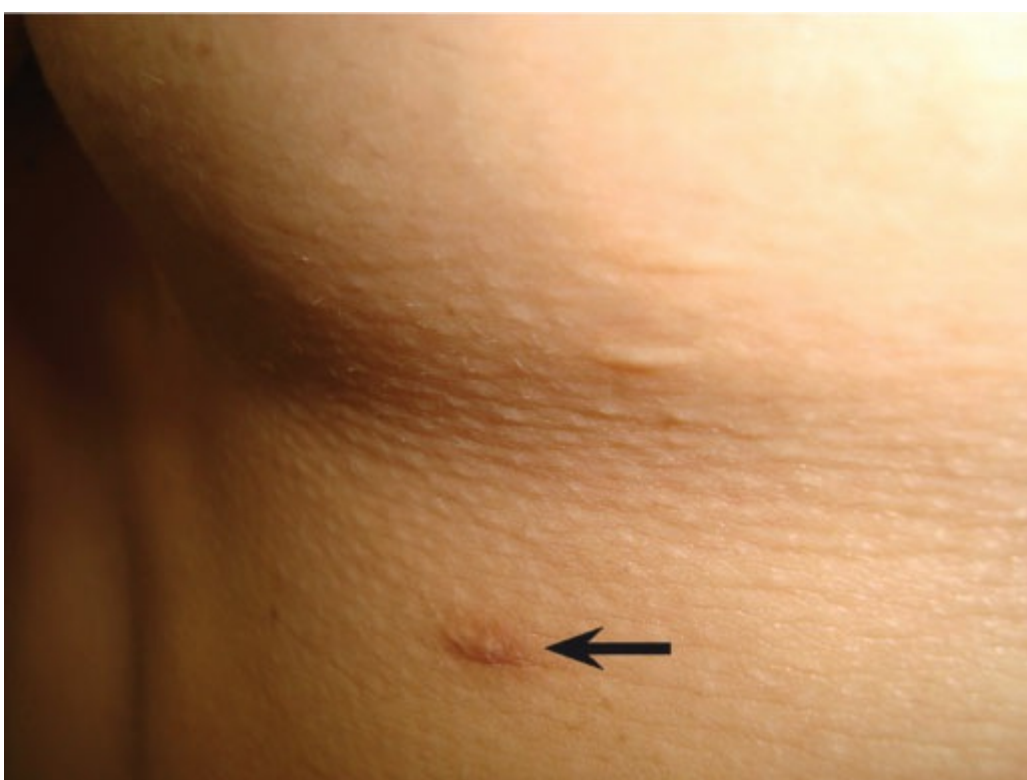


Figura 55.10 Politelia.

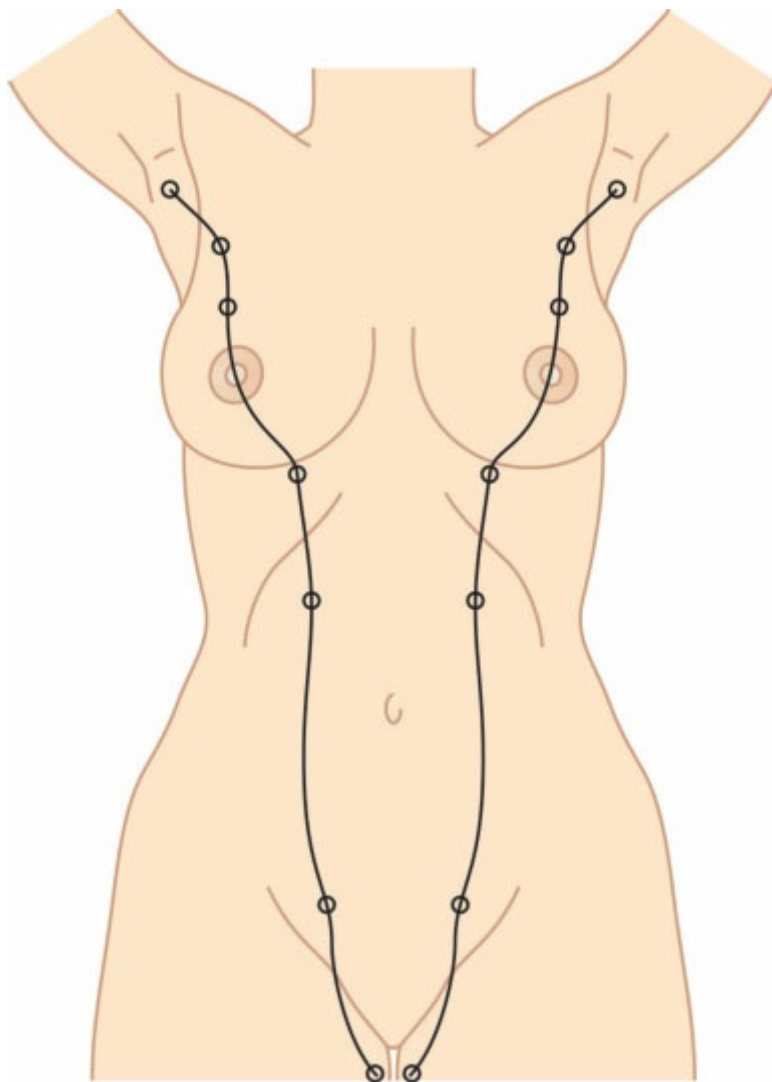


Figura 55.11 Linha láctea.

## ▶ Afecções do umbigo e da região periumbilical

Essas regiões são sede frequente de numerosas afecções que já foram estudadas em outros capítulos, como exemplo: escabiose, dermatite seborreica, psoríase, pseudoxantoma elástico, granuloma piogênico e reação tipo corpo estranho (*piercing*), hérnia umbilical, malformações congênitas, adenocarcinoma de elementos do úraco e metástases de diversos carcinomas e que são conhecidos, nessa localização, como *Sister Mary Joseph's nodules*.\*

### ▪ Endometriose

Difere-se por tecido endometrial em atividade fora da cavidade uterina, com predileção pela terceira e quarta décadas. A endometriose é relativamente comum, com prevalência em torno de 10% nas mulheres em idade reprodutiva. A localização extrapélvica ocorre em aproximadamente 34% das pacientes e se distribui, em frequência decrescente, no intestino, pele (umbigo e cicatrizes abdominais, sobretudo relacionadas com cirurgias uterinas), região inguinal e coxas, pulmões e pleura, pâncreas, meninges e vértebras. O umbigo é a localização mais frequente da endometriose cutânea e corresponde a 0,5 a 1% do total de casos.

O aspecto pode ser de uma lesão sólida ou cística, com diâmetro que varia de poucos milímetros até 6 centímetros, coloração desde o preto-azulado ao vermelho intenso ou castanho, podendo apresentar ou não edema, dor, aumento da sensibilidade e sangramento no período menstrual (Figura 55.12). Acredita-se que ocorra geralmente devido a implantes durante procedimentos cirúrgicos uterinos; na ausência destes, o transporte e a implantação das células endometriais ocorrem pelo sistema linfático. Quando o tecido endometrial ectópico não responde aos hormônios progestogênicos, provavelmente por imaturidade ou incapacidade de diferenciação completa do tecido, não há sangramento, o que torna o diagnóstico clínico muito difícil.



Figura 55.12 Endometriose. Observe discreta crosta hemorrágica. (Cortesia da Dra. Mônica Manela-Azulay.)

Na histopatologia das lesões cutâneas, podem ser observadas luzes glandulares irregulares, circulares, alongadas ou angulares, na derme reticular ou hipoderme, circundadas por estroma altamente vascular e celular, semelhante ao do endométrio uterino, portanto, tende a se comportar conforme a fase do ciclo menstrual. O tratamento da endometriose umbilical é cirúrgico. É fundamental investigar outros focos da doença e, se presentes, deve-se associar terapia hormonal.

## ► Afecções das dobras

### ▪ Intertrigo

Entende-se por intertrigo qualquer processo inflamatório agudo ou crônico nas regiões de dobras, independentemente da etiologia. Na maioria das vezes, a gênese do intertrigo se relaciona com fricção, calor, umidade e, posteriormente, infecção; como fatores predisponentes, podem ser mencionados: obesidade, sudorese excessiva, atividade física e diabetes. Nos espaços interpododáctilos, é também conhecido como *pé de atleta* e é porta frequente para erisipela.

As lesões têm apresentação variada e podem depender da etiologia, assim como a ocorrência de prurido. Eritema, edema, erosões, vesiculação, exsudação, maceração, descamação, fissura e crosta são possibilidades lesionais.



A etiologia é bastante variada: candidíase, dermatofitose, eritrasma, estreptocócica etc.; dermatite por irritante primário, eczema de contato, atópico, seborreico e psoríase invertida; doença de Hailey-Hailey, doença de Letterer-Siwe, deficiência de riboflavina e piridoxina (vitaminas B<sub>2</sub> e B<sub>6</sub>).

O tratamento, quando possível, deve ser dirigido de modo específico à doença de base. Em termos gerais, lesões úmidas demandam banhos ou compressas.

## ► Bibliografia

### Afecções das orelhas

Epstein E. Granuloma fissuratum of the ears. *Arch Dermatol*. 1965 Jun;91:621-2.

Flynn V, Chisholm C, Grimwood R. Topical nitroglycerin: a promising treatment option for chondrodermatitis nodularis helicis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):531-6.

Moncrieff M, Sassoon, EM. Effective treatment of chondrodermatitis nodularis chronica helices using a conservative approach. *Br J Dermatol*. 2004 May;150(5):892-4.

Requena L, Aguilar A, Sanchwz YE. Elastic nodules of the ears. *Cutis*. 1989 Dec;44(6):452-4.

Tristão OC, Baraky AKC, Pereira CAC. Pseudocisto no pavilhão auricular. *An Bras Dermatol*. 1995;70:235-7.

### Afecções dos pés

Auer-Grumbach M. Hereditary sensory neuropathy type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Mar 18;3:7.

Fernandes NC, Pereira NG, Martins MA, Eiras MV. Úlcera angiodérmica, mal perfurante plantar, escara de decúbito e tétano. *An Bras Dermatol*. 1995;70:11-6.

Gondim-Gonçalves HM, Mapuruga ACP, Melo MC. Pápulas piezogênicas dolorosas dos pés. *An Bras Dermatol*. 1993;68:161-2.

### Afecções dos mamilos

Abbi TVB, Valente NYS, Castro LGM. Doença de Paget pigmentada do mamilo simulando melanoma cutâneo: importância da imuno-histoquímica na diferenciação dessas doenças. *An Bras Dermatol*. 2006;81:457-60.

Byramgurler D, Bilen N. Nevoid hyperkeratosis of nipple and areola: treatment of two patients with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jan; 46(1):131-3.

Cosechen MS, Wojcik ASL, Piva FM, Werner B, Serafini SZ. Adenomatoseerosiva do mamilo. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Aug;86(Supl):S17-20.

Herranz P, Feito M, Ramirez P, Floristán U *et al*. Successful treatment of 3 cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with imiquimod. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24(4):490-2.

Kubota Y, Koga, T, Nakayama J, Kiryu H. Naevoid hyperkeratosis of the nipple and areola in a man. *Br J Dermatol*. 2000 Feb;142(2):382-4.

### Afecções do umbigo e da região periumbilical

Castro MCR, Costa APF, Salles R, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Endometriose umbilical. *An Bras Dermatol*. 1997 Mai-Jun;72(3):255-8.

Powell FC, Su WP. Dermatoses of the umbilicus. *Int J Dermatol*. 1988 Apr;27(3):150-6.

Williams HE, Barsky S, Storino W. Umbilical endometrioma (silent type). *Arch Dermatol.* 1976 Oct;112(10):1435-6.

## **Afecções das dobras**

García-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzalez-Barranco J, Villa AR, Dalman JJ, Ortiz-Pedroza G. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res.* 1999 May;7(3):299-302.

Williams HC, Burney PGJ, Strachan D, Hay RJ. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994 Sep;131(3):397-405.

---

\*Nome da irmã em que foi descrita essa localização de metástase. Ela trabalhava na Clínica Mayo, e o local primário do tumor era o ovário.

# Afecções das Mucosas

*Marcia Ramos-e-Silva e David R. Azulay*

Neste capítulo, serão discutidas apenas as afecções estritamente mucosas que não foram alvo de estudo em outros capítulos deste livro.

## ► **Queilites**

### ■ **Queilite actínica**

Devido à incidência dos raios solares, localiza-se quase exclusivamente no lábio inferior e se caracteriza por edema, eritema, descamação e fissuras (Figura 56.1). Ocorre mais comumente em pacientes brancos, do sexo masculino, com mais de 50 anos de idade e com história de exposição longa ao sol. Pode haver transformação para leucoplasia e carcinoma espinocelular. O tratamento consiste na supressão da exposição solar, assim como a utilização sistemática de fotoprotetor solar, além do uso de métodos que possibilitem a destruição das lesões, como 5-fluorouracila, imiquimode, crioterapia, *laser* de CO<sub>2</sub> e até mesmo cirurgia (Capítulo 90).



Figura 56.1 Queilite actínica.

### ▪ **Queilite angular (perlèche)**

Processo inflamatório, geralmente bilateral, dos cantos da boca; há fissura e eritema com descamação na pele correspondente. Retirada de dentes, próteses inadequadas e até mesmo processo regressivo das arcadas dos idosos tornam possível o contato maior dos lábios no canto, criando um microclima favorável ao oportunismo microbiano (cândida, estafilococo e estreptococo); pode ocorrer em crianças com hábito de chupar os dedos e é comum nos pacientes em uso de retinoides sistêmicos. A terapêutica é feita por reparação protética e com antibióticos polivalentes locais, associados, preferencialmente, a corticoides tópicos (Figura 56.2).



Figura 56.2 Queilite angular e esfoliativa por uso de retinoide oral.

### ▪ **Queilite de contato**

Trata-se de um eczema de contato dos lábios que, em geral, tem como fatores desencadeantes os batons, pastas de dente e antissépticos bucais. Caracterizada por edema, eritema e vesículas na condição aguda e por descamação e fissuras quando crônica. Os pacientes que passam a língua nos lábios frequentemente podem desenvolver o quadro pela própria saliva.

## ■ Queilite esfoliativa

Processo crônico caracterizado por eritema, descamação e até mesmo fissuras; acomete ambos os lábios, com maior frequência e intensidade o lábio inferior. Pode apresentar várias causas, dentre elas atopia, psoríase e o hábito de morder os lábios (*queilofagia*). Parece haver casos idiopáticos. Ocorre em 100% dos pacientes que usam retinoide sistêmico. O tratamento preconizado é a manteiga de cacau ou batons com ceras, várias vezes ao dia. Nos casos mais intensos, pode ser necessário corticoide tópico. É fundamental a interrupção do hábito de morder os lábios nos casos em que isso seja um fator determinante.

## ■ Queilite glandular

Decorre das glândulas salivares menores hipertrofiadas nos lábios, e possivelmente resulta de um processo irritativo crônico como o dano actínico; daí a predominância no lábio inferior, ou mesmo a queilitefagia.

No tipo simples (*doença de Puente*), há apenas hipertrofia do lábio inferior, em cuja superfície se observa a abertura dos ductos glandulares, por onde sai saliva após expressão. Na *queilite glandular apostematosa* ou *queilite de Volkmann*, há macroqueilite com invasão bacteriana dessas glândulas, com formação de verdadeiros abscessos e tendência à cronicidade (Figura 56.3).



Figura 56.3 Queilite apostematosa de Volkmann com carcinoma espinocelular. (Reproduzida de Ramos-e-Silva, M, com autorização, de Skin Cancer.)

O tratamento consiste na orientação quanto à etiologia; portanto, o uso de fotoprotetor pode ser mandatório e o de antibiótico, se for o caso. A exérese cirúrgica da mucosa labial incluindo as glândulas salivares é uma técnica que, além de curativa, evita o aparecimento de carcinoma espinocelular, que ocorre com frequência elevada se a condição não for tratada.

## ■ Queilite lúpica

Pode ser a única manifestação de lúpus eritematoso discoide e se apresenta como lesão eritematoescamosa.

### ▪ **Queilite plasmocitária**

Caracteriza-se por placa eritematoinfiltrada de limites bem nítidos, devido à infiltração plasmocitária, sendo a contrapartida da balanite plasmocitária de Zoon (ver item *Balanites*, adiante).

### ▪ **Queilite granulomatosa**

Inicialmente, ocorrem repetidos surtos agudos edematosos nos lábios, que evoluem para a cronicidade, com aumento de volume e infiltração celular, chegando ao granuloma. Sialorreia pode ser uma manifestação presente. Pode ocorrer como manifestação exclusiva ou como parte da *síndrome de Melkersson-Rosenthal* (queilite granulomatosa, glossite fissurada ou escrotal e paralisia facial).

O tratamento de escolha é a injeção intralesional precoce de corticoide, que apresenta resultados satisfatórios, assim como corticoide por via oral (VO). A clofazimina tem sido usada com algum sucesso. Em alguns casos, a redução cirúrgica dos lábios ou da língua também tem sua indicação, sobretudo seguida das aplicações intralesionais (Figura 56.4).



Figura 56.4 Síndrome de Melkersson-Rosenthal – queilite granulomatosa associada à língua escrotal.

### ▶ **Estomatodinia (glossodinia)**

Estomatodinia e *síndrome da boca queimante* (*burning mouth syndrome*) são algumas das denominações utilizadas para descrever sintomas de dor em queimação quando há mucosa oral de aspecto normal. O termo *glossodinia* é empregado quando a sintomatologia é exclusiva da língua.

O fator emocional é implicado com maior frequência como causa. O resultado terapêutico é em geral insatisfatório, sendo utilizadas medicações para depressão ou ansiedade. Alguns pacientes se beneficiam de psicoterapia. O médico deve assegurar ao paciente que está familiarizado com a sua doença e que a causa não é orgânica local ou sistêmica, em especial no que se refere à ocorrência de neoplasia, já que esta é uma preocupação frequente. Pode haver boa resposta terapêutica com o antidepressivo pimizida, na dose de 1 mg/dia VO, e também com o ácido alfalipoico (ácido tióctico) na dose de 600 mg por 20 dias e, posteriormente, 200 mg por mais 20 dias VO (Capítulo 76, item *Transtorno dismórfico corporal*).

## ▶ Grânulos ou pontos de Fordyce

Correspondem a pequenos pontos amarelados ou róseo- amarelados, relativamente numerosos, situados nos lábios, mucosa jugal e até mesmo nas gengivas, devido à ocorrência ectópica de glândulas sebáceas (Figuras 56.5 e 56.6). Não costuma ser necessário tratamento, salvo por motivos estéticos.



Figura 56.5 Grânulos de Fordyce no lábio superior. (Cortesia do Dr. André Ricardo Adriano.)



Figura 56.6 Grânulos de Fordyce. (Reproduzida de Ramos-e-Silva, M e Fernandes, NC, com autorização, de J Bras Med.)

## ► Glossites

### ■ Glossite de Moeller ou superficial crônica

Glossite de Moeller ou superficial crônica Caracteriza-se por pequenas áreas eritematosas, despiladas, situadas nas áreas laterais e ponta da língua, com sensação dolorosa e/ou parestésica. É associada à anemia perniciosa.

### ■ Glossite mediana romboidal

Caracteriza-se por lesão de formato losângico, eritematosa, lisa e brilhante na área mediana da parte posterior da língua (Figura 56.7). Acredita-se que seja uma anormalidade ocorrida durante o desenvolvimento da língua. Essa alteração é frequentemente associada à infecção por *Candida* e é comum a melhora com o uso de medicação tópica antifúngica.





Figura 56.7 Glossite mediana romboidal.

### ▪ **Língua escrotal ou glossite fissurada**

Em geral, é congênita e se caracteriza por um sulco mediano central profundo na face dorsal da língua, do qual partem inúmeros outros sulcos, que lhe conferem uma aparência de escroto (Figura 56.8). A higiene desses sulcos evita a halitose. É comum na síndrome de Down e é uma das alterações encontradas na síndrome de Melkersson-Rosenthal. Pode também estar associada à língua geográfica.



Figura 56.8 Língua escrotal.

### ▪ Língua geográfica ou glossite migratória benigna

Trata-se de uma afecção relativamente comum, caracterizada por lesões erosadas, eritematosas e despiladas, de contorno esbranquiçado, circinado ou serpiginoso, e migratório, de modo a simular um aspecto geográfico (Figura 56.9). Tanto a morfologia quanto a topografia das lesões sofrem variações quase diárias e pode haver sensação de queimação e dor. O corticoide em pomada ou em orobase está indicado nos casos sintomáticos. Quadro clínico semelhante pode ocorrer na psoríase pustulosa e na síndrome de Reiter. A patologia é indistinguível entre essas entidades.



## ▪ Língua negra pilosa ou vilosa

É uma hiperplasia das papilas filiformes localizada nas partes posterior e central do dorso da língua. Sua cor varia do branco-amarelado ao preto (simulando cabelos); essa cor parece ser devido à ação microbiana (Figura 56.10). Ocorre, com frequência, após o uso de antibióticos locais ou sistêmicos. O tratamento é feito pela escovação da área alterada. Tem sido referido o uso de solução de ureia a 40% e de podofilina a 20%.



Figura 56.10 Língua negra pilosa.

## ▪ Úlcera eosinofílica da língua

Pode surgir também na zona sublingual, palato duro e gengivas. É de etiologia desconhecida, podendo estar relacionada com fatores traumáticos em alguns casos. É uma úlcera moderadamente dolorosa, de tamanho variado, cuja superfície encontra-se recoberta por material pseudomembranoso. Pode regredir espontaneamente. A histopatologia mostra um infiltrado rico em eosinófilos.

## ▶ Epúlide (*epulis*)

Trata-se de um tumor benigno, solitário, protuberante, localizado na gengiva e, em geral, gigantocelular, fibroso ou angiomaso. É mais frequente em crianças e adolescentes. O tratamento é a exérese cirúrgica.

## ▶ Fibromatose gengival idiopática (hipertrofia

## gengival)

Doença genética, rara, caracterizada pelo espessamento progressivo das gengivas, iniciando-se na primeira infância. Quadro semelhante pode ocorrer também pelo uso de medicamentos – como difenil-hidantoína (Figura 56.11), ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino e verapamil) – e em casos de doenças sistêmicas, como leucemia monocítica aguda, esclerose tuberosa, fibromatose hialina juvenil, granulomatose de Wegener e sarcoidose. No entanto, costuma ocorrer principalmente em pacientes com maus hábitos de higiene, levando a inflamação e hipertrofia gengival.



Figura 56.11 Hipertrofia gengival por hidantoína.

## ► Nevo espongiforme branco (leucoceratose hereditária das mucosas)

Caracteriza-se por espessamento da língua ou mucosa oral e menos frequentemente genital ou anal, com sulcos de coloração esbranquiçada e de aspecto espongiforme. As lesões orais surgem mais precocemente; pode estar presente ao nascimento ou surgir na primeira infância. É uma condição de transmissão autossômica dominante, causada por mutação nas queratinas 4 e 13. É frequentemente confundida com leucoplasia.

## ► Leucoplasia pilosa

Descrita em 1984 por Greenspan, primeiramente em pacientes HIV-positivos e, posteriormente, também em outros tipos de imunossupressão. Caracteriza-se por placas esbranquiçadas, rugosas, aderentes, com frequência assintomáticas, que evoluem com períodos de remissão e atividade. Sua etiologia tem sido relacionada com o vírus Epstein-Barr. Localiza-se principalmente nas regiões laterais da língua, por vezes estendendo-se até a superfície ventral e dorsal (Figura 64.8); costuma ser assintomática, por isso requer tratamento apenas em poucos casos. Alguns autores

preconizam tratamento com aciclovir por via oral, na dose de 200 mg, 5 vezes/dia; recidivas são frequentes quando o antiviral é interrompido. O desconforto costuma ocorrer quando há associação à infecção por *Candida* e/ou bactérias. Nesses casos, deve-se proceder à terapêutica local ou sistêmica com antifúngicos e/ou antibióticos. Foi recentemente descrito o uso de violeta genciana a 2%, em aplicações semanais por 3 vezes, em único paciente.

## ► Mucocele

É um termo que inclui 2 tipos de lesões: uma por extravasamento e outra por retenção de fluido das glândulas salivares menores. Na primeira, ocorre escape do muco para a submucosa adjacente pelo rompimento de um ducto salivar; já a lesão por retenção é considerada por alguns como um verdadeiro cisto, ainda que não tenha uma parede epitelial verdadeira. Ocorre no lábio inferior ou em qualquer outra área da boca (Figura 56.12). É frequentemente de origem traumática (mordedura). O tratamento consiste em eletrocoagulação, exérese cirúrgica ou marsupialização da glândula afetada, para evitar recidivas.



Figura 56.12 Mucocele.

## ► *Torus palatinus e mandibularis*

Os termos *torus palatinus* e *torus mandibularis* referem-se a exostoses benignas recobertas por epitélio normal, no palato e na mandíbula, respectivamente. São malformações do desenvolvimento de causa desconhecida que, em geral, não provocam qualquer transtorno, nem necessitam de tratamento. A do palato é simétrica e acomete a região posterior do palato duro em sua linha média (Figura 56.13), enquanto a da mandíbula ocorre na superfície lingual e costuma ter disposição bilateral.



Figura 56.13 Torus palatinus. (Reproduzida de Ramos-e-Silva, M e Fernandes, NC, com autorização, de J Bras Med.)

## ► Estomatites

### ▪ Estomatite aftosa recorrente (aftas)

*Karin Krause*

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é um quadro frequente, que acomete mais de 10% da população mundial, de etiologia desconhecida, podendo estar associada a fatores e condições predisponentes como: trauma local (mordedura, escovação dentária, fio dental, má oclusão dentária, injeções e tratamentos dentários), tabagismo (atua como fator de proteção local às úlceras da EAR devido à ceratose da mucosa provocada pelo tabaco), estresse emocional, ciclo menstrual (normalmente na fase luteínica, provavelmente pelo aumento dos níveis de progesterona e diminuição dos níveis de estrogênio), agentes biológicos – bactérias (associação entre EAR e *Streptococcus viridans* e *Helicobacter pylori*), vírus (herpes-vírus simples – HSV, varicela-zóster, Epstein-Barr, citomegalovírus e adenovírus); fatores genéticos: mais de 40% dos pacientes com EAR têm história familiar de ulceração oral e desenvolvem úlceras orais quando mais jovens, apresentando sintomas mais intensos em comparação aos que não têm antecedentes. Existe também uma grande incidência de EAR em gêmeos univitelinos, hipersensibilidade alimentar (glúten, ácido benzoico, ácido sórbico, cinamaldeído e corantes azóis), enteropatia glúten-sensível (5% dos pacientes com EAR), deficiências hematológica de ferro, ácido fólico ou vitamina B<sub>12</sub> (2 vezes mais comum) e imunológicas (depressão ou inversão CD4/CD8 e aumento dos receptores gd+ das células T e aumento do fator de necrose tumoral  $\alpha$ ).

A EAR também pode estar associada a doenças sistêmicas, são elas: doença de Behçet, *síndrome MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)*, *síndrome FAPA* (febre, aftose, faringite e adenite), síndrome de Sweet, neutropenia cíclica, ulceração aftosa-like da AIDS, deficiências hematológicas, enteropatia glúten-sensível (doença celíaca), doença inflamatória intestinal (podendo preceder, coexistir ou servir de marco na piora da atividade dessa doença) e síndrome de Reiter. O uso dos imunossupressores sistêmicos sirolimo (20 a 60%) e raramente tacrolimo é causa recentemente descrita. Convém lembrar que pequenas ulcerações orais costumam ser uma das primeiras manifestações de toxicidade aguda pelo metotrexato.

A clínica se caracteriza pelo surgimento de lesões ulcerativas que podem variar em tamanho, quantidade e localização. Pode se apresentar em 3 classificações principais: *úlceras aftosas menor, maior e herpetiforme*.

A classificação menor é a variedade mais comum (80% dos casos), são de formato circular, rasas, medem no máximo 5 mm de diâmetro, podendo apresentar uma pseudomembrana branco-acizentada bordeada por um halo eritematoso. Ocorre na mucosa jugal e labial, no soalho da boca e raramente na gengiva, palato ou dorso da língua. A sua evolução geralmente é para a cura espontânea em um período de 10 a 14 dias, sem deixar cicatriz.

A classificação maior é rara, conhecida como *úlceras de Sutton* ou *peradenite recorrente necrótica da mucosa*, e representa 10 a 15% dos casos de EAR. Ocorre na puberdade e é crônica, persistindo por 20 anos ou mais. Caracteriza-se por lesões ovais de 1 a 3 cm de diâmetro nos lábios e palato mole. Costuma ser muito dolorosa e pode persistir por mais de 6 semanas, com a possibilidade de deixar cicatriz; é acompanhada de adenopatia cervical. Para alguns autores, seria um tipo monossintomático da doença de Behçet (Capítulo 22).

A classificação herpetiforme é menos comum e acomete 5 a 10% desses pacientes, caracteriza-se por lesões múltiplas, pequenas e dolorosas, podendo ocorrer até 100 úlceras simultâneas. O tamanho é de 1 a 3 mm, em grupo, podendo confluir e aumentar de tamanho com bordas irregulares. Acometem qualquer região da cavidade oral, sendo mais comum no sexo feminino e em idade mais avançada. Em geral, levam de 7 a 30 dias para resolução e podem deixar cicatriz.

A evolução das lesões de EAR pode ser dividida em 4 estágios: prodrômico (ocorre nas primeiras 24 h e caracteriza-se por formigamento, ardência, dor e hiperemia locais), pré-ulcerativo (podem durar entre 18 h e 3 dias, com sensação dolorosa de moderada a intensa), ulcerativo (têm duração de 1 a 16 dias e formam lesões ulceradas que aumentam de tamanho até o quarto/sexto dia e são recobertas por uma membrana cinza ou amarelada, rodeadas por um halo vermelho – Figura 56.14) e estágio regenerativo (fase resolutiva, que na maioria das vezes não deixa cicatriz).



Figura 56.14 Afta. (Cortesia do Dr. André Ricardo Adriano.)

O diagnóstico diferencial é feito com herpes simples, doença de Behçet, buloses e eritema multiforme.

O tratamento varia de acordo com a intensidade das lesões e seus efeitos no paciente. Existem várias opções de tratamento: observação (se as úlceras forem pequenas e provocarem pouca dor), tratamento da doença sistêmica caso ocorra associação, medicações tópicas e sistêmicas e transformação da úlcera aftosa em feridas.

Em geral, há preferência pela medicação tópica, por apresentar pouco efeito colateral e menor interação medicamentosa. O principal recurso é o corticoide em orabase, elixir ou aerossol *spray* e até mesmo injeções intralesionais. O uso de antimicrobianos tópicos como clorexidina a 0,2% para bochechos ou gel a 1% pode reduzir a duração da úlcera e aumentar o número de dias sem lesão. Bochechos de tetraciclina podem reduzir a dor, mas não devem ser usados em crianças pelo fato de provocarem danos aos dentes. Analgésicos tópicos aliviam a dor; contudo, não trazem benefício na cura da úlcera. Imunomoduladores tópicos também podem ser benéficos como: azelastina, ácido aminossalicílico-5 tópico e prostaglandina E<sub>2</sub> gel. O sucralfato e o amlexanox podem diminuir a duração dos sintomas e aumentar o tempo de remissão.

Dentre as medicações sistêmicas, o agente mais comumente utilizado é o corticoide. Outros medicamentos incluem: ciclosporina, colchicina, pentoxifilia, dapsona e talidomida. O levamisol também pode ser utilizado, pois promove a quimiotaxia dos leucócitos.

A conversão da EAR em ferimento por meio de indução química (cauterização com nitrato de prata e formol) ou térmica (ablação a *laser*) também tem sido empregada como tratamento; no entanto, ela costuma retardar o tempo de evolução e, por isso, deve ser evitada.



## ▪ Estomatite protética e hiperplasia papilar do palato

A *estomatite protética* ocorre nos indivíduos que utilizam prótese dentária por longos períodos. Afeta principalmente a mucosa maxilar, palatina e mandibular, podendo ser localizada ou generalizada. No local afetado, há edema e eritema, com ou sem áreas esbranquiçadas pela infecção por *Candida albicans* ou pela presença de alimentos. Deve-se proceder ao ajuste da prótese, à melhora da higiene oral, assim como à aplicação local de nistatina.

Já a *hiperplasia papilar do palato* caracteriza-se por numerosas papilas hiperplasiadas e eritematosas, localizadas na mucosa oral, e é considerada uma variedade da estomatite protética. Em geral, é assintomática e acomete, de preferência, o palato duro, podendo, no entanto, localizar-se em qualquer área da boca. O tratamento, nem sempre necessário e com resultados variados, pode ser feito com curetagem e eletrocirurgia ou criocirurgia.

## ▪ Estomatite galvânica

Apresenta-se como lesões com vários aspectos, com sensação de queimação causada pela instalação de uma corrente galvânica, em pessoas com diferentes tipos de metais nas próteses dentárias. A saliva atua como meio condutor e os metais funcionam como eletrodos.

## ▪ Estomatite nicotínica

Essa denominação é imprópria, visto não ser produzida pela nicotina, e sim pelo alcatrão e calor da fumaça. Ocorre em fumantes inveterados e se caracteriza por numerosas lesões papulosas, umbilicadas e esbranquiçadas, situadas no palato. Desaparece com a supressão do fumo e, em casos raros, evolui para malignidade.

## ► Doença de Behçet

A doença de Behçet é de natureza imunológica, provavelmente por ativação do complemento e formação de imunocomplexos. Tem base imunológica, com aumento do HLA-B51; é crônica, de prognóstico imprevisível, com períodos de exacerbação e remissão. Predomina nos homens, na faixa etária entre os 20 e 30 anos.

É definida clinicamente por meio de critérios, como os do Grupo Internacional para o Estudo da Síndrome de Behçet. Dentre esses, as aftas orais recorrentes são obrigatórias. Dois dos demais critérios devem estar presentes: uveíte ou iridociclite (30 a 90%), úlceras genitais (60 a 80%), lesões cutâneas (50 a 80%). As manifestações cutâneas mais frequentes incluem: eritema nodoso, foliculite, pústulas e erupção acneiforme. O fenômeno de patergia pode ser observado devido a punções ou injeções. Outras manifestações são febre, astenia, artrite dolorosa, enterocolite, epididimite, tromboflebite recorrente, arterite, manifestações do SNC e história familiar (Capítulo 22).

## ▶ **Papilomatose oral florida**

Caracteriza-se por lesões vegetantes, numerosas e confluentes, com aspecto de couve-flor. Pode acometer não apenas a boca, como também a laringe, faringe e traqueia. Em grande número de casos, há relato de HPV. A evolução progressiva e o tratamento é cirúrgico, embora haja recidivas frequentes (Capítulo 50, item *Carcinoma verrucoso*).

## ▶ **Pioestomatite vegetante**

Ver Capítulo 22.

## ▶ **Balanites**

São processos inflamatórios agudos ou crônicos, situados na glândula e no prepúcio. As balanites podem ser causadas por mecanismos traumáticos (fricções repetidas), irritativos (sabão e detergentes usados de maneira exagerada), infecciosos (cândida, ameba, tricomonas, micoplasma etc.) e outras causas de natureza desconhecida. Há variados tipos, citados a seguir.

### ▪ **Balanopostite erosiva circinada**

Caracteriza-se pela ocorrência, em adultos, de lesões erosivas, de contornos circinados na glândula, sulco balanoprepucial e folheto interno do prepúcio. Apesar de ainda ser considerada de etiologia desconhecida, tem sido relacionada com associação fusoespiralar. A terapêutica pode ser feita topicamente com corticosteroides, antibióticos, hidroxiquinoleína e nistatina, dentre outros (Capítulo 13, item *Síndrome de Reiter*).

### ▪ **Balanite plasmocitária de Zoon**

Ocorrem lesões eritematoinfiltradas (uma ou mais) de limites nítidos e superfície brilhante, por vezes erosadas. Localiza-se na glândula ou no prepúcio de adultos, sobretudo idosos, não circuncidados. A etiologia é desconhecida alguns autores consideram irritação crônica e má higiene como possíveis agentes causais. Sua histopatologia é característica, com infiltrado liquenoide predominantemente plasmocitário. Trabalhos recentes demonstram a eficácia do tacrolimo a 0,03% assim como o pimecrolimo a 1%, ambos 2 vezes/dia com boa resposta após 6 semanas. Corticoide local também é útil; recorrência é esperada. A circuncisão está sempre indicada. Existe, ainda de maneira bem mais rara, a contrapartida feminina, a denominada vulvite plasmocitária.

### ▪ **Balanopostite xerótica e obliterativa**

Para a maioria, trata-se de verdadeiro líquen escleroso da glândula. Caracteriza-se por placas porcelânicas nacaradas e brilhantes, que acabam por obliterar o meato; por vezes, é necessária a dilatação do meato.

## ▪ **Balanite bowenoide da genitália**

Ocorre predominante nos adultos jovens e se caracteriza por pequenas pápulas, em média de 5 mm de diâmetro, de coloração rósea ou amarronzada, localizadas no prepúcio e sulco balanoprepucial. Sua etiologia é provavelmente viral, justificando a tendência ao aparecimento de novas lesões. A histologia revela aspectos da doença de Bowen. Aplicações tópicas de 5-fluorouracila apresentam bons resultados (Capítulos 42, item *Papulose bowenoide* e 49).

## ▶ **Papulose perolada do pênis**

Também conhecida como *corona radiata*, *pápulas peroladas* ou *perláceas penianas*, caracteriza-se por diminutas pápulas brilhantes na borda da coroa que circunda a glânde (Figura 56.15). Mais comum em homens não circuncidados. O diagnóstico diferencial é feito com papilomas e hipertrofia das glândulas sebáceas; a histopatologia é de angiofibroma. Não é necessário tratamento.



Figura 56.15 Papulose perolada do pênis. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ▶ **Craurose vulvar**

Quadro que acomete a vulva, iniciando-se geralmente com prurido (Figura 56.16). Há certa tendência a aceitar a craurose como manifestação final do líquen escleroso. Pode produzir estenose do orifício vulvar. Uma complicação não muito rara é a cancerização do processo. Corticosteroide tópico de alta potência, infiltração intralesional com corticoide, creme de testosterona a 2% e, às vezes, cirurgia são indicados. Ver Capítulo 29, item *Líquen escleroso*.



Figura 56.16 Craurose vulvar.

## ▶ **Atrofia senil genital da mulher**

Com a senilidade, há regressão do tamanho dos grandes e pequenos lábios e da vulva; no entanto, sem esclerose e sem prurido.

## ▶ **Vulvovaginites**

Processos inflamatórios que incluem a genitália externa (Figura 56.17). São, em geral, multifatoriais e necessitam de uma investigação mais intensa, que deve ser feita, de preferência, pelo ginecologista. Dentre as causas não infecciosas estão: estrogênica, diabetes, irritações e hipersensibilidade e outras. Dentre as infecciosas temos *Neisseria*, corinebactérias *Candida*, vírus, *Chlamydia* e outras.



Figura 56.17 Vulvovaginite.

## ► Prurido anal, prurido vulvar e vulvodinia

O *prurido anal* é um sintoma comum que pode ocorrer na ausência de doenças cutâneas identificáveis. Devem ser excluídas condições como candidíase, oxiuríase ou enterobíase (prurido mais noturno), psoríase, líquen escleroso, eczema atópico, herpes simples recorrente, escabiose e dermatofitose ou doenças sistêmicas, diarreia crônica, diabetes e linfoma. Higiene deficiente ou inapropriada, irritantes primários, dentre eles sabonetes e papel higiênico, líquidos em excesso, alimentos condimentados, fissuras e fístulas, hemorroidas e disfunção esfíncteriana são causas a serem investigadas. É mais frequente em homens na quinta e sexta décadas, que referem alívio do prurido pela coçadura da área. Há erosões, escoriações e liquenificação. Para o tratamento, são imperativas a cessação da coçadura compulsiva e a manutenção de rigorosa higiene perianal. A pasta d'água protege dos irritantes e os anti-histamínicos controlam o prurido durante o sono.

No *prurido vulvar*, é necessário certificar-se de que não haja outra doença contribuindo para o seu desenvolvimento. Devem ser procuradas doenças como líquen escleroso, eczema de contato, psoríase, candidíase, escabiose, ftiíase, verminose, vaginite e diabetes.

A sensação de prurido localizado, espontâneo e fisiológico parece ser mediada por fibras nervosas do tipo A, que também conduzem a dor, dependendo do grau de estímulo.

A *vulvodinia* é a sensação de ardência ou queimação na vulva, e não de prurido, sem que se encontre alteração da mucosa vulvar ou outras doenças associadas.

Fatores psicológicos contribuem para o surgimento e persistência dos pruridos anal e vulvar,

assim como da vulvodinia.

## ► Bibliografia

### Queilites

- Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Naranjo-Sintes R. Persistent swollen lip: cheilitis granulomatosa. *Lancet*. 2013 Jan 17. pii: S0140-6736(12)61414-7.
- Bakula A, Lugović-Mihić L, Situm M, Turcin J, Sinković A. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice. *Acta Clin Croat*. 2011 Dec;50(4):553-61.
- Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):934-7.
- Boisnic S. Cheilitis. *Rev Prat*. 2002 Feb 15;52(4):370-4.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 1;82(11):1381-8.
- Coulson IH, Marsden RA. Lupus erythematosus cheilitis. *Clin Exp Dermatol*. 1986 May;11(3):309-13.
- Dufresne RG Jr, Curlin MU. Actinic cheilitis. A treatment review. *Dermatol Surg*. 1997 Jan;23(1):15-21.
- Farrier JN, Perkins CS. Plasma cell cheilitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Dec;46(8):679-80.
- Goffin V, Blaise G, Henry F, Piérard-franchimont C, Piérard GE. How I explore...cheilitis. *Rev Med Liege*. 2006 Nov;61(11):780-2.
- Ishida CE, Ramos-e-Silva M. Cryosurgery in oral lesions. *Int J Dermatol*. 1998 Apr;37(4):283-5.
- Kuffer R, Husson C. Superficial cheilitis and angular cheilitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Jan;127(1):88-92.
- Martínez Martínez ML, Azaña-Defez JM, Pérez-García LJ, López-Villaescusa MT, Rodríguez Vázquez M, Faura Berruga C. Granulomatous cheilitis: a report of 6 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Oct;103(8):718-24.
- Nico MMS, Melo JN, Lourenço SV. Cheilitis glandularis: a clinicopathological study in 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):233-8.
- Park KK, Brodell RT, Helms SE. Angular cheilitis, part 1: local etiologies. *Cutis*. Jun;87(6):289-95.
- Park KK, Brodell RT, Helms SE. Angular cheilitis, part 2: nutritional, systemic, and drug-related causes and treatment. *Cutis*. Jul;88(1):27-32.
- Răchișan AL, Hrușcă A, Gheban D, Căinap S, Pop TL, Băican A, Fodor L, Miu N, Andreica M. Granulomatous cheilitis of Miescher: the diagnostic proof for a Melkersson-Rosenthal syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(3 Suppl):851-3.
- Ramos-e-Silva M. Squamous cell carcinoma in Volkmann's cheilitis. *Skin Cancer*. 1997;12(1):83-6.
- Rebello PF, Pennini S, Ramos-e-Silva M. Queilites. *J Bras Med*. 2000 Jun; 78(6):104-10.
- Rocha N, Mota F, Horta M, Lima O, Massa A, Sanches M. Plasma cell cheilitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jan;18(1):96-8.
- Rogers RS 3rd, Bekic M. Diseases of the lips. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Dec;16(4):328-36.
- Skinner N, Junker JA, Flake D, Hoffman R. Clinical inquiries. What is angular cheilitis and how is it treated? *J Fam Pract*. 2005 May;54(5):470-1.

- Taniguchi S, Kono T. Exfoliative cheilitis: a case report and review of the literature. *Dermatology*. 1998;196(2):253-5.
- Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012 Jan-Feb;87(1):105-14.
- Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *Eur J Dent*. 2011 Jan;5(1):101-6.
- Yanagawa T, Yamaguchi A, Harada H, Yamagata K, Ishibashi N, Noguchi M, Onizawa K, Bukawa H. Cheilitis glandularis: two case reports of asian-Japanese men and literature review of Japanese cases. *ISRN Dent*. 2011;2011:457567.

### **Estomatodinia (glossodinia)**

- Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002 May;31(5):267-9.
- Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 7;19(5):665-72.
- Klasser GD, Epstein JB, Villines D. Management of burning mouth syndrome. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b151.
- Klasser GD, Epstein JB. Oral burning and burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc*. 2012 Dec;143(12):1317-9.
- Martin WJ, Forouzanfar T. The efficacy of anticonvulsants on orofacial pain: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 May;111(5):627-33.
- Reiss M, Reiss G. Some aspects of glossodynia. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999 Oct 9;129(40):1461-6.

### **Grânulos ou pontos de Fordyce**

- Celestino D, Di Carlo M, Proia E, Sauro S. Clinical study of Fordyce granules. *Stomatol Mediterr*. 1986 Apr-Jun;6(2):147-53.
- Olivier JH. Fordyce granules on the prolabial and oral mucous membranes of a selected population. *SADJ*. 2006 Mar;61(2):072-4.

### **Glossites**

- Ada S, Seckin D, Tarhan E, Buyuklu F, Cakmak O, Arikan U. Eosinophilic ulcer of the tongue. *Australas J Dermatol*. 2007 Nov;48(4):248-50.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 1;82(11):1381-8.
- Goregen M, Miloglu O, Buyukkurt MC, Caglayan F, Aktas AE. Median rhomboid glossitis: a clinical and microbiological study. *Eur J Dent*. 2011 Aug;5(4):367-72.
- Houston GD. Oral pathology. Benign migratory glossitis. *J Okla Dent Assoc*. 2010 Jul-Aug;101(5):28.
- Nikitakis NG, Brooks JK. Persistent tongue ulcer. Eosinophilic ulceration. *Gen Dent*. 2010 Mar-Apr;58(2):150-3.
- Noonan V, Kabani S. Median rhomboid glossitis. *J Mass Dent Soc*. 2011 Winter;59(4):41.
- Pass B, Brown RS, Childers EL. Geographic tongue: literature review and case reports. *Dent Today*. 2005;24(8):54, 56-7.
- Shimizu T, Tokuda Y. Hairy tongue. *BMJ Case Rep*. 2012 Oct 6;2012.

### **Fibromatose gengival idiopática (hipertrofia gengival)**

- Livada R, Shiloah J. Gummy smile: could it be genetic? Hereditary gingival fibromatosis. *J Mich Dent Assoc*.

## **Nevo espongiforme branco (leucoceratose hereditária das mucosas)**

López JP. White sponge nevus: presentation of a new family. *Pediatr Dermatol*. 2008 Jan-Feb;25(1):116-7.

## **Leucoplasia pilosa**

Bhandakar SS, Mackelfresh J, Fried L. Targeted therapy of oral hairy leukoplakia with gentian violet. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):711-2.

Nokta M. Oral manifestations associated with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008 Feb;5(1):5-12.

## **Mucocele**

Elzay RP, Sweeney WT, Peters PB, Malbon BA. Oral mucoceles: a review of 161 cases. *Va Dent J*. 1968 Jun;45(3):15-9.

Khandelwal S, Patil S. Oral mucoceles: review of the literature. *Minerva Stomatol*. 2012 Mar;61(3):91-9.

## **Torus palatinus e mandibularis**

Beena JP. Torus palatinus in an infant: a case report. *J Dent Child (Chic)*. 2012 Sep-Dec;79(3):181-4.

Thariat J, Marcy PY. Torus palatinus. *Presse Med*. 2010 Nov;39(11):1224-5.

Unterman S, Fitzpatrick M. Torus mandibularis. *West J Emerg Med*. 2010 Dec;11(5):520.

## **Estomatites**

Amador VAR, Pedraza LE, Topete RO. Frequency of oral conditions in a dermatology clinic. *Int J Dermatol*. 2000 Jul;39(7):501-5.

Baughman RA. Recurrent aphthous stomatitis vs recurrent herpes: do you know the difference? *J Ala Dent Assoc*. 1996 Winter;80(1):26-32.

Bhaskar SN, Beasley JD, Cutright DE. Inflammatory papillary hyperplasia of the oral mucosa: report of 341 cases. *J Am Dent Assoc*. 1970 Oct;81(4):949-52.

Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet*. 1982 Dec 18;2(8312):1356-61.

Fraiha PM, Bittencourt PG, Celestino LR. Estomatite aftosa recorrente revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002 Jul-Ago;68(4):571-8.

Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 1999 Jan;28(1):12-5.

Habib N, Salaro C, Phelps RG, Cohen SR. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol*. 2010 Jan;49(1):91-4.

Ortiz A, Grando SA. Smoking and the skin. *Int J Dermatol*. 2012 Mar;51(3): 250-62.

Ramos-e-Silva M. Estomatite aftosa recorrente. *J. Bras. Med*. 1999 Nov-Dez; 77(5/6):35-8.

Ramos-e-Silva, Fernandes NC. Afecções das mucosas e semimucosas. *J Bras Med*. 2001 Mar;80(3):50-66.

Taybos G. Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci*. 2003 Oct;326(4):179-82.

Tucker KM, Heget HS. The incidence of inflammatory papillary hyperplasia. *J Am Dent Assoc*. 1976 Sep;93(3):610-3.

## **Doença de Behçet**



Campagnolo AO, Sabatovich, OD, Azulay MM, Carneiro SCS, Azulay RD. Colchicina em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1989 Nov-Dez;64(6):329-33.

Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1078-80.

Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C *et al*. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug;29(8):823-33.

Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspects of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Nov-Dec;13(6):687-91.

Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Apr 12;7:20.

## **Balanites**

Bonnetblanc JM. Zoon's balanitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129(11):1323-5.

Chaine B, Janier M. Balanitis: diagnosis and treatment. *Ann Urol (Paris)*. 2006 Apr;40(2):126-38.

Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans: a review. *World J Urol*. 2000 Dec;18(6):382-7.

Delgado L, Brandt HRC, Ortolan DG, Patriota RCR, Criado PR, Belda JW. Balanite plasmocitária de Zoon: relato de dois casos tratados com pimecrolimo. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Aug;86(4 Suppl 1):S35-8.

Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med*. 1996 Jun;72(3):155-9.

Georgala S, Gregoriou S, Georgala C *et al*. Pimecrolimus 1% cream in non-specific inflammatory recurrent balanitis. *Dermatology*. 2007;215(3):209-12.

Hague J, Ilchyshyn A. Successful treatment of Zoon's balanitis with topical tacrolimus. *Int J Dermatol*. 2006 Oct;45(10):1251-2.

Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Rodrigues AG. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *Int J Dermatol*. 2009 Feb;48(2):121-4.

Pastar Z, Rados J, Lipozencić J, Skerlev M, Lončarić D. Zoon plasma cell balanitis: an overview and role of histopathology. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004;12(4):268-73.

von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000;(205):201-14.

## **Papulose perolada do pênis**

Magid M, Garden JM. Pearly penile papules: treatment with the carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989 May;15(5):552-4.

Vesper JL, Messina J, Glass LF, Fenske NA. Profound proliferating pearly penile papules. *Int J Dermatol*. 1995 Jun;34(6):425-6.

## **Craurose vulvar | Atrofia senil genital da mulher | Vulvovaginites | Prurido anal, prurido vulvar e vulvodinia**

Bazex J, Bayle-Lebey P. Vulvar lichen sclerosus. *Contracept Fertil Sex*. 1993;21(3):237-40.

Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009 Aug;12(4): 279-85.

Foster DC. Vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):145-63.

Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2011 Aug;37(3):250-61.

Lavery HA. Vulval dystrophies: new approaches. *Clin Obstet Gynaecol*. 1984 Apr;11(1):155-69.

Quan M. Vaginitis: diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2010 Nov; 122(6):117-27.

Rosen T. Update on genital lesions. *JAMA.* 2003 Aug 27;290(8):1001-5.

Ventolini G. Vulvar pain: anatomic and recent pathophysiologic considerations. *Clin Anat.* 2013 Jan;26(1):130-3.

Welsh B, Howard A, Cook K. Vulval itch. *Aust Fam Physician.* 2004 Jul; 33(7):505-10.

Welsh BM, Berzins KN, Cook KA, Fairley CK. Management of common vulval conditions. *Med J Aust.* 2003 Apr 21;178(8):391-5.

# Afecções Glandulares

*Luna Azulay-Abulafia e David R. Azulay*

## ▶ Afecções das glândulas sudoríparas écrinas

### ■ Hiperidrose

É a produção excessiva de suor além do fisiológico, podendo ser generalizada, localizada, simétrica ou assimétrica. Há 2 etiopatogenias principais para a explicação das hiperidroses: emocional ou cortical e termorreguladora ou hipotalâmica.

A *hiperidrose assimétrica* decorre de alterações neurológicas. Há ainda um tipo especial: a *hiperidrose gustativa*, que é localizada (lábios, fronte, nariz) e ocorre em determinadas pessoas, devido à ingestão de certos alimentos (picantes e condimentados). Não se conhece sua patogenia. A *síndrome de Frey* consiste em hiperidrose gustativa na hemiface após trauma cirúrgico ou infecção da região parotidiana.

Problema social de relevada importância é a *hiperidrose axilar e palmoplantar*, que se agrava ou ocorre exatamente nos momentos de ansiedade (Figura 57.1). A toxina botulínica se tornou o padrão-ouro do tratamento da hiperidrose, cuja duração é de 4 a 12 meses após a injeção. Porém, para os pacientes com fobia à injeção, a toxina pode ser aplicada por iontoforese, com menor eficácia e durabilidade, mas com a mesma quantidade de unidades, a qual pode ser aumentada (Capítulo 95). Outras opções de tratamento são o cirúrgico (simpatectomia ou exérese cirúrgica das glândulas sudoríparas), o clínico sistêmico (substâncias anticolinérgicas, tranquilizantes) ou o local (soluções de cloreto de alumínio a 20% ou saturado e formol de 1 a 3%).



Figura 57.1 Hiperidrose. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

Recente publicação recomenda o emprego oral de glicopirrolato (anticolinérgico) como segunda escolha após o uso de sais de alumínio em crianças. Em um trabalho, a dose média ministrada foi de 2 mg, e o efeito se fez notar em poucas horas, com recidiva dentro de 1 dia após a interrupção e boa resposta em 71% dos casos. Efeitos colaterais ocorreram em 26% dos pacientes e incluíram xerostomia (26%) e xeroftalmia (10%).

## ▪ Anidrose

Caracteriza-se pela ausência de suor, que pode ser *generalizada*, o que ocorre em uma série de doenças (displasia ectodérmica congênita, síndrome de Sjögren, diabetes neuropático etc.), *localizada* (hanseníase) ou *segmentar* (neurológica). A anidrose pode decorrer de agenesia das glândulas écrinas ou de disfunção delas (*histeria*), bem como da lesão da inervação simpática. Algumas doenças podem cursar com hipoidrose localizada especificamente sobre as lesões, como hanseníase, esclerodermia e necrobiose lipoídica. As síndromes que cursam com a anidrose são a síndrome de Claude Bernard-Horner e a de arlequim.

## **Síndromes que cursam com anidrose**

### **Síndrome de Claude Bernard-Horner\***

A síndrome de Claude Bernard-Horner, ou simplesmente *síndrome de Horner* (1869), caracteriza-se por ptose palpebral, enoftalmia, miose e anidrose localizada na face. É decorrente da compressão do plexo simpático cervical e tem inúmeras causas: tumor de Pancoast (tumor de ápice pulmonar), outros tumores, siringomielia, infarto medular, infecções, aneurisma congênito etc. A *síndrome de Pourfour du Petit* é geralmente referida como a antítese da síndrome de

Horner, muitas vezes precedendo a mesma como uma fase inicial, irritativa. Caracteriza-se por hiperidrose, midríase unilateral, retração palpebral e exoftalmia, e sua ocorrência é raríssima.

## **Síndrome de arlequim**

Suas características são anidrose unilateral e ausência de eritema (*flushing*) na face após estímulos variados, cujo processo pode não estar confinado à face. Trata-se de uma disautonomia que envolve fibras simpáticas e parassimpáticas. A natureza do processo pode ser traumática, pós-infecção, neoplásica (por compressão) ou simplesmente a manifestação de alguma enfermidade que afete assimetricamente a inervação vasomotora simpática, tal como doença de Guillain-Barré, neuropatia diabética, atrofia sistêmica múltipla etc. Os portadores dessa síndrome devem ser encaminhados à oftalmologia e à neurologia.

### **▪ Granulose rubra nasal**

É um quadro pré-puberal muito peculiar que, em geral, desaparece espontaneamente na fase puberal. Apresenta gotículas de suor na pele, com eritema puntiforme e, até mesmo, pápulas eritematosas no nariz, sobretudo na ponta. Áreas paranasais também podem ser comprometidas.

### **▪ Miliária**

É mais comum na criança e caracteriza-se por erupção sudoral aguda vesiculosa, disseminada pelo tronco e, às vezes, pelos membros, em consequência de superaquecimento ou, ocasionalmente, de exercício físico, exposição solar etc. Atribui-se o problema à produção excessiva de suor que não consegue ser totalmente excretado.

Há 3 tipos clínicos: a *miliária cristalina* (sudamina) é assintomática, e as vesículas são branco-cristalinas e subcórneas, porque a obstrução ocorre no mesmo plano da camada da córnea; a *miliária rubra* (brotoeja), em que as vesículas assestam-se em pele eritematosa, devido ao fato de a obstrução ocorrer no mesmo plano da camada de Malpighi (as vesículas são intraepidérmicas e espongióticas), havendo prurido e sensação de picadura; a *miliária profunda*, em que as vesículas assestam-se sobre pápulas eritematosas, porque a obstrução acontece no mesmo plano da junção dermoepidérmica. Nesse caso, o suor favorece uma infecção secundária estafilocócica, levando a um quadro de periorite (Capítulo 39). A evolução natural observa-se com reparação integral em 1 a 2 semanas, e a terapêutica consiste em emulsão de calamina (Capítulo 79, item *Formulário dermatológico*) e, sobretudo, a não transpiração excessiva; o uso de ar-condicionado é preventivo (Figura 57.2).



Figura 57.2 Miliária. Observar as discretas papulovesículas; algumas cristalinas, outras eritematosas.

## ▪ Disidrose

Pode-se conceituar a disidrose como uma erupção sudoral súbita localizada nas mãos (mais frequentemente) e nos pés. Caracteriza-se por numerosas vesículas que lembram os grãos de sagu e que se devem à infiltração sudoral entre as células malpighianas. As vesículas podem confluir, formando bolhas. Quase sempre, a disidrose ocorre em pessoas emocionalmente instáveis e involui em 1 a 2 semanas. Compressas com antissépticos suaves de manipulação representam a medicação de escolha, porém o tratamento é difícil. Ver Capítulo 15, item *Síndrome eczematosa das mãos e/ou pés (disidrose)*.

## ▪ Erupções disidrosiformes

São erupções de aspecto clínico mais ou menos semelhante, mas sem nenhuma relação com o suor. Localizam-se nos pés e/ou mãos (mais frequentemente) e são recidivantes (Figura 57.3). Várias causas podem produzi-las; dentre as mais frequentes estão alergia de contato, ides micótica ou bacteriana, psoríase, atopia e uso de piroxicam e penicilina. O problema também é conhecido como síndrome eczematosa das mãos e/ou pés (Capítulo 15).



Figura 57.3 Erupção disidrosiforme.

## ▪ Tumores écrinos

Ver Capítulo 50.

## ▪ Hidrocistoma écrino

Será abordado adiante neste capítulo, juntamente com o *Cistadenoma apócrino*.

## ▪ Hamartoma angiomatoso écrino (nevo écrino, angioma sudoríparo)

Trata-se de malformação hamartomatosa, em que a lesão é formada por quantidades variáveis de glândulas sudoríparas e vasos sanguíneos (componente angiomatoso). Caracteristicamente, sobre a lesão há hiperidrose e dor, que pode ser espontânea ou após pressão e ocorre, geralmente, ao nascimento ou na infância. Pode ser placa, nódulo, pápula ou mácula, preferencialmente localizadas nas palmas e plantas. É descrita de modo raro e pode ser familiar. O tratamento é cirúrgico.

## ▪ Hidradenite écrina neutrofílica

Ocorre, sobretudo, em vigência do uso de vários agentes citostáticos, em especial citarabina e bleomicina. Surge com maior frequência no tratamento da leucemia mieloide crônica. Já foi descrita em pacientes fazendo poliquimioterapia antirretroviral e fator estimulador de colônia de granulócito, paracetamol e paciente em hemodiálise. Recentemente, foi descrita com roquinimex, uma nova substância também imunomoduladora. O provável mecanismo desencadeador é a excreção de quantidade tóxica do medicamento pelo suor. Já foi descrito associado à doença de Behçet e a infecção pelo HIV.

Caracteriza-se clinicamente por pápulas, placas ou nódulos eritematosos, muitas vezes

dolorosos, bem delimitados, geralmente localizados no tronco, no pescoço e nos membros superiores, que involuem espontaneamente em cerca de 10 dias. Surge cerca de 5 a 10 dias após a quimioterapia e recorre após nova exposição.

A patologia é típica e se caracteriza por infiltração neutrofílica da porção secretora das glândulas écrinas, acompanhada de necrose do epitélio. Esta pode ocorrer isoladamente se houver neutropenia, sendo, então, denominada *necrose das glândulas sudoríparas écrinas*.

Em alguns casos, pode-se usar corticoide sistêmico; a dapsona pode ser utilizada profilaticamente.

A *hidradenite palmoplantar recorrente idiopática* se caracteriza por placas e nódulos dolorosos na região plantar e, eventualmente, palmar de crianças. A patogenia não está clara e, por vezes, é desencadeada por exercício físico ou mesmo o frio. O diagnóstico diferencial a ser feito é com vasculite, e o tratamento consiste em repouso e corticoterapia.

A *siringometaplasia écrina* ou *siringometaplasia escamosa écrina* é um diagnóstico histopatológico de quadro clínico semelhante à hidradenite neutrofílica écrina. No entanto, na patologia, encontramos uma modificação do epitélio ductal cuboidal para células com citoplasma eosinofílico e núcleos maiores e irregulares, de modo a ser feito um diagnóstico diferencial com carcinoma espinocelular. O infiltrado inflamatório neutrofílico é mínimo ou ausente. Esse problema ocorre frequentemente associado à quimioterapia, mas também a outras enfermidades, como ulcerações crônicas de natureza variada e tumores.

## ■ **Necrose écrina induzida por coma (bolha do coma)**

Ver Capítulo 21.

## ▶ **Afecções das glândulas apócrinas**

As glândulas apócrinas caracterizam-se por desembocarem na unidade pilossebácea (Capítulo 1). São encontradas em certas regiões, como axilas, aréola mamária, genitália externa, região inguinocrural e conduto auditivo externo. Seus quadros patológicos são apresentados a seguir.

## ■ **Doença de Fox-Fordyce**

Tem como sinonímia *miliária apócrina*. Trata-se de uma erupção de pápulas foliculares, individualizadas e localizadas em regiões de glândulas apócrinas, com intenso prurido (Figura 57.4). O processo decorre da obstrução do ducto sudoríparo, na junção com o folículo, e da conseqüente ruptura desse ducto, ocasionando inflamação e prurido. Sua frequência é 10 vezes superior na mulher, na época de maior atividade hormonal, ou seja, da puberdade até a menopausa. Parece melhorar na gravidez, pois, ligada às disendocrinias; é de evolução crônica. A melhor terapêutica é a hormonal (estrógenos e pílulas anticoncepcionais). O uso de adapaleno a 0,1%, em gel por 3 semanas mostrou-se uma boa opção terapêutica em 2 casos.





Figura 57.4 Doença de Fox-Fordyce – pápulas foliculares, pruriginosas, em áreas apócrinas.

## ■ Cistadenoma apócrino

O *cistadenoma apócrino* ocorre, em geral, como lesão única, cística, pequena, com aspecto translúcido ou, mais frequentemente, com tonalidade azulada. Tem localização preferencial na face de adultos, próximo às pálpebras, e recebe a denominação de *cisto das glândulas de Moll* (Figura 57.5). Quando múltiplo, esse problema pode fazer parte da *síndrome de Goltz-Gorlin* (hipoplasia dérmica focal) e de *Schopf-Schulz-Passarge*.



Figura 57.5 Cistadenoma apócrino (cisto das glândulas de Moll). (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

O *hidrocistoma écrino* (Figura 57.6) ocorre com menor frequência como lesão única e tende a tornar-se mais volumoso nos meses de verão. É decorrente da malformação dos túbulos, que pode ser herdada ou adquirida; por isso, é adequada a terminologia (verdadeiras cisternas), embora

tenha como sinonímia *cistadenoma écrino*.



Figura 57.6 Hidrocistoma écrino – paciente com múltiplas pápulas translúcidas ou azuladas, em localização típica.

Já o *cistadenoma apócrino* tem um discreto componente celular proliferativo e, portanto, tem caráter “*tumoral*”, sendo o termo hidrocistoma inadequado. A diferença entre os dois se faz por meio da patologia, na qual se observa a secreção por decapitação característica das glândulas apócrinas. Seu tratamento consiste na ruptura da lesão e na discreta eletrocoagulação do seu soalho ou simples excisão.

## ▪ Bromidrose

É a sudorese de odor repulsivo. Há 2 tipos: o apócrino, de localização, em geral, axilar, decorrente da formação de ácidos graxos por efeito de atividade enzimática bacteriana; e o écrino, que ocorre nos pés e está muito ligado à hiperidrose, o que leva à maceração da queratina interdigital e ao aumento da população bacteriana. Ambos só se manifestam após a puberdade. A terapêutica de escolha é a solução de bicloreto de mercúrio a 1/1.000, mas a solução de sais de alumínio, de compostos de zinco e zincônio e de neomicina também podem ser utilizados. O uso de sabonetes com triclosana a 1% é útil (Capítulo 79, item *Formulário dermatológico*).

A *síndrome do odor de peixe* (*fish odor syndrome*, trimetilaminúria) é uma doença metabólica rara, resultante da deficiência na oxidação da trimetilamina (TMA). Os pacientes apresentam hálito e odor corporal fortes (peixe podre), como resultado da excreção anormal de TMA na saliva, no suor, na urina e na secreção vaginal. É decorrente de um defeito no gene *FMO3*, que dificulta a capacidade do organismo de metabolizar TMA e transformá-la em compostos inodoros.

Essa desordem está presente desde o nascimento; porém, torna-se aparente quando da introdução de alimentos contendo grandes quantidades de colina e carnitina na dieta. O diagnóstico é difícil e sem exames especializados, pois poucos médicos conhecem essa doença.

O tratamento é feito com dieta restritiva, visando diminuir a ingestão de precursores da TMA, como a colina (presente em ovos, fígado, peixes de água salgada, amendoins, soja, feijão e nozes) e a carnitina (presente em chocolate, amendoins, passas, nozes e cereais), associada a uma terapêutica de curta duração com neomicina e metronidazol (400 mg/dia).

## ■ Cromidrose

É o suor colorido (amarelo, azulado, preto, vermelho), que ocorre, em geral, nas axilas. Decorre de pigmentos endógenos (lipofuscina, medicamentos e outros) eliminados através das glândulas apócrinas, ou é de origem externa (falsa cromidrose), devido à ação de certas bactérias cromogênicas, sobretudo do gênero *Corynebacterium*. O suor de coloração azulada ocorre em pessoas que trabalham na laminação de cobre, em consequência da sua deposição na pele. A hematidrose é raríssima e ocorre excepcionalmente em doenças hemorrágicas. Em outras ocasiões, não tem correlação com nenhuma entidade. A terapêutica da cromidrose é feita com antissépticos locais quando a causa é bacteriana (Capítulo 79, item *Formulário dermatológico*). Para a endógena, a terapêutica consiste na correção, se possível, da doença básica ou na interrupção da ingestão da substância responsável.

## ■ Tumores apócrinos

Ver Capítulos 50 e 55, item *Afecções dos mamilos*, subitem *Doença de Paget*.

## ■ Hidradenite (hidrosadenite)

Será abordada no Capítulo 58. Ver também *Hidradenite écrina*, anteriormente mencionada neste capítulo.

## ■ Poroceratose granular

Caracteriza-se clinicamente por pápulas ou placas ceratósicas ou descamativas, de coloração variada, em zonas intertriginosas, sobretudo na região axilar (daí a denominação original *poroceratose granular axilar*). A confirmação diagnóstica é dada pelo achado, na patologia, de acantose acompanhada de paraceratose.

Não há predileção por raça, e é mais frequente em mulheres e adultos.

Na verdade, essa enfermidade é melhor compreendida como um padrão de reação do que como uma entidade nosológica própria. Acredita-se que o atrito (desodorantes, antiperspirantes, fraldas etc.) possa servir como fator deflagrador do processo.

No diagnóstico diferencial, devem-se considerar: nevo verrucoso, acantose *nigricans*, papilomatose confluyente e reticulada, dermatite seborreica ou de contato, doença de Darier ou de Hailey-Hailey.

O uso de cremes com ácido salicílico de 3 a 5% é efetivo; pode haver involução espontânea das lesões.

# ▶ Bibliografia

## Afecções das glândulas sudoríparas écrinas

- Bachmeyer C, Chaibi P, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol*. 1998 Aug;139(2):354-5.
- Breunig JA, Hartmann M, Freire CF, Almeida Jr HL. Síndrome de arlequim na infância: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2012 Nov-Dec;87(6): 907-9.
- Díaz Espejo CE, Boto de los Bueis A, López Domínguez JM, Blanco Ollero A, Robledo Strauss A, Casado Chocán JL. Pourfour du Petit syndrome. *Neurologia*. 1998 Mar;13(3):145-7.
- Kuttner BJ, Kurban RS. Neutrophilic eccrine hidradenitis in the absence of an underlying malignancy. *Cutis*. 1988 Jun;41(6):403-5.
- Ohsuga Y, Rowe JM, Liesveld J, Burns RP, Gaspari AA. Dermatologic changes associated with roquinimex immunotherapy after autologous bone marrow transplant. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Sep;43(3):437-41.
- Paller AS, Shah PR, Silverio AM, Wagner A, Chamlin SL, Mancini AJ. Oral glycopyrrolate as second-line treatment for primary pediatric hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):918-23.
- Pinheiro AMC, Ribeiro AMQ, Rodrigues HA. Hamartoma angiomatoso écrino: relato de caso e estudo clínico-patológico e ultrassonográfico. *An Bras Dermatol*. 2005 Jul-Ago;80(4):377-80.
- Salvesen R. Innervation of sweat glands in the forehead. A study in patient's with Horner's syndrome. *J Neurol Sci*. 2001 Jan;183(1):39-42.
- Ségura P, Speeg-Schatz C, Wagner JM, Kern O. Claude Bernard-Horner syndrome and its opposite, Pourfour du Petit syndrome, in anesthesia and intensive care. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17(7):709-24.
- Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Nov;35(5 Pt 2):819-22.
- Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 1):227-9.
- Stahr BJ, Cooper PH, Caputo RV. Idiopathic plantar hidradenitis: a neutrophilic occurring primarily in children. *J Cutan Pathol*. 1994 Aug;21(4):289-96.

## Afecções das glândulas apócrinas

- Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke J, Iles RA. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Feb;29(1):162-72.
- Giraldi S, Abagge KT, Carvalho VO, Muller S, Marinoni LP, Werner B, Neto JF. Paraqueratose granular: relato de seis casos em crianças. *An Bras Dermatol*. 2006 Jan-Fev;81(1):59-64.
- Kaimal S, Thappa DM. Diet in dermatology: revisited. *Indian J of Dermatol Venereol and Leprol*. 2010 Mar-Apr;76(2):103-15.
- Kassuga LE, Medrado MM, Chevrand NS, Salles Sde A, Vilar EG. Doença de Fox-Fordyce: resposta ao adapaleno a 0,1%. *An Bras Dermatol*. 2012 Mar-Apr;87(2):336-8.
- Scheinfeld NS, Mones J. Granular parakeratosis: pathologic and clinical correlation of 18 cases of granular parakeratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5):863-7.
- Verma SB. Multiples apocrine hidrocystomas: a confusing clinical diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2010 Mar-Apr;85(2):260-3.

\*Claude Bernard (fisiologista francês) descreveu a síndrome em animais, em 1852. No entanto, o primeiro relato completo em humanos foi feito pelo oftalmologista suíço Johann Friedrich Horner, em 1869.

## Acne e Doenças Afins

*David R. Azulay, Luna Azulay-Abulafia e Rubem D. Azulay*

Entre o 3<sup>+</sup> mês de gestação, o embrião já tem glândulas sebáceas, que estão em praticamente todo o corpo, exceto nas regiões palmoplantares, e em maior quantidade nas seguintes regiões: couro cabeludo, fronte e regiões interescapular e anogenital. São glândulas holócrinas, isto é, cujas células secretoras se desintegram e são eliminadas, de modo que novas glândulas são formadas a partir das células indiferenciadas. As glândulas sebáceas estão conectadas aos folículos pilosos, constituindo assim a unidade pilossebácea. Os folículos pilossebáceos são de cinco tipos: *sebáceos*, *terminais*, *apopilossebáceos*, *velos* e *lanuginosos*. Os folículos sebáceos caracterizam-se por apresentar pelos finos e curtos, em contraste com a glândula, que é extensa e polilobulada, com o acroinfundíbulo ocupando praticamente a totalidade da altura do canal folicular (como se as glândulas se abrissem quase diretamente para o exterior). Estão localizados principalmente na face e no dorso, sendo estes os folículos que nos interessam no estudo da acne. Os folículos terminais localizam-se com maior frequência no couro cabeludo e barba; o pelo é grosso e reto, a glândula sebácea é bem desenvolvida e a drenagem do sebo ocorre de maneira fácil. Os folículos apopilossebáceos são encontrados nas axilas e na região inguinal, principalmente. Os folículos velos caracterizam-se por apresentar pelos e poros foliculares muito reduzidos e glândulas sebáceas volumosas, localizando-se em todo o corpo. O lanugo aparece no embrião, sendo substituído por pelo velo depois do nascimento.

As glândulas sebáceas têm maior atividade na época da puberdade, devido à ação hormonal androgênica, principalmente da testosterona. Esta é transformada, na célula sebácea, em dihidrotestosterona, por intermédio da enzima  $5\alpha$ -redutase, sobretudo a do tipo 1. A dihidrotestosterona liga-se a determinados receptores proteicos, estimulando a lipogênese em razão

do aumento desencadeado no volume das glândulas sebáceas. As glândulas suprarrenais e a hipófise também têm, por intermédio de diferentes hormônios, ação direta ou indireta sobre os andrógenos; por outro lado, em doses fisiológicas, os estrogênios não têm efeito inibidor sobre os andrógenos; também nenhuma ação cabe à progesterona, que, no homem, tem sua origem nos testículos e, nas mulheres, nas suprarrenais e ovários.

O produto das glândulas sebáceas é o sebo, que vai lubrificar a parte externa da pele e constitui o *manto lipídico* que protege física e quimicamente a pele. Além do sebo, o manto lipídico é formado por lipídios derivados da desintegração das células epidérmicas no final de sua queratinização (lipídio epidérmico, este contém mais colesterol, e triglicerídios; não tem escaleno nem cerídeos esterificados). O sebo é constituído por triglicerídios, cerídeos esterificados, escaleno, ácidos graxos não esterificados e esteroides. Os ácidos graxos livres que são irritativos para a pele, resultam da ação de lipases bacterianas (*Propionibacterium acne*) que hidrolisam os triglicerídios.

Convém comentar sobre a importante base genética da acne. Em um estudo realizado no Brasil, com 200 pares de gêmeos, foi verificada a concordância de 98% em gêmeos monozigóticos, diminuindo para 55% nos heterozigóticos. Existe tendência familiar evidente, devendo ser investigada na anamnese.

O conceito da tríade de oclusão folicular foi criado em 1956, e inclui a acne conglobata, a perifoliculite *abscedens et suffodiens* e a hidradenite, que serão estudadas ao final deste capítulo. A ceratose folicular é o ponto de partida para o desencadeamento dessas doenças que não por acaso, muitas vezes estão associadas.

## ▶ **Acne vulgar**

### ▪ **Conceito**

Trata-se de uma doença genético-hormonal, autolimitada, de localização pilossebácea, com formação de comedões, pápulas, pústulas e lesões nodulocísticas, que podem surgir durante a evolução e que, dependendo da intensidade, o processo inflamatório leva a abscessos e cistos intercomunicantes, com frequente êxito cicatricial.

### ▪ **Epidemiologia**

É doença dos adolescentes, de frequência elevadíssima (60% das mulheres e 70% dos homens na puberdade): é mais precoce na adolescência feminina (12 a 14 anos de idade) do que na masculina (14 a 16 anos de idade); em geral, regride espontaneamente após os 20 anos de idade. As formas mais intensas de acne são mais comuns no sexo masculino, porém são mais persistentes no sexo feminino, o que é explicado pela alta frequência de distúrbios endócrinos, sobretudo a síndrome do ovário policístico (SOP). Parece não poupar raças, porém é incomparavelmente mais usual nos caucasianos do que nos amarelos ou negros. Em certos países, como Coreia, Peru,

Equador, Espanha e nas aldeias esquimós, a incidência é muito baixa (2,8 a 5,9%). A elevada frequência da acne dificulta, até certo ponto, a determinação do aspecto genético. Por este pode-se evidenciar maior índice de acne em determinadas famílias; além disso, os estudos em gêmeos mostram a concomitância de acne nos univitelinos, o que não ocorre nos gêmeos bivitelinos.

A acne é a principal causa de consulta dermatológica nos consultórios particulares dos grandes centros urbanos.

## ▪ Etiopatogenia

Nos folículos sebáceos se instalam as lesões acneicas, cuja patogenia está relacionada com quatro parâmetros fundamentais: aumento da secreção sebácea (seborreia decorrente da hiperplasia das glândulas sebáceas); ceratose do canal folicular com conseqüente estreitamento e retenção do sebo (comedogênese); colonização do ducto sebáceo pelo *Propionibacterium acnes*; e inflamação.

O processo inicia-se com a hipersecreção do sebo, por efeito hormonal. Uma contraprova da importância da testosterona é a ausência de acne nos eunucos, em mulheres com agenesia ovariana ou em mulheres ooforectomizadas antes da puberdade. Por outro lado, a ação da testosterona sobre a secreção sebácea só ocorre por intermédio de hormônios hipofisários (somatotrofina, prolactina e tireotrofina); é relevante o fato de que a metabolização da testosterona pela célula sebácea parece ser geneticamente determinada. Na maioria das vezes não há excesso de andrógenos circulantes, apesar de os níveis plasmáticos de testosterona serem mais elevados em rapazes com acne mais intensa. O processo de hiperandrogenismo ocorre mais no nível das glândulas sebáceas, graças à ação de algumas enzimas como a 5 $\alpha$ -redutase tipo 1 e a 3 $\alpha$  e a 17 $\alpha$ -hidroxiesteroide desidrogenase que convertem a testosterona em di-hidrotestosterona, que é de 5 a 10 vezes mais potente.

A comedogênese tem início com a retenção do sebo produzido pela glândula, em virtude da obliteração acroinfundibular por ceratose focal, formando-se, assim, o comedão. Com a retenção de sebo, há multiplicação de microrganismos, cocos aeróbios (estafilococos), leveduras do gênero *Malassezia* e, sobretudo, do difterioide anaeróbio *P. acnes* (que é Gram-positivo; atualmente são identificados dois tipos distintos, *P. acnes* I e II).

O *P. acnes* produz lipases e estas atuam, por sua vez, sobre triglicerídios, liberando ácidos graxos livres, os quais têm capacidade irritativa. Essa teoria teve grande importância anteriormente, admitindo-se que seria essa a origem do processo inflamatório que causaria lesões papulopustulosas. Na fase inflamatória, participam também os estafilococos, muitos dos quais são coagulase-positivos. A reação inflamatória, quando intensa, pode romper e destruir a glândula, desencadeando processo granulomatoso na derme.

Trabalhos recentes sugerem participação imunológica na inflamação da acne; a resposta imunológica ao *P. acnes* inicia-se quando a sua concentração no folículo alcança 10<sup>+</sup> bactérias;



revela-se por elevados títulos de anticorpos fixadores de complemento, ativação direta do sistema do complemento e inibição da migração de macrófagos. A participação do *P. acnes* na ativação dos receptores *toll-like 2* com liberação de citocinas inflamatórias é aspecto preponderante na patogenia da acne. Recentemente, a ação anti-inflamatória e imunomoduladora do ácido retinoico foi demonstrada pela diminuição da expressão desses receptores nas membranas de monócitos humanos. A interleucina-1 (IL-1), assim como andrógenos, e a diminuição de ácido linoleico são estímulos à proliferação do epitélio folicular (ceratose folicular).

Não podem ser desprezados também os fatores emocionais que, muitas vezes, desencadeiam ou agravam a acne, o que poderia ser explicado também pela participação do neuropeptídeo substância P.

O sofrimento emocional dos jovens pacientes nunca deve ser negligenciado. Por vezes, a doença pode ser desprezível do ponto de vista clínico para o médico, porém para o paciente pode ser motivo de grande infelicidade, baixa autoestima e até depressão.

## ■ **Clínica**

A acne, em toda a sua plenitude, é uma erupção polimorfa caracterizada por comedões (cravos), pápulas, pústulas e lesões nodulocísticas, com grau variável de inflamação e cicatrizes. A classificação da doença serve pelo aspecto prático, inclusive para pesquisa clínica. Podemos classificá-la em:

■ acne não inflamatória:

- acne comedoniana (grau I)

■ acne inflamatória:

- acne papulopustulosa (grau II)
- acne nodulocística (grau III)
- acne conglobata (grau IV)
- acne *fulminans* (grau V).

As lesões da acne localizam-se na face e no tronco; na face, por sua vez, têm preferência pela frente, regiões malares e mento.

## **Acne comedoniana**

A fase inicial é comedônica, não inflamatória. Há quatro tipos de comedões: microcomedões, comedões pretos ou brancos (1 a 3 mm de diâmetro) e macrocomedões; os primeiros não são percebidos clinicamente (só na patologia); os comedões pretos são abertos, com os poros dilatados e, no seu ápice, apresentam a cor escura devido à oxidação da melanina e lipídios na superfície (Figura 58.1 A), enquanto, nos brancos, os poros são pequenos, quase invisíveis e fechados; os macrocomedões seriam comedões de maior tamanho (Figura 58.1 B). Os comedões são essencialmente constituídos de sebo e queratina.



Figura 58.1 Acne comedoniana em um mesmo paciente. A. Comedões abertos. B. Comedões fechados e macrocomedões. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

## ***Acne papulopustulosa e nodulocística***

As pápulas e pústulas decorrem da inflamação dos comedões (Figuras 58.2 e 58.3), enquanto os nódulos decorrem de um processo inflamatório mais profundo (Figuras 58.4 e 58.5). Alguns autores consideram o termo *acne nodulocística* equivocado, já que as lesões nodulares inflamatórias não são cistos verdadeiros, os quais são observados raramente. As lesões nodulocísticas são as grandes responsáveis pelo aparecimento das cicatrizes quando sofrem involução.



Figura 58.2 Acne papulopustulosa com comedões abertos e fechados.



Figura 58.3 Acne papulopustulosa.



Figura 58.4 Acne nodulocística. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

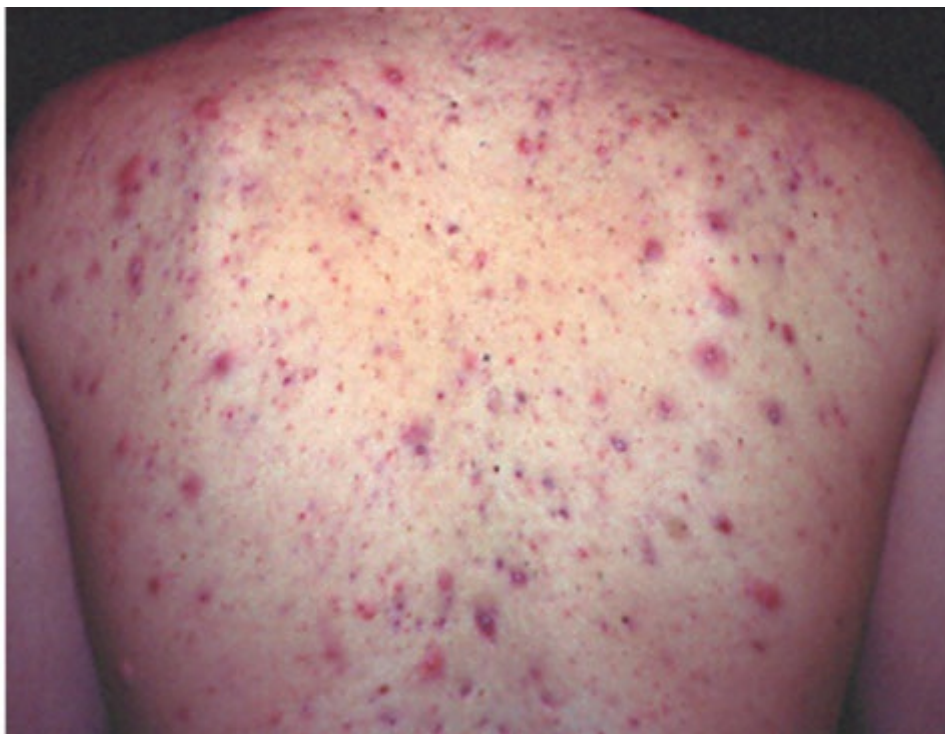


Figura 58.5 Acne nodulocística no tronco.

As cicatrizes, em geral pequenas e deprimidas, só ocorrem quando se processa a destruição completa do folículo e surgem, com mais frequência, nos casos mais exuberantes. Comedões de longa duração também são capazes de desencadeá-las. Se o paciente tiver tendência, apresentará queiloide ou mesmo bridas cicatriciais (cicatrizes em ponte), assim como cicatrizes atróficas (ver Capítulo 90, item *Tratamento cirúrgico das cicatrizes de acne*). As lesões evoluem em tempos diferentes, de maneira que, em determinado momento, todos os tipos lesionais podem estar presentes.

## Acne conglobata

É uma forma grave de acne, afetando, principalmente, o sexo masculino, com predomínio de lesões císticas grandes. Os fenômenos inflamatórios são exuberantes e formam-se verdadeiros abscessos e fleimões que se intercomunicam por fístulas. Bidas cicatriciais são frequentes, inclusive com hipertrofia, sem manifestações sistêmicas. As lesões predominam no tronco, e, além da face, outras áreas, como nádegas, abdome, pescoço, ombros e braços, podem ser acometidas. Faz parte da tríade de oclusão folicular (Figuras 58.6 e 58.7).



Figura 58.6 Acne conglobata.



Figura 58.7 Acne fulminans. Paciente evoluiu com formação de tecido de granulação recoberto por crostas

com o uso de isotretinoína.

## Acne fulminans

Variação súbita e catastrófica da doença com sintomatologia geral como fadiga, febre, mal-estar, mialgia, artralgia, leucocitose (10.000 a 30.000/mL), velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada e, eventualmente, lesões osteolíticas caracterizadas por pontos dolorosos sobre a superfície de ossos. Acomete essencialmente o tronco; e as lesões, que são dolorosas, logo ulceram, deixando grandes cicatrizes. É essencialmente uma doença de jovens do sexo masculino. O uso da isotretinoína oral é atualmente o principal fator desencadeante e ocorre, com maior frequência, em jovens que iniciam o tratamento com doses elevadas deste medicamento e/ou que apresentam macrocomedões fechados.

### ■ Diagnóstico

Clínico e com base na idade do paciente quando apareceram as lesões, no seu polimorfismo e nas suas localizações habituais. Para o diagnóstico diferencial da acne vulgar, devemos considerar a atrofia vermiculada e as demais erupções acneiformes que serão vistas mais adiante.

Pode fazer parte também de síndromes, como a *SAPHO* (sinovite, acne, pustulose palmoplantar, hiperostose e osteíte). Esta é de evolução mais crônica e pode acometer também as articulações periféricas; no entanto, é típico o acometimento das articulações esternoclavicular e manubriocostosternal, assim como a acne ser grave, podendo ser do tipo conglobata, *fulminans* ou fazer parte da tríade de oclusão folicular. Outras condições dermatológicas podem estar associadas, como síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso e doença de Behçet (ver também Capítulo 22).

A *síndrome SAHA* (seborreia, acne, hirsutismo e alopecia) pode estar associada a ovários policísticos, obesidade e infertilidade. As manifestações cutâneas são andrógeno-dependentes.

A *síndrome HAIR-AN* caracteriza-se por hiperandrogenismo, acne, insulinoresistência e acantose *nigricans*. É considerada um subtipo da síndrome dos ovários policísticos. As pacientes apresentam propensão ao diabetes e à doença cardiovascular.

A *síndrome de Apert* (acrocefalossindactilia) é raríssima e de transmissão autossômica dominante, caracterizada por craniossinostose e sinostose das mãos e dos pés (sindactilia). Há erupção acneiforme papulosa disseminada, incluindo áreas não afetadas pela acne. Esta é geralmente intensa, exigindo múltiplos ciclos de isotretinoína e longo tempo de tratamento. Esta síndrome está associada à mutação no alelo do receptor do fator de crescimento 2 de fibroblastos.

A *síndrome PAPA* é caracterizada por artrite piogênica (*pyogenic arthritis*) estéril associada a pioderma gangrenoso e acne; com manifestações sistêmicas, inclusive doença inflamatória intestinal e pancitopenia pós-uso de sulfa. É de transmissão autossômica dominante com defeito gênico localizado no cromossomo 15. Responde bem à terapia biológica com o anakinra, que é um

bloqueador de receptor de IL-1 por ser a síndrome decorrente de um aumento da atividade da IL-1 $\alpha$  (Capítulo 24).

## ▪ **Evolução e prognóstico**

A doença é crônica, com fases de acalmia e exacerbação. As lesões, *per se*, têm um ciclo evolutivo que pode terminar com ou sem êxito cicatricial. A cura espontânea em geral ocorre poucos anos depois. O problema torna-se importante em virtude do aspecto psicológico, relevante em algumas pessoas, bem como pelo surgimento dos diferentes tipos de cicatrizes e tratamentos específicos. Uma complicação rara e de difícil tratamento é o aparecimento de edema sólido e persistente (ver, mais adiante, complicações no item *Rosácea*).

## ▪ **Tratamento**

A terapêutica da acne deve ser global e integral. Não se deve tratar a acne apenas com um medicamento local ou sistêmico; deve-se atentar para o paciente como um todo, e a terapêutica deve ser múltipla, isto é, devem ser usados, ao mesmo tempo, técnicas e medicamentos que ajam nas várias etapas da patogenia da acne. Conseqüentemente, o tratamento deve visar: (1) à desobstrução dos comedões por meios físicos e químicos; (2) à diminuição do conteúdo bacteriano por meio de quimioterápicos locais ou antibióticos orais; (3) à aceleração da esfoliação da epiderme; (4) à diminuição do sebo; e (5) à diminuição da inflamação.

### **Tratamento local**

Loções e sabões desengordurantes podem ser usados, ainda que sua ação tenha curta duração e pouca evidência na modificação da acne, devendo ser usados de 2 a 3 vezes/dia; caso contrário, serão também irritativos e estimularão à seborreia. Os sabões mais comumente indicados e empregados contêm enxofre e ácido salicílico. Formulações magistrais como a antiga *lotio alba* ou loção alba (sulfatos de zinco/potássio) e a loção ou gel de Kummerfeld (à base de enxofre) são muito ativas. O ácido salicílico é empregado por sua propriedade comedolítica e anti-inflamatória. Tópicos com ação comedolítica estão indicados, como o ácido retinoico a 0,025 a 0,1% em creme ou gel; este é muito útil, já que produz uma esfoliação eficaz. O adapaleno a 0,1% ou 0,3% e a isotretinoína a 0,025 a 0,05% têm eficácia semelhante e são menos irritantes do que o ácido retinoico. No verão, preferimos o uso do adapaleno a 0,1% por ser menos fotossensibilizante. O peróxido de benzoíla a 2,5 a 10% é um esfoliante leve e com boa ação antibacteriana. Recentemente foi lançada a eficaz associação do peróxido de benzoíla a 2,5% com adapaleno a 0,1%, de aplicação única, com efetividade superior ao seu uso separadamente (um pela manhã e o outro à noite). O ácido azelaico a 15% em gel é usado por sua propriedade antibacteriana e comedolítica, e pode ser utilizado por gestantes. Nos casos muito inflamatórios, gel ou solução de eritromicina a 2 a 4% ou clindamicina a 2% têm sua indicação, mas podem induzir resistência bacteriana, o que limita seu emprego. É frequente a resistência cruzada a esses dois antibióticos. A monoterapia com antibióticos também deve ser evitada pelo mesmo motivo

(Capítulo 80). Os autores deste compêndio contraindicam o uso tópico de antibióticos nesta afecção.

Os *peelings* químicos (ácido retinoico, resorcina e ácido tricloroacético em concentrações crescentes, entre outros) são indicados não só na correção de cicatrizes, mas também na acne comedoniana extensa. Triancinolona 5 mg/mL pode ser injetada na lesão 0,1 a 0,2 mL em cada nódulo; é eficaz, mas deve-se tomar cuidado para não provocar atrofia local, que é geralmente temporária. O *laser* e a terapia fotodinâmica são técnicas atuais e custosas que não representam nenhuma vantagem objetiva se comparados aos tratamentos já consagrados.

## **Tratamento sistêmico**

O tratamento sistêmico com antibióticos orais deve ser feito preferivelmente com ciclinas, entre elas a limeciclina, considerada por alguns autores como a primeira opção. Pode ser empregada na dose de 300 mg/dia durante 6 a 12 semanas; muitas vezes, esta dose pode ser reduzida para 150 mg/dia, depois de um período inicial de ataque. A doxiciclina e a minociclina também são eficazes. As tetraciclina são uma opção menos cômoda por sua posologia, que se inicia com 500 mg, 4 vezes/dia, diminuindo-se a dose e frequência lentamente. Outros antibióticos também são empregados, como a azitromicina; por sua indicação para vários quadros infecciosos, sua utilização restringe-se essencialmente à concomitância ao uso de isotretinoína, se for o caso, pois não causa pseudotumor cerebral, diferentemente das ciclinas. É um fenômeno mundial crescente o número de *P. acnes* resistente aos clássicos antibióticos empregados no tratamento da acne. A isotretinoína tem indicação precípua nas formas graves da doença, estando também indicada nas formas resistentes aos tratamentos habituais ou naqueles pacientes muito afetados psicologicamente. O mecanismo de ação está relacionado com a correção do distúrbio de queratinização, com adelgaçamento da camada córnea e diminuição da adesividade dos queratinócitos, a atrofia temporária das glândulas sebáceas e a diminuição da quimiotaxia de neutrófilos. Deve ser usada na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia durante 4 a 6 meses, com excelentes resultados. É o padrão-ouro do tratamento da acne (Capítulo 85 e Figuras 85.1 a 85.6).

Em cerca de 7% destes pacientes pode ocorrer agravamento (*flare-up*) da acne no início da terapia, por vezes com lesões dolorosas, predominantemente no tronco (Figura 58.8 A e B). Pacientes com maior predisposição são do sexo masculino, faixa etária de 16 anos, tomando dose acima de 0,5 mg/kg/dia e que apresentam comedões fechados ou grandes (macrocomedões) ou tenham acne nodular grave. O *flare-up* deve ser tratado com corticoterapia sistêmica em doses anti-inflamatórias, redução da dose de isotretinoína oral ou, eventualmente, sua suspensão. Prednisona, na dose de 20 a 40 mg/dia, está indicada nos tipos de acne com processo inflamatório mais interno e, principalmente, na acne *fulminans*, preferencialmente administrada junto com isotretinoína (doses baixas) e, eventualmente, com antibióticos. A retirada do corticoide deve ser lenta e gradual. A sulfona (dapsona), em doses de 100 a 200 mg/dia, está indicada nas variações nodulocísticas, quando a isotretinoína oral estiver contraindicada.





Figura 58.8 A. Flare-up com tratamento pela isotretinoína. Observe as lesões granuloma piogênico-símiles. B. Este paciente não pôde completar o tratamento com a isotretinoína. Observe os queloides. (Cortesia da Dra. Marcia Chouin.)

O uso de antiandrógenos tem indicação para mulheres com a síndrome SAHA. A princípio deve ser evitado o tratamento com antiandrógenos, inclusive pílulas anticoncepcionais, que muitas vezes podem desencadear acne. Para pacientes com atividade sexual, a pílula com ciproterona (2 mg) e etinilestradiol (0,035 mg) é uma boa opção; alternativa eficaz é a flutamida (250 mg/dia, reduzindo para 125 mg/dia, se possível); o emprego desta última deve ser considerado com muita cautela devido à possibilidade de ocorrência de hepatite fulminante de natureza idiossincrásica,

independentemente do tempo de uso. Há alerta da Anvisa neste caso: “o uso deste medicamento não é recomendado para tratamento da acne”.

## **Cirurgia**

A drenagem cirúrgica do abscesso e a retirada de lesões nodulares e cicatrizes têm raras indicações; a dermabrasão, menos usada hoje, continua como indicação para o tratamento das cicatrizes, assim como preenchimentos. Os *lasers* são empregados para o tratamento das cicatrizes, particularmente os ablativos (*laser* fracionado, CO<sub>2</sub>, por exemplo). O *pulsed-dye laser* e a luz intensa podem ser úteis para elevar as cicatrizes deprimidas da acne. Pacientes submetidos a tratamento com isotretinoína não devem ser submetidos a *peelings* medianos e profundos ou dermabrasão por, pelo menos, 6 meses após o seu término (Capítulo 90, item *Tratamento cirúrgico das cicatrizes de acne*).

## **Outros métodos empregados no tratamento da acne**

Extração mecânica dos comedões logo no início do tratamento da acne, semanalmente ou mais comumente de 2 em 2 semanas, é de grande importância, sobretudo em pacientes com acne comedônica ou que fazem uso de isotretinoína, pois pode evitar *flare-ups*. O emprego prévio de ácido retinoico tópico facilita a remoção dos comedões; em pouco tempo, ocorrerá mais periodicidade entre as sessões de extração dos comedões.

A crioterapia, por provocar excelente descamação, deve ser semanal, ou a cada 2 semanas, e pode ser feita de duas maneiras: ou pelo *slush* com enxofre, acetona e gelo seco, ou com bastão de gelo seco embebido com acetona (passado de leve sobre a área com lesão).

A roentgenoterapia superficial foi muito usada no passado, tendo apenas valor histórico na atualidade. A fototerapia, com emprego de luz visível (azul e vermelha), e a terapia fotodinâmica têm sido relatadas ultimamente na literatura. O *P. acnes* produz coproporfirinas endógenas, o alvo desse tipo de terapia que produz a fotodestruição da bactéria. Por esse motivo não devem ser empregados antibacterianos antes dos tratamentos fototerápicos.

## **Dieta**

Apesar de os fatores familiar e étnico estarem envolvidos na prevalência da acne, dados recentes indicam que a doença aumentou em virtude do estilo de alimentação ocidentalizado por populações com hábitos alimentares próprios até então preservados (Papua-Nova Guiné, ilhas Kitavan, os povos Ache do Paraguai e esquimós Inuit).

A ingestão de certos alimentos, como chocolate, amendoim e leite desnatado, pode sim ter relação com o quadro clínico de acne vulgar. Apesar de estudos com conclusões diversas no passado, estudos recentes confirmam a teoria da relação de acne com alimentos como o chocolate.

Esses alimentos são ricos em compostos que aumentam a secreção bem como a resistência periférica à insulina. Hiperinsulinemia aguda e crônica eleva os níveis do fator de crescimento

insulina-*like* 1 (IGF-1) e diminuir os níveis da proteína ligadora do fator de crescimento insulina-*like* 3 (IGFBP-3). O aumento de IGF-1 que é um potente mitógeno, estimula crescimento tecidual, inclusive dos folículos, causando hiperqueratinização, o que explicaria a piora da acne. A diminuição de IGFBP-3, por sua vez, aumenta a disponibilidade do IGF-1 livre e promove a proliferação de queratinócitos. A produção do sebo é estimulada por andrógenos e a insulina e o IGF-1 estimulam a síntese de andrógenos ovarianos e testiculares. Estes também inibem a síntese hepática da globulina ligadora do hormônio sexual, aumentando assim a disponibilidade dos andrógenos no sangue e conseqüentemente o aumento do sebo. Portanto, a cascata endócrina induzida pela hiperinsulinemia aumenta a síntese de sebo e a ceratose folicular, desencadeando a acne. Pequenas quantidades destes alimentos, desde que consumidos moderadamente, parecem não agravar essa afecção.

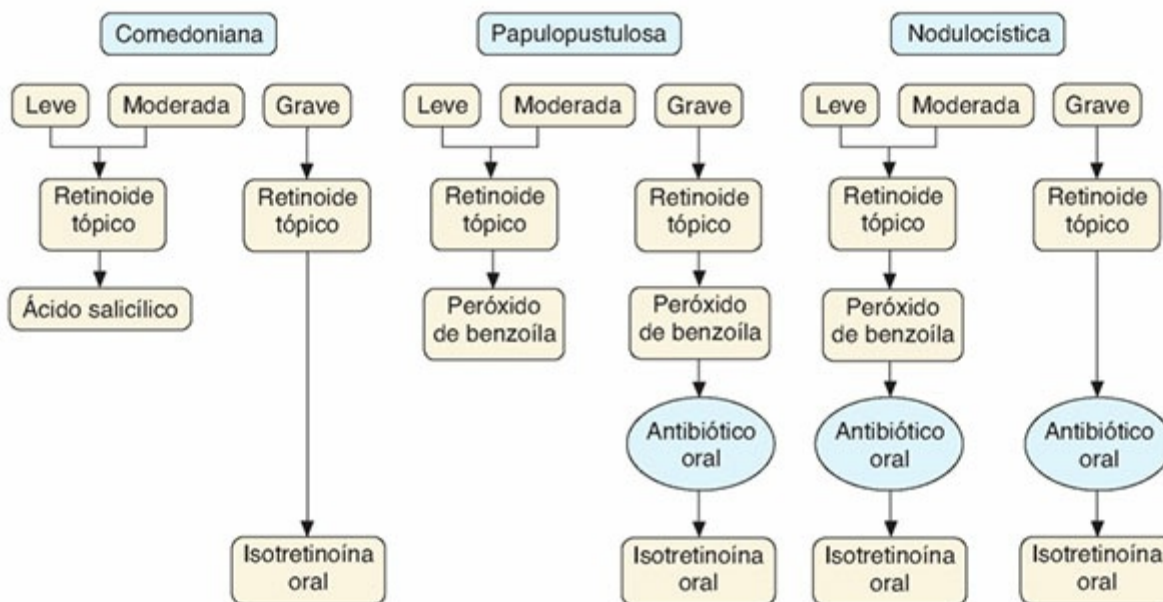
Em condições habituais, não acreditamos tanto na influência da alimentação sobre a evolução do quadro e, portanto, só recomendamos dieta para aqueles pacientes que demonstrem grande convicção de que alimentos como amendoim, chocolate etc. agravem o processo.

## **Psicoterapia**

A perda da autoestima causa depressão e introspecção. Cabe-nos também saber estabelecer uma boa relação médico-paciente e, com isso, resolver, na maioria das vezes, o problema circunstancial do nosso jovem paciente. Em situações particulares, devemos encaminhar o paciente para tratamento especializado.

Ainda que, do ponto de vista clínico, a intensidade das manifestações possa ser considerada banal, o médico em nenhum momento pode desvalorizar a queixa e o sofrimento psicológico em razão da doença. As repercussões na autoestima de muitos jovens são evidentes.

O algoritmo criado pelo Grupo Brasileiro de Acne em 2003 serve como guia na abordagem terapêutica dos pacientes com acne (Figura 58.9).



**Observações:**

1. Não significa sequência de tratamento, mas sim opções ou associações indicadas.
2. Todos os casos: terapia hormonal quando necessário.
3. Associações alternativas em acne papulopustulosa: ácido azelaico, antibiótico tópico (atenção para a resistência microbiana). Antibiótico oral: indicação também em acne *conglobata* e *fulminans*.

Figura 58.9 Algoritmo do tratamento da acne.

## ► Manifestações clínicas especiais de acne

Além das anteriormente descritas, que constituem o quadro mais conhecido pelo nome de *acne vulgar* ou *acne juvenil*, outras manifestações clínicas, com características peculiares, devem ser consideradas.

### ■ Acne neonatal e infantil

Pode ocorrer nas primeiras semanas de vida (*acne neonatal*), caracterizando-se por um quadro com poucas lesões que envolvem totalmente dentro de algumas semanas. A patogênese estaria relacionada com a capacidade dos andrógenos maternos de estimular os queratinócitos do infundíbulo a proliferar.

Na *acne infantil*, as lesões surgem entre 3 e 6 meses e não estão relacionadas com a estimulação de andrógenos maternos. Provavelmente trata-se de alterações hormonais próprias dessa idade. Em alguns casos, o aparecimento é tardio (1 a 2 anos de idade), e podem não ter explicação etiopatogênica, porém, em determinadas ocasiões, podem decorrer do fenômeno de virilização ou precocidade sexual e que, obrigatoriamente, deve ser investigado.

### ■ Acne escoriada

Caracteriza-se por lesões relativamente discretas de acne em indivíduos, sobretudo do sexo feminino, geralmente com distúrbios emocionais, o que os leva compulsivamente a traumatizar com as unhas a pele do rosto, causando lesões erosivas com crostas hemáticas. Também conhecida

como *acne excoriée des jeunes-filles*, por fazer certa correlação com os conflitos relacionados com o início da atividade sexual.

## ■ **Acne pré-menstrual e da mulher adulta**

É uma variação clínica com as características da acne vulgar, porém com agravamento na fase pré-menstrual. Esses casos, quando intensos, devem ser submetidos à investigação hormonal, pois, às vezes, podem revelar ovários policísticos ou outra doença endócrina.

*Acne persistente* é aquela que persiste além da adolescência. *Acne da mulher adulta* é a que surge na mulher acima de 20 anos e que certamente está associada a alguma disfunção hormonal; no passado a paciente pode ter tido ou não acne vulgar.

As principais características clínicas são a ausência de comedões comuns embora possa haver microcomedões e a presença de lesões inflamatórias, sobretudo no terço inferior da face; muitas vezes as lesões são escoriadas. Outras manifestações de hiperandrogenismo podem estar presentes como amenorreia ou ciclos irregulares, hirsutismo, intensa seborreia, alopecia androgênica, dificuldade de engravidar, voz grave etc. Dependendo da situação é mandatória a investigação laboratorial que inclui ultrassonografia.

O tratamento é necessariamente feito com medicação capaz de bloquear a ação hormonal inclusive pílula anticoncepcional (Capítulo 60, item *Antiandrogênios e inibidores androgênicos*), uso dos medicamentos tópicos previamente mencionados e antibióticos sistêmicos. A isotretinoína só é útil enquanto usada.

## ▶ **Erupções acneiformes**

### ■ **Acne ocupacional**

A acne ocupacional varia de acordo com as substâncias com as quais o trabalhador tem contato. Assim, há diferentes quadros clínicos, segundo o produto em questão, como, por exemplo, óleos minerais de corte, hidrocarburetos clorinados e coaltar. Alguns clorofenóis fazem parte de inseticidas, herbicidas e fungicidas. A acne por contato é também conhecida como acne *venenata*.

Denominam-se *cloracne* os comedões fechados e cistos, inicialmente não inflamatórios, que surgem em pacientes que tiveram contato com produtos organoclorados. As lesões localizam-se tipicamente nas regiões retroauricular e malar, não afetando o nariz. A cloracne acomete trabalhadores da indústria química, podendo surgir 1 a 2 meses após a exposição. As lesões inflamam à medida que o estímulo se mantiver. Pode haver acometimento sistêmico associado, como hepatopatia, porfíria cutânea *tarda* e neuropatia periférica. Outras manifestações como fadiga, anorexia, neuropatia e impotência são infrequentes. Os principais produtos causadores de cloracne são: tetraclorobenzodioxina, pentaclorofenato de sódio e bifênil policlorinado. Esses podem ser absorvidos por via percutânea, gastrointestinal ou pulmonar.

A acne produzida pela obliteração osteofolicular por óleos ou graxas recebe o nome de *elaiocniose*. Em geral acomete trabalhadores da indústria metalúrgica, petrolífera e mecânicos. No passado era uma doença ocupacional até certo ponto frequente, porém com o avanço tecnológico, a automação das indústrias, a melhoria da qualidade dos óleos solúveis, a utilização de uniformes de trabalho e equipamentos de proteção individual (EPI, sigla empregada nos manuais de segurança do trabalho), o número de profissionais com essa afecção diminuiu significativamente. Clinicamente observam-se comedões abertos, vistos como pontos negros nos óstios foliculares, e eventualmente pápulas e pústulas, localizados principalmente nos antebraços e mãos (Figuras 58.10 e 58.11). O diagnóstico baseia-se na morfologia, localização das lesões e história de exposição ocupacional a óleos ou graxas. A resposta ao tratamento é lenta, podendo-se utilizar agentes ceratolíticos, retinoides e, eventualmente, antibióticos. O afastamento do paciente de suas atividades laborativas faz parte do tratamento, assim como o uso de EPI.



Figura 58.11 Elaiocniose. (Cortesia do Dr. Sergio Serpa.)

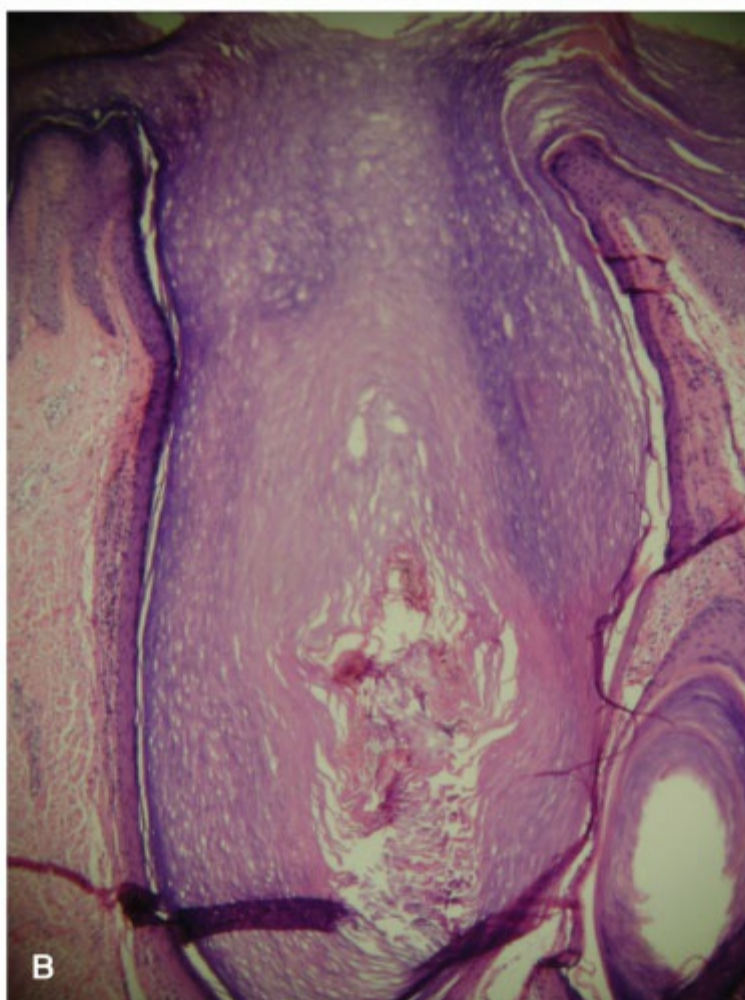


Figura 58.10 Elaiocniose. A. Obliteração osteofolicular no dorso das mãos e falanges. B. Hiperkeratose infundibular, obstrução do óstio e atrofia da parede do folículo, com discreto infiltrado inflamatório; epiderme adjacente com acantose, hipergranulose e hiperkeratose. (Cortesia da Dra. Nanashara Valgas.)

Com a mesma patogenia, e com frequência crescente, temos a *acne cosmética* ou *acne por cosmético*, principalmente as que têm como base substâncias oleosas. Entre nós é muito comum a

acne que chamaríamos de *praiana* e que ocorre em consequência do uso de óleos na pele, hidratantes ou protetores solares oleosos, responsável por grande número de consultas dermatológicas. É comum afetar a fronte e as regiões pré-auriculares em decorrência de xampu e condicionador em excesso; esta é a principal causa em nossa opinião. Não é incomum a concomitância com a acne vulgar; é causada também por óleos, em geral, no dorso do paciente que se submete a massagens corporais. O calor produzido por fornos ou fogões e o óleo aéreo agravam ou desencadeiam um quadro de acne denominado de *McDonald's acne*.

### ▪ **Acne solar (estival)**

É a variedade de acne que se localiza preferivelmente nas regiões deltoide e do tronco e teria como patogenia o edema do óstio folicular pela própria queimadura, agravado pela oleosidade de protetores solares ou de outros produtos. É também conhecida como acne de Mallorca por ocorrer caracteristicamente em escandinavos de férias nessa ilha mediterrânea espanhola.

### ▪ **Acne medicamentosa**

Decorre da ingestão de vários medicamentos, como andrógenos, esteroides anabolizantes, corticosteroides tópicos ou sistêmicos, halógenos à base de iodo, flúor e bromo (muitos ansiolíticos ou hipnóticos contêm halogênios), anticoncepcionais, isoniazida, vitamina B<sub>12</sub>, fluconazol, tiouracil, lítio, ciclosporina, tacrolimo, difenil-hidantoína etc. (Figura 58.12). Os inibidores do fator de crescimento epidérmico que tanto podem ser bloqueadores de receptor (cetuximabe e trastuzumabe) quanto inibidores da tirosinoquinase (erlotinibe e gefitinibe) que são empregados no tratamento de neoplasias, sobretudo metastáticas causam erupção acneiforme cuja intensidade se correlaciona com a eficácia do tratamento e, peculiarmente, não surge em áreas previamente irradiadas (Capítulo 18, itens *Iododerma/bromoderma (halogenodermas)* e *Reações cutâneas por inibidores do EGFR e inibidores da multiquinase*).





Figura 58.12 Erupção acneiforme por corticosteroide no tratamento do pênfigo foliáceo. É característica a ausência de comedões.

### ▪ **Acne tropical**

É um quadro de acne que ocorre em climas quentes e úmidos, e afeta sobretudo tronco e nádegas; em geral, a face é poupada. Ocorre também em trabalhadores que operam fornos.

### ▪ **Acne por radiação**

A radioterapia superficial causa metaplasia do epitélio folicular e este, ao se tornar mais compacto, provoca o aparecimento de comedões e pápulas já ao final da fase aguda da radiodermite.

### ▪ **Acne oclusiva ou mecânica**

Ocorre por ação irritativa local, seguida de infecção bacteriana, geralmente em áreas de contato com vestuários, como roupa de ginástica, calça apertada, capacetes, carneira do chapéu, assim como no local de apoio de instrumentos musicais.

## ▶ **Outras condições acneiformes**

### ▪ **Rosácea**

#### **Conceito**

Inicialmente este quadro foi descrito como *acne rosácea*, sendo diferenciado da *acne vulgaris*,

alguns anos depois. É uma doença inflamatória crônica, com episódios agudos, acometendo as convexidades da face. Caracteriza-se por ruborização (*flushing*) frequente, eritema persistente, telangiectasias, pápulas, pústulas e edema.

## **Epidemiologia**

Trata-se de um quadro eminentemente facial, com predileção pela mulher entre 30 e 40 anos de idade, de pele clara. Formas especiais, como as fimatosas (hiperplasia e hipertrofia das glândulas sebáceas) são mais frequentes nos homens.

## **Etiopatogenia**

Ainda não há definição, mas a instabilidade vasomotora é importante fator predisponente. Os pacientes também exibem, com facilidade, eritema pudico. O sol e determinados alimentos (p. ex., café e chá quentes, álcool e comidas condimentadas) pioram o quadro, pois favorecem os episódios de ruborização. *Demodex folliculorum* parece ter importância na patogênese, mas ainda não está estabelecida sua real participação. A rosácea foi relacionada com fenômenos gastrintestinais, psicogênicos, infecciosos, climáticos e alimentares.

## **Clínica**

Em geral, inicia-se por crises periódicas de eritema (*flushing* facial – Figura 58.13), às quais, com o decorrer do tempo, manifestam-se pápulas eritematosas pequenas, de duração relativamente curta; em etapas mais avançadas, surgem telangiectasias e pústulas (Figura 58.14). A localização mais comum é nas áreas convexas do centro da face (nariz, fronte, regiões genianas e mento); ocasionalmente podem surgir em outras áreas, como punhos e pernas. Não existem comedões na rosácea, o que também a distingue da acne.



Figura 58.13 Rosácea – eritema nas convexidades da face.



Figura 58.14 Rosácea – eritema difuso com algumas papulopústulas.

Para fins didáticos é classificada em 4 subtipos, porém é esperada a superposição deles:

- subtipo I: eritema episódico (*flushing*)
- subtipo II: eritema moderado e persistente com telangiectasias finas
- subtipo III: eritema, telangiectasias, pápulas e pústulas
- subtipo IV: eritema intenso e persistente, numerosas telangiectasias, pápulas, pústulas, nódulos e variáveis placas edematosas.

Não necessariamente existe uma evolução progressiva entre esses subtipos. Alguns pacientes podem apresentar diretamente subtipos mais avançados.

Concomitantemente, surgem fenômenos oculares em aproximadamente metade dos casos: ceratite, conjuntivite (Figura 58.15), blefarite e, até mesmo, irite podem preceder as manifestações cutâneas.

Na fase tardia ocorre hiperplasia e hipertrofia das glândulas sebáceas acompanhadas de linfedema e fibrose, principalmente do nariz, provocando aumento de seu volume, constituindo o quadro de rinfoma que muitas vezes é deformante (Figura 58.16). Outros fimas são: otofima (orelha), gnatofima (mento), blefarofima (pálpebras) e metofima (fronte). É mais frequente em homens.



Figura 58.15 Paciente com rosácea e conjuntivite. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 58.16 Rinofima.

Outra complicação tardia é o edema sólido e persistente (*doença de Morbihan*) que vai se instalando muitas vezes em surtos acompanhados ou não de eritema facial que pode causar dano estético.

Devemos chamar a atenção para a variante denominada *rosácea granulomatosa*, na qual ocorre formação de múltiplas pápulas/tubérculos cuja patologia é de granuloma tuberculoide, simulando uma tuberculíde (Figura 58.17).



Figura 58.17 Rosácea granulomatosa – lesões eritematopapulosas com *Demodex folliculorum* ao exame microscópico. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

## **Diagnóstico**

O diagnóstico é eminentemente clínico, dificilmente será necessária a realização de exames complementares. A biopsia cutânea raramente está indicada. A diferenciação deve ser feita com acne vulgar, dermatite seborreica, dermatite perioral, lúpus pérmio, lúpus eritematoso e outras doenças do colágeno.

## **Evolução e prognóstico**

A evolução é crônica, com episódios agudos. O emprego de corticoides fluorados pode agravar o quadro. A orientação com relação aos fatores agravantes ou desencadeantes já citados na etiopatogenia pode alterar a evolução da doença.

## **Tratamento**

O tratamento tópico é eficaz na maioria das vezes. O principal fármaco é o metronidazol em gel, 0,75 a 2%, 2 vezes/dia. Outras alternativas são a sulfacetamida sódica a 10% com enxofre a 5% em gel ou solução; o peróxido de benzoíla entre 5 e 10% pode ser útil. O retinaldeído a 0,05% deve ser empregado à noite. Apesar de os inibidores da calcineurina terem sido utilizados na rosácea induzida por corticoides, eles também podem desencadeá-la.

O tratamento sistêmico é feito basicamente pela tetraciclina 250 mg, 2 vezes/dia – durante 1 mês, com diminuição da dose nas semanas subsequentes. Limeciclina é usada na dose de 150 mg, 2 vezes/dia. Metronidazol, na dose de 250 mg, 2 vezes/dia, também pode ser útil. Com menor frequência é empregada a eritromicina, na dose de 250 mg, 2 vezes/dia. Isotretinoína está indicada nos casos mais intensos, de preferência em doses baixas. O tratamento sistêmico deve ser concomitante com o tópico. Em relação ao tratamento do *flushing* facial, consultar Capítulo 16.

A proteção solar de amplo espectro está sempre indicada no tratamento da rosácea.

O tratamento das telangiectasias e do eritema é feito de maneira eficaz com luz pulsada ou *lasers* vasculares, assim como pápulas e pústulas (Capítulo 75).

O rinofima é tratado de diferentes maneiras: radiofrequência, aplicação de ácido tricloroacético a 90%, cirurgia e *lasers* ablativos com resultados excelentes.

### ▪ **Pioderma facial (*rosacea fulminans*)**

É um quadro explosivo, semelhante à *acne fulminans*, que ocorre em pequeno número de pacientes com rosácea, em geral desacompanhado de sintomatologia sistêmica; acomete o sexo feminino. O tratamento é igual ao da *acne fulminans*.

### ▪ **Dermatite perioral**

Trata-se de um quadro eritematoso, com discreta descamação, pápulas pequenas e, até mesmo, vesículas; é característica a sua disposição perioral, deixando, entretanto, uma zona clara na fronteira do vermelhão dos lábios (Figura 58.18). Em alguns casos, pode acometer a região periocular e em torno dos vestíbulos nasais, e por isso também denominada *dermatite periorifical*. O *Demodex folliculorum* tem sido incriminado. O que não resta dúvida é que os corticoides fluorados, utilizados localmente com outra finalidade, inclusive os de uso intranasal, podem desencadear uma crise de dermatite perioral. Para o tratamento, deve-se suspender o uso de corticosteroide. O tratamento tópico pode ser iniciado com um inibidor da calcineurina, para fazer a retirada gradual da corticoterapia. As outras opções são semelhantes às empregadas para a rosácea – Capítulo 47, item *Demodectose (democidose)*.



Figura 58.18 Dermatite perioral.

## ▪ **Foliculite por Gram-negativos**

É uma complicação decorrente do uso prolongado de antibióticos tópicos ou sistêmicos e em razão de emergência de uma ou mais bactérias Gram-negativas (*Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* ou *Pseudomonas*), não só nas lesões, mas também nas fossas nasais. A confirmação microbiológica não é fundamental, mas pode ser realizada solicitando-se também o antibiograma. A foliculite por Gram-negativos surge em pacientes que estavam com sua acne controlada por antibióticos e, subitamente, apresentam erupção de pústulas ou nódulos. O tratamento consiste, além da interrupção imediata do antibiótico vigente, em troca para ampicilina 250 mg, 4 vezes/dia. Isotretinoína é o tratamento de eleição. Topicamente o peróxido de benzoíla é útil.

## ▪ **Seborreia**

### **Conceito e clínica**

Caracteriza-se pelo aumento do fluxo sebáceo, que confere à pele um aspecto luzidio, brilhante e sedoso: os poros foliculares apresentam-se dilatados, dando à pele o aspecto dos cítreos; em geral, as áreas mais afetadas são a face, o couro cabeludo e a parte superior do tronco.

### **Etiopatogenia**

Além da seborreia, que poderíamos chamar de idiopática, encontramos o estado seborreico em diversas patologias, como hipercorticalismo, hiperpituitarismo, hipertireoidismo e nas síndromes virilizantes; por outro lado, quando há hipofunção nesses setores, ocorre diminuição do fluxo seborreico. Como o estímulo sebáceo da esfera pituitária pode estar ligado ao cérebro e hipotálamo, compreende-se o *estado seborreico* em determinadas doenças neurológicas (doença de Parkinson, acidente vascular cerebral etc.) ou estados fisiológicos (gravidez). A secreção sebácea não é estimulada pelo aumento de temperatura (corporal ou ambiental); o que ocorre é que a temperatura mais alta facilita apenas a excreção do sebo. Os alimentos não parecem ter ação sobre a secreção sebácea.

### **Tratamento**

Limita-se a ser sintomático; são utilizados os xampus de alcatrão, as loções de enxofre, resorcina e ácido salicílico, as misturas de álcool-éter e o uso local de substâncias tensoativas, como o lauril-sulfato de sódio e loções de corticoide. Certamente, a isotretinoína sistêmica tem uma ação momentânea sobre o processo e está indicada nos casos mais exuberantes, assim como bloqueadores hormonais de testosterona.

## ▪ **Hidradenite ou hidrosadenite (acne inversa)**

### **Conceito**

Antigamente, acreditava-se que era uma estafilococcia primária das glândulas apócrinas, o que explicaria a sua localização limitada a certas áreas: axilas, regiões paragenitais e mama. O

conceito atual é de que o processo se inicia por oclusão folicular por queratina, com infecção secundária estafilocócica e, eventualmente, também por outras bactérias (flora residente, e na região perianal, bactérias Gram-negativas do trato gastrointestinal) com ocasional ruptura do epitélio, levando a mais inflamação. O processo pode se estender por contiguidade, às glândulas apócrinas.

É comum a associação com os demais componentes da tríade de oclusão folicular (termo cunhado em 1956, que inclui a acne conglobata e a perifoliculite *abscedens et suffodiens*. Em 1975, com a inclusão do *sinus* pilonidal, passou a ser considerada uma téttrade). É atualmente também denominada *acne inversa* (1989), com mecanismo fisiopatológico similiar ao da acne vulgar, porém diferindo desta pelas localizações habituais das lesões da acne vulgar (face e tronco).

## **Epidemiologia**

Privilegia o adulto jovem e preferencialmente do sexo feminino. Acomete cerca de 2% da população e em aproximadamente 40% dos pacientes há uma história familiar presente. Além desse fator de risco, tabagismo é, inclusive, capaz de prejudicar o resultado terapêutico assim como a obesidade devido ao atrito e umidade. Ambos devem ser combatidos. Desodorante em bastão, depilação frequente e roupas apertadas são fatores que podem favorecer e devem ser evitados.

## **Clínica**

Apresenta-se como nódulos inflamatórios indolentes, de evolução aguda, que quando se tornam crônicos evoluem com fistulização e formação de bridas cicatriciais, as quais podem alcançar grandes dimensões, com eliminação periódica de exsudato purulento. São lesões eminentemente recidivantes e dolorosas, podendo haver acometimento simétrico ou em diferentes áreas ricas em glândulas apócrinas, concomitantemente. As regiões inguinal e axilar são as mais acometidas. Na mulher, é característica a localização genitoinguinal e mamária; no homem, a região perianal (Figuras 58.19 a 58.21).





Figura 58.19 Hidradenite – acometimento axilar e periareolar (fase inicial).



Figura 58.20 Hidradenite – eliminação de exsudato purulento. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)



Figura 58.21 Hidradenite – fibrose, fístulas.

Nos casos mais recorrentes e intensos, a qualidade de vida dos pacientes é comprometida, inclusive na esfera sexual, sobretudo nas mulheres. É nesse grupo de pacientes que ocorrem complicações a longo prazo como: carcinoma espinocelular (cerca de 1,5%), amiloidose secundária sistêmica, anemia, assim como a incidência incomum de artrite e entesopatia (inflamação de ligamentos e tendões).

### ***Diagnóstico e diagnóstico diferencial***

Métodos de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética devem ser empregados na avaliação das áreas acometidas, antes de grandes cirurgias. Fistulografia perianal pode ser necessária para esclarecimento diagnóstico. No diagnóstico diferencial devem ser considerados: furúnculo, fistulas retais, doença de Crohn (inclusive, muitas vezes, ocorre associação) e pioderma gangrenoso (Figura 22.11).

### ***Tratamento***

O tratamento dos casos agudos e recentes deve incluir assepsia do local (p. ex., sabonete com triclosan a 1% apenas nas áreas envolvidas), antibióticos tópicos (p. ex., mupirocina, fusidato de sódio, clindamicina, bacitracina, neomicina etc.), antibióticos sistêmicos com atividade antiestafilocócica (p. ex., amoxicilina + clavulanato, cefalosporinas, clindamicina etc.). Quando houver flutuação do nódulo, indica-se drenagem cirúrgica. Pequenos nódulos pouco ou não inflamatórios sofrem resolução com corticoide de depósito intralesional (triancinolona), diluído à concentração de 5 mg/mL. Em casos iniciais, alguns pacientes se beneficiam com o uso da isotretinoína oral. Em casos recalcitrantes ou graves, está indicada a combinação de rifampicina

300 mg associada à clindamicina 300 mg, em duas tomadas diárias, por 10 semanas. Os resultados são bons, porém quase 20% dos pacientes não toleram este regime por conta de distúrbios gastrintestinais. Em nosso meio, devido à dificuldade da obtenção da rifampicina, tem sido feito uso de ciprofloxacino 500 mg a cada 12 h, com sucesso.

Nos casos crônicos com fibrose e formação de fistulas, o tratamento exige cirurgia. Às vezes, torna-se necessária a exérese cirúrgica (*toilette*) da pele de toda a área a fim de eliminar o maior número de folículos pilosos. Recentemente, em casos graves, têm sido empregados bloqueadores de TNF- $\alpha$ , porém com benefício questionável (Capítulo 87).

A classificação clínica de Hurley orienta no tratamento: estágio I, a utilização de antibióticos é suficiente, pois não há vícios cicatriciais ou nódulos permanentes; estágio II, há necessidade de combinar a antibioticoterapia a procedimentos cirúrgicos e estágio III, a conduta cirúrgica é indicada para solucionar ou mitigar a doença, e a antibioticoterapia é secundária. A classificação de Sartorius serve na avaliação comparativa de terapias, pois, inclusive, tem pontuação.

## ■ **Perifoliculite *abscedens et suffodiens* de Hoffman ou foliculite dissecante**

Caracteriza-se por nódulos inflamatórios, com drenagem de material purulento, que se intercomunicam através de fistulas (Figuras 58.22 e 58.23). É quadro raro que acomete com mais frequência os homens. O *S. aureus* é o agente mais encontrado no local, apesar de outras etiologias também serem aventadas. Alguns autores a consideram uma variante da acne vulgar, também denominada, conjuntamente com a hidradenite e a acne conglobata, *acne inversa* – ver item *Hidradenite ou hidrosadenite (acne inversa)*, anteriormente.



Figura 58.22 Foliculite dissecante (perifoliculite abscedens et suffodiens de Hoffman).



Figura 58.23 Folliculite dissecante. A. O paciente apresenta, além das lesões de folliculite, cicatrizes de acne. B. Nódulos, algumas pústulas e áreas de alopecia cicatricial. (Cortesia da Dra. Bruna Duque Estrada.)

# ► Bibliografia

## Acne vulgar | Manifestações clínicas especiais de acne

- Bottomley WW, Cunliffe WJ. Severe flares of acne following isotretinoin. *Acta Derm Venereo.* 1993 Feb;73(1):74.
- Chivot M. Poussées inflammatoires et aggravations d'acné sous isotrétinoïne orale. *Ann Dermatol Venereol.* 2001 Mar;128(3 Pt 1):224-8.
- Clark S, Cunliffe W. Acne flare and isotretinoin. Incidence and treatment. *Br J Dermatol.* 1995;133 (Suppl. 45):26.
- Hsich T, Ho N. Resolution of acne following therapy with oral contraceptive in a patient with Apert syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(1):173-4.
- Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol.* 2010 Nov-Dec;20(6):768-72.
- Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Brightbill HD, Holland D, Cunliffe WJ, Akira S, Sieling PA, Godowski PJ, Modlin RL. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002 Aug 1;169(3):1535-41.
- Lehucher Ceyrac D, Chaspoux C, Sulimovic L, Morel P, Lefrancq H. Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne. *Ann Dermatol Venereol.* 1998 Aug;125(8):496-9.
- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol.* 2005 Mar 1;174(5):2467-70.
- Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda, Manela-Azulay M. Isotretinoína; isotretinoína oral: uso em dermatologia. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2006;64:309-24.
- Ramos-e-Silva M, Brazilian Group of Acne. *Expert Rev Dermatol.* 2006;1(1), chp. 9.
- Romiti R, Jansen T, Plewig G. *Acne Fulminans.* *An Bras Dermatol.* 2000;75:611-7.
- Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008 Apr;50(1):41-52.
- Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLTD, Azouz MA. Avaliação da herdabilidade e concordância da acne vulgar em gêmeos. *An Bras Dermatol.* 1997;72(5):417-20.
- Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol.* 2002 Sep-Oct;12(5):422-7.
- Valanne S, McDowell A, Ramage G, Tunney MM, Einarsson GG, O'Hagan S, Wisdom GB, Fairley D, Bhatia A, Maisonneuve JF, Lodes M, Persing DH, Patrick S. Camp factor homologues in *Propionibacterium acnes*: a new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiology.* 2005;151(Pt 5):1369-79.
- Yeon HB, Lindor HM, Seidman JG, Seidman CE. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 2000 Apr;66(4):1443-8.

## Erupções acneiformes

- Valgas N, Salaro CP, Bornhausen-Demarch E, Bonora CJ, Broce AAA. Elaiocniose: relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Aug;86(4 Suppl 1):S53-6.
- Yalçın S, Dizdar O, Yalin B, Gököz O. Sparing of previously irradiated skin from erlotinib-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):178-9.

## Outras condições acneiformes

- Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012 Jun 26;12:9.
- Alhusayen R, Shear NH. Pharmacologic interventions for hidradenitis suppurativa: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol.* 2012 Oct 1;13(5):283-91.
- Alikhan A, Lynch PJ, Elsen BD. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Apr;60(4):539-61.
- de Macedo ACL, Sakai FDP, de Vasconcelos RCF, Duarte AA. Gnatofima: uma forma rara de rosácea. *An Bras Dermatol.* 2012 Nov-Dec;87(6):903-5.
- Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg.* 2012 Apr;38(4):517-36.
- Gender G, Caroul-Poitrine F, Revuz JE *et al.* Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology.* 2009;219(2):148-54.
- Herman A, David M, Pitlik S. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. *Int J Dermatol.* 1992 Oct;31(10):746.
- Jacobs F, Metzler G, Kubiak J, Röcken M, Schaller M. New approach in combined therapy of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. *Acta Derm Venereol.* 2011 Oct;91(6):726-7.
- Jaimovitch L. Rosácea: quadro clínico e tratamento. *Act Terap Dermatol.* 1996;19:429-40.
- Jansen T, Plewig G. Acne inversa. *Int J Dermatol.* 1998 Feb;37(2):96-100.
- Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):158-64.
- Kurek A, Peters EMJ, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Sep;67(3):422-8.
- Laughlin S, Dudley D. Laser therapy in the management of rosacea. *J Cut Med Surg.* 1998 Jun;2 Suppl 4:S4-24-9.
- Ljubojevic S, Pasic A, Lipozencic J, Skerlev M. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Nov;19(6):719-21.
- Lubbe J, Stucky L, Saurat JH. Rosaceiform dermatitis with follicular Demodex after treatment of facial atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Dermatology.* 2003;207(2):204-5.
- Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidroadenitis suppurativa). In: acne and related disorders. London: Martin Dunitz, London 1988, pgs 345-57.
- Romiti N. Morbus Morbihan: edema e eritema sólido e persistente da face. *An Bras Dermatol.* 2002 Set-out;75(5):599-603.
- Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec JB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatments effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2003 Jul;149(1):211-3.
- Sayed F, Ammouy A, Dhaybi R, Bazex J. Rosaiceform eruption to pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3):548-50.
- Schmitt JV, Bombonato G, Martin M, Miot HA. Fatores de risco para hidradenite supurativa: um estudo piloto. *An Bras Dermatol.* 2012 Nov-Dec;87(6):936-8.
- Selleyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa. An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol.* 2005 Jul;44(7):535-40.
- van Rappard DC, Limpens J, Mekkes JR. The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF- $\alpha$ .

inhibitors: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2012 Apr 12.

Varshney N, Al Hammadi A, Sam H, Watters AK. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in an 18-year-old Aboriginal Canadian patient: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2007 Jan-Feb;11(1):35-9.

Wall D, Kirby B. Rifampicin and clindamycin for hidradenitis. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Apr;64(4):790.

Wilkin JK. Rosacea. *Int J Dermatol.* 1983;22:395-400.

## Alterações Ungueais

*Ignéz Regina dos S. Muri Mendonça, Robertha C. Nakamura e Rubem D. Azulay*

Durante o processo de evolução e adaptação às condições ambientais, houve a passagem gradual para a posição ortostática. Na espécie humana, as mãos e os pés foram modificando-se e o aparelho ungueal não escapou a essa transformação, tornando-se vulnerável às diversas agressões, tanto ambientais como causadas pelo próprio indivíduo. A lâmina ungueal deixou de ser uma estrutura córnea grosseira, tipo garra, e passou a ser uma estrutura mais fina, um complemento fundamental na função das mãos e dos pés.

A principal função do aparelho ungueal é a proteção da extremidade distal dos dedos contra traumatismos e, muito particularmente, preservar o tato dos quirodáctilos. Outras funções são a defesa e a apreensão de pequenos objetos, além de funcionar como adorno, contribuindo para facilitar os processos de deambulação, defesa, ataque, manifestação de hábitos culturais e profissionais.

Diante de uma onicopatia (onicodistrofia), termo genérico usado para definir qualquer alteração do aparelho ungueal, faz-se necessário um diagnóstico clínico sustentado no aspecto macroscópico e confirmado por exames complementares, sempre que possível, para que a terapêutica seja mais efetiva. Utilizam-se basicamente o exame micológico direto, a cultura para fungos e, mais raramente, o exame histopatológico para confirmar uma hipótese clínica. A técnica de obtenção e o processamento do material para cada exame são de grande importância, pois os fragmentos para estudo são pequenos e de difícil obtenção, e o manuseio inadequado compromete os resultados.

O diagnóstico de onicopatia pode ser orientado pelo chamado *clipping* de lâmina ungueal para



análise histopatológica. Após cortado, o fragmento da lâmina ungueal é processado para análise histopatológica. Esta técnica, embora limitada, é menos invasiva que a biópsia do aparelho ungueal. Além do diagnóstico da onicomicose, por meio do *clipping* é possível diagnosticar eczema, onicotrauma, psoríase e, por vezes, líquen plano.

O exame clínico do aparelho ungueal pode fornecer elementos para o diagnóstico tanto de doenças dermatológicas como sistêmicas, incluindo insuficiência renal, cardíaca, pulmonar, hepática, endócrina e até casos de envenenamento por arsênico.

O exame normal do aparelho ungueal de um recém-nato mostra unhas delgadas, flexíveis e que facilmente se quebram. A borda livre tende a ser grande. A curvatura pode ser exagerada, dando aspecto de unha em “bico de papagaio”, ou, ao contrário, com aspecto em colher. Essas alterações são temporárias, na maior parte das vezes, assim como os sulcos de Beau, que ocorrem como resultado de uma parada transitória da queratinização na matriz ungueal pelo trauma do parto e são vistos em até 92% das crianças na 8<sup>+</sup> semana de vida.

Na linguagem habitual, define-se unha como a placa dura localizada na região dorsal da extremidade de cada dedo, e, de modo simplificado, a maior parte dos autores citam como doenças das unhas apenas aquelas que envolvem essa região. No entanto, a onicologia envolve todas as estruturas que compõem o aparelho ungueal, designação sugerida por Baran e Dawber (2001) e que envolve o complexo ungueal formado por lâmina ungueal, leito ungueal, matriz e tecido periungueal da extremidade digital.

Segundo Lewis (1954), o primeiro esboço do fânero começa a ser reconhecível por volta do 3<sup>+</sup> mês do desenvolvimento embrionário, a partir dos folhetos ectoderma e mesoderma, em um processo de invaginação epidérmica sobre a face dorsal da porção distal dos dedos. A cronologia do desenvolvimento do aparelho ungueal pode ser resumida nas etapas apresentadas a seguir.

No embrião de 9 semanas, a falange distal está presente, assim como está demarcado o chamado campo ungueal. A partir da 10<sup>+</sup> semana, o esboço da matriz está presente. Na 15<sup>+</sup> semana, o leito está presente, e, na 17<sup>+</sup>, o hiponíquio finaliza a formação do fânero.

A matriz é a estrutura reprodutiva que dá origem à lâmina ungueal (Figura 59.1). As afecções ungueais que envolvem a matriz levam, em geral, a sequelas permanentes. É uma área áspera de epitélio estratificado escamoso, comparável ao hiponíquio; e bem como o leito ungueal, não tem camada granular. A matriz ungueal contém melanócitos na sua porção distal, na quantidade de 6,5/ $\mu\text{m}^+$ . Eles diferem de outros melanócitos por não produzirem pigmento em condições normais em caucasianos. No entanto, pode ocorrer pigmentação pós-inflamatória, nevoide ou neoplásica. As células de Merkel estão presentes principalmente no feto. As células que compõem a matriz crescem distalmente e cornificam-se gradualmente. As células da matriz tornam-se maiores, mais pálidas e, eventualmente, o núcleo desintegra-se. Progressivamente, há achatamento, alongamento e mais empalidecimento. A parte visível da matriz ungueal em formato de meia-lua é denominada *lúnula*; é a primeira porção a se diferenciar e formar a lâmina ungueal. O tamanho e formato da

lúnula variam, sendo bem marcada em alguns indivíduos e podendo estar oculta abaixo da prega proximal em outros. Há controvérsias quanto ao motivo pelo qual a lúnula é esbranquiçada. Observações histológicas sugerem que a vascularização relativamente pobre na área, acompanhada do aumento do colágeno dérmico, gera a palidez característica. A epiderme fina do leito ungueal contribui para o contraste da lúnula pálida e do leito eritematoso. Outras teorias já foram aventadas para justificar a aparência lunular: (1) o epitélio da lúnula retém núcleos (paraceratose), dando coloração diferente do leito; (2) a superfície proximal da unha é mais brilhante e delicada; (3) a epiderme mais espessa da unha obscurece a vasculatura subjacente; (4) a conexão da unha com a lúnula é frouxa, possibilitando refração e reflexão na interface unha/tecido mole; (5) a derme subjacente tem menos capilares. A cutícula, membrana fina derivada da borda proximal da unha, não deve ser removida, pois funciona como barreira proximal para a entrada de substância ou microrganismos na matriz ungueal.

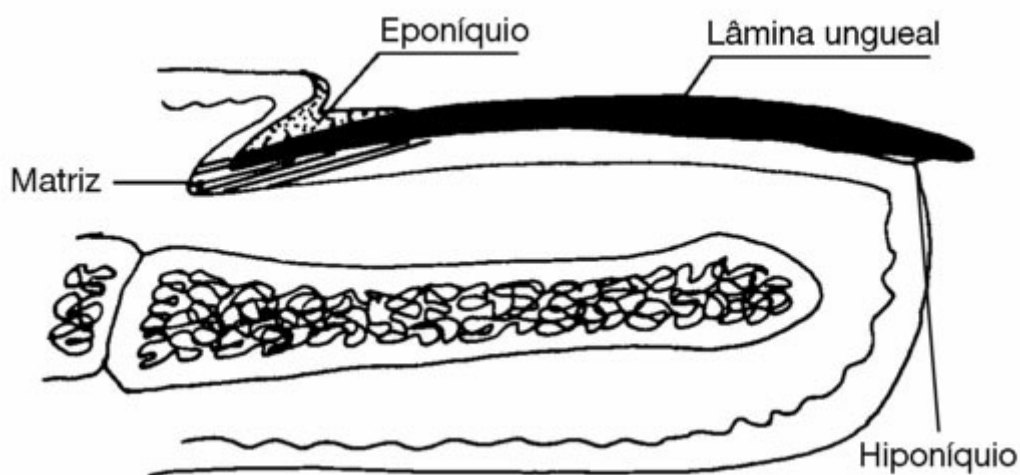


Figura 59.1 Aparelho ungueal.

O leito ungueal localiza-se entre a lúnula (matriz visível) e o hiponíquio, compreendendo os tecidos moles embaixo da lâmina ungueal. Apresenta uma camada epitelial composta de células similares àquelas da matriz com as quais se continua, porém estas são destituídas de núcleos. Lesões do leito ungueal podem ser reversíveis ou determinar onicólise definitiva. A margem distal do leito ungueal mostra uma faixa transversal de 1 a 1,5 mm e representa o ponto máximo da ligação do extrato córneo do leito com a lâmina ungueal (banda onicocórnea ou de junção). Esse ponto representa a primeira e maior barreira à passagem de materiais e organismos sob a lâmina ungueal. Para a preservação dessa barreira natural, deve ser sempre desencorajado qualquer procedimento que traumatize a região, inclusive ter cuidados especiais quando se fizer necessária a avulsão cirúrgica da lâmina ungueal. O hiponíquio compreende a área subungueal a partir da banda onicocórnea, incluindo o tecido periungueal distal abaixo da borda livre da lâmina ungueal.

A lâmina ungueal tem forma retangular ligeiramente convexa, e esse formato deve ser mantido a cada corte da borda livre, evitando posterior onicocriptose. O principal componente da lâmina ungueal é uma alfafroteína fibrosa com fibras paralelas à superfície e perpendiculares à zona de

crescimento, ricas em enxofre. Está demonstrado que os filamentos de proteínas na lâmina ungueal estão orientados paralelamente em relação ao leito. Essa arquitetura ajuda na proteção contra rachaduras longitudinais. Investigações com microscopia eletrônica confirmam a orientação dos filamentos e revelam que existem estruturas intercelulares altamente desenvolvidas, como ocorre na pele e nos cabelos. A lâmina difere da pele porque não descama, e do pelo por não ter atividade cíclica. É um anexo ceratinizado cutâneo especializado que resulta de um processo de diferenciação celular das células da matriz, que, de cuboidais, se tornam achatadas, fragmentam seus núcleos e condensam o citoplasma, formando células córneas planas que aderem firmemente umas às outras. A derme subjacente ao leito ungueal está firmemente aderida ao perióstio da falange distal por fibras colágenas densas, e as alterações ósseas correspondentes podem determinar alterações no formato da lâmina, sendo o melhor exemplo disso a chamada “unha em telha”. Esta íntima relação anatômica entre o leito ungueal e a falange justifica a frequência da associação de lesões ósseas com alterações ungueais não infecciosas (psoríase ungueal e artropática) assim como infecciosas (osteomielite da falange distal por infecção de partes moles).

Por meio da impregnação pela prata, a lâmina pode ser dividida em três camadas: a intermediária (marrom-amarelada), a dorsal e a ventral (azul-escuras). Esta técnica pode ser aproveitada para diagnóstico das onicomicoses. A lâmina está presente a partir da 20<sup>a</sup> semana. A margem distal da lâmina que ultrapassa a união com a epiderme do dorso da falange é chamada borda livre. Sua flexibilidade deve-se à presença de fosfolipídios, e, por outro lado, a rigidez deve-se ao alto teor de enxofre. A relativa escassez de água também ajuda na rigidez da lâmina (7 a 12%). Este conteúdo compara-se ao do cabelo, porém é muito menor que o do extrato córneo (15 a 25%). O fluxo de água através da lâmina é 10 vezes maior que através da pele. A velocidade de crescimento da lâmina ungueal é de aproximadamente 3 mm por mês (0,1 mm/dia), ou de 0,5 a 1,2 mm por semana, e cresce por toda a vida. A espessura da lâmina ungueal é de 0,5 a 0,75 mm, sendo mais espessa nos pés. Idade, infecções, inanição, lactação e fármacos diminuem a velocidade de crescimento da lâmina ungueal. Por outro lado, gravidez, onicofagia e avulsão da lâmina estimulam o crescimento. A lâmina dos dedos da mão direita cresce mais rapidamente do que a da esquerda. O calor estimula o crescimento e o frio retarda. Além disso, as lâminas ungueais dos quírodáctilos crescem mais do que as dos pododáctilos. Cada dígito tem uma velocidade própria de crescimento. Na 1<sup>a</sup> década da vida, as lâminas crescem mais rapidamente, sendo mais espessas no sexo masculino. A largura e espessura da lâmina ungueal aumentam com a idade, assim como o crescimento se lentifica com a idade, o que justifica a maior prevalência de onicomicoses em idosos.

O tecido periungueal forma duas dobras profundas e determina dois sulcos laterais. A invasão dessa área por fungos limita o tratamento tópico. Na região proximal, o tecido também se dobra, porém forma uma dobra fina que recobre a matriz (eponíquio) e, na região distal, reveste a extremidade do dígito. O processo de queratinização dessa parte do aparelho ungueal não difere

daquele do resto da pele. O ângulo formado pela dobra ungueal proximal e pela lâmina ungueal é denominado *ângulo de Lovibond* (Figura 59.2), que deve ser menor do que  $180^\circ$  nas pessoas normais e está aumentado nos dedos em *baqueta de tambor*.

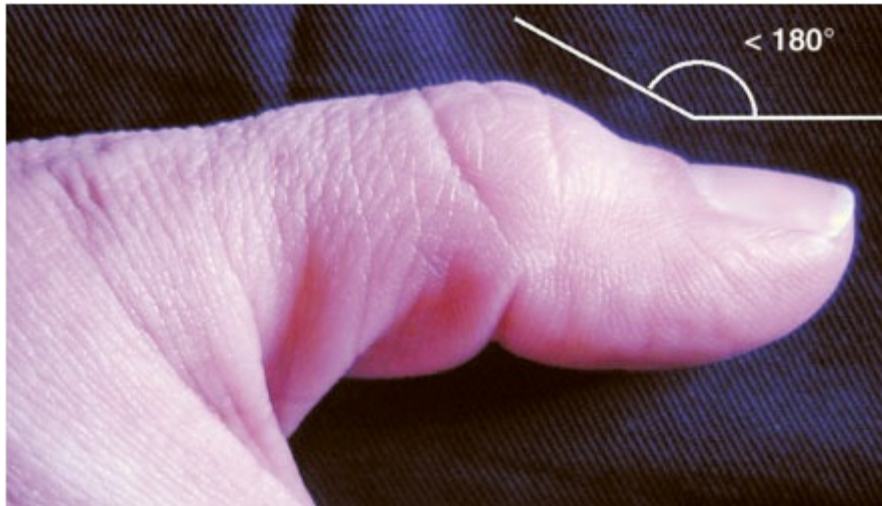


Figura 59.2 Ângulo de Lovibond menor que  $180^\circ$ , normalidade.\*

A ultraestrutura da unha tem sido estudada por técnicas de microscopia eletrônica. A família das queratinas (citoqueratinas) é representada por mais de 20 diferentes queratinas e existem pelo menos oito, chamadas queratinas duras, que são específicas de cabelos e unhas. No aparelho ungueal, os queratinócitos expressam queratinas diferentes dependendo da área: matriz, leito, ponta digital, mais ou menos intensamente. A pesquisa de anticorpos monoclonais antiqueratina pode incluir também o anticorpo LHTric-1, específico para queratina ácida Ha1. O citoesqueleto dos queratinócitos que compõem as camadas superficiais da matriz ungueal mostra intensa expressão de MAP-2 nos microtúbulos, proteína que faz parte da microanatomia dessa camada. Esse grupo de polipeptídios compõe também a estrutura do citoesqueleto de células dos sistemas nervosos central e periférico. Por estudo de imuno-histoquímica, a expressão de MAP-2 também pode ser observada exclusivamente em uma camada da bainha dos pelos em fase anágena. A expressão de MAP-2 alterada pode ser relacionada com a patogênese de algumas alopecias, o que poderia justificar alterações ungueais concomitantes. Também por estudos ultraestruturais é possível detectar defeitos na transglutaminase 1 (TGM1) que compõe o envelope das células córneas de unhas, cabelos e pele. A detecção deste defeito pode ser útil no diagnóstico de doenças autossômicas ou recessivas como as ictioses.

A vascularização do aparelho ungueal é composta de uma rica rede de vasos que chegam à extremidade dos dedos em paralelo à lateral das falanges, quatro artérias para cada dedo, sendo duas de cada lado. As anastomoses arteriovenosas digitais formam um complexo especializado, o *corpo glômico*. Essas estruturas são encontradas predominantemente na derme do leito ungueal. Trata-se de estruturas encapsuladas, ovais, compostas de um enovelado de arteríolas e vênulas, um nervo e uma cápsula formada por células musculares colinérgicas modificadas (semelhantes a células epitelioides) e nervos colinérgicos. Dilatam-se com o frio enquanto as artérias contraem-

se. Assim, o corpo glômico, conhecido como “coração periférico de Masson”, mantém o fluxo periférico digital nas mudanças de temperatura.

A configuração anormal da unha, as modificações da lâmina, do leito ungueal, dos tecidos periungueais, assim como a consistência e a cor alterada, recebem nomenclatura própria, que, em geral, tem prefixo *onix* (*onychos*), que significa unha, e compõem um glossário.

## ► Glossário de afecções ungueais

Indicam-se, a seguir, a nomenclatura pertinente a cada afecção ungueal e suas causas mais frequentes.

**Acaulose:** infecção por *Scopulariopsis brevicaulis*.

**Acropaquia:** unha em “baqueta de tambor”, uma hipertrofia de tecidos moles da polpa digital (Figura 59.3).



Figura 59.3 Acropaquia – dedos em “baqueta de tambor”.

**Anoníquia:** ausência de unhas. Causas comuns: genodermatoses, líquen plano, fenômeno de Raynaud, síndrome de Stevens-Johnson e epidermólise bolhosa distrófica.

**Braquioníquia:** unhas curtas, conseqüente a onicofagia, onicotomia excessiva, em alterações congênitas dos septos cardíacos e na síndrome de Down.

**Ceratose subungueal:** aumento da queratina do leito ungueal deslocando a lâmina para cima; ocorre em micoses, psoríase e distúrbios de queratinização.

**Coiloníquia (celoníquia):** unhas côncavas em formato de colher (Figura 59.4). Comum em anemias, policitemia, síndrome de Plummer-Vinson, fenômeno de Raynaud, anomalia congênita (hipoplasia dérmica focal, displasia ectodérmica hipodrótica), psoríase, líquen plano e diabetes melito. A identificação de coiloníquia no exame pode ser um indicativo de deficiência de ferro, frequentemente com hemoglobina normal. O estudo da cinética do ferro, incluindo a dosagem de ferritina, ferro sérico e capacidade total de combinação do ferro, pode ajudar no diagnóstico.



Figura 59.4 Coiloníquia. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)

**Coloníquia:** unhas adelgadas. Tem como causa os distúrbios endocrinológicos.

**Cristas longitudinais e transversais:** eminências lineares da lâmina ungueal correspondentes ao relevo do leito. Acentuam-se com a idade.

**Cromoníquia:** alterações da cor da unha. Tem inúmeras causas, endógenas ou exógenas (Figuras 59.5 e 59.6). Entre as principais, figuram carência de vitamina B<sub>12</sub>, síndrome de Cushing, hemocromatose, doença de Addison, infecção por pseudomonas e aplicações tóxicas.



Figura 59.5 Cromoníquia exógena. Neste caso, a alteração da cor segue o contorno da prega ungueal proximal, enquanto na cromoníquia endógena, segue o formato da lúnula. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)



Figura 59.6 Cromoníquia exógena associada a tabagismo crônico. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

**Depressões puntiformes (pitting ungueal):** depressões na superfície da lâmina ungueal. Alteração comum na psoríase, principalmente na forma artropática, atopia, síndrome de Reiter, lúpus eritematoso, dermatomiosite, alopecia areata e pênfigo foliáceo.

**Distrofia canalicular:** linha deprimida iniciando-se na matriz e terminando na borda livre. Em geral, é temporária e decorre de uma lesão reversível da matriz; o mesmo processo pode ocorrer lateralmente. São causas a desnutrição proteico-calórica, os regimes alimentares e os tumores que comprimem a matriz ungueal.

**Distrofia catenular:** estrias longitudinais em colar de contas ou gotas de chuva; ocorre na insuficiência vascular periférica e no tratamento pela tiroxina. A ausência de contas em sequência

denota uso irregular da substância. Pode ser idiopática.

**Distrofia do quinto pododáctilo:** modificação morfoestrutural provocada por traumatismo de repetição por sapatos apertados. No exame de mais de 1.000 pacientes, esta foi a alteração ungueal mais frequente.

**Doliconíquia:** unhas longas; ocorre na displasia ectodérmica hipoidrótica, síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos, eunucoidismo, hipopituitarismo e hematoma subungueal.

**Hapaloníquia:** unha mole e adelgada. É consequente a desnutrição, mixedema e hanseníase.

**Helconixe (heliconixe):** erosão da unha. Comum na sífilis.

**Hemorragias em estilhas:** pequenos pontos de hemorragia subungueal consequentes a fatores físicos (traumatismo), fármacos, doenças dermatológicas, doenças sistêmicas e condições idiopáticas.

**Hiperkeratose subungueal:** termo reservado à histopatologia, mas que na prática, muitas vezes, é empregado em substituição à ceratose subungueal. Representa material córneo aumentado entre a lâmina e o leito ungueal proveniente de alterações nas células do leito ungueal. Ocorre na onicomiose, na psoríase, no onicotrauma e no líquen plano.

**Leuconíquia:** coloração branca na lâmina ungueal. Surge em traumatismos, doença sistêmica (hepatopatia crônica), onicomiose, ou pode ser uma alteração congênita. A subdivisão inicial é em *verdadeira* ou *aparente*. Na leuconíquia *verdadeira*, a cor branca deve-se à anormalidade na lâmina ungueal. A leuconíquia pode ser: total (completa) ou parcial (incompleta). A forma parcial pode ser *puntata* (comum), estriada (relativamente comum) ou distal (rara). Pode também ser classificada como temporária ou permanente. A chamada pseudoleuconíquia ocorre nas infecções fúngicas da lâmina ou com uso de esmaltes produzindo granulação da queratina. A leuconíquia *aparente* pode ser consequente a onicolise com ou sem ceratose subungueal, ou a alteração da matriz e do leito (aspecto de macrolúnula). Leuconíquia congênita associada à surdez e coxim falangianos constituem a *síndrome de Bart-Pumphrey* (autossômica dominante).

**Linha de Milian:** arco lilás, em forma de meia-lua, bem delimitado, com lâmina adjacente normal, medindo cerca de 0,5 a 1 mm de diâmetro e localizado a cerca de 4 a 5 mm da borda livre da unha. Pode ser encontrada na hanseníase, sífilis congênita e artrite reumatoide.

**Linhas de Mees:** são múltiplas linhas brancas transversais que ocorrem na lâmina ungueal e movem-se distalmente com o crescimento da unha, sem desaparecerem à digitopressão. São causadas por intoxicação pelo arsênico, envenenamento por monóxido de carbono, doença de Hodgkin, pneumonia, pelagra e quimioterapia.

**Linhas de Muehrcke:** são duas linhas brancas transversais originadas de uma anormalidade do leito vascular da unha. A pressão temporária da ponta do dedo faz com que elas desapareçam. Manifestam-se por duas bandas brancas paralelas à lúnula, não palpáveis e separadas por uma faixa de unha rosada. São mais visíveis no 2<sup>+</sup> e 4<sup>+</sup> dedos das mãos e quando os níveis séricos de



albumina estiverem abaixo de 1,8 g/100 mL mantidos por 4 meses, desaparecendo quando os níveis sobem a 2,2 g/100 mL. Nos pacientes com síndrome nefrótica, elas são frequentes. Não desaparecem com o crescimento, o que as diferencia das linhas de Mees.

**Macroníquia:** unhas grandes, porém normais. Variante da normalidade, acromegalia, neurofibromatose e esclerose tuberosa.

**Melanoníquia estriada ou melanoníquia longitudinal:** são os termos clínicos empregados para definir uma faixa de coloração marrom-escura, que se estende da prega proximal em direção à região distal da placa ungueal.

É comum em pessoas da raça negra. Ocorre em 77% de afro-americanos com mais de 20 anos de idade. O polegar e o índice são os dedos mais comumente afetados. Acomete de 10 a 20% dos indivíduos japoneses e também indivíduos hispânicos, não sendo usual em caucasianos.

A descoloração pode resultar da produção de pigmento advindo do sangue; de fungos, bactérias, ou mesmo fármacos; no entanto resulta mais comumente de melanina produzida por melanócitos da matriz ungueal. Esta situação é encontrada em três condições: mácula melanótica racial, nevo melanocítico composto e melanoma. Clinicamente iguais e com o exame histopatológico próprio de cada uma dessas entidades, o seu manejo é visto como um dilema pelos dermatologistas em função da impossibilidade de identificar a natureza dessas lesões ao exame clínico. Quando mais larga que 0,3 cm, é mais provável que seja de natureza maligna.

Pigmento em outras unhas favorece o diagnóstico de pigmentação racial, mas não exclui o diagnóstico de melanoma subungueal.

Melanoníquia estriada de natureza incerta deve ser biopsiada para excluir o diagnóstico de melanoma subungueal. A biopsia deve ser feita após a remoção da placa ungueal sendo considerada padrão-ouro diagnóstico (Figura 59.7). O dermatoscópio é um instrumento importante como método auxiliar diagnóstico e vem sendo cada vez mais utilizado para determinar a necessidade da biopsia e o local em que deve ser realizada (Capítulo 51, item *Dermatoscopia*).

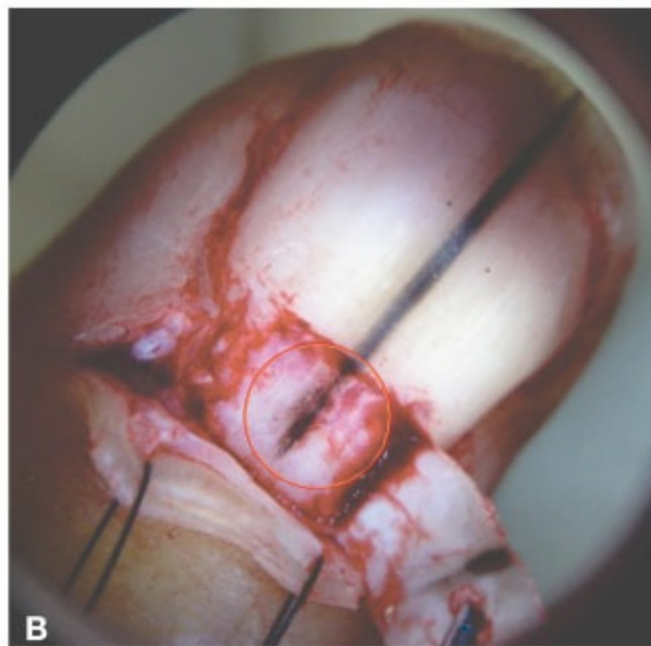


Figura 59.7 Melanoníquia. A. Clínica. B. Eversão da dobra proximal, reversão lateral da placa ungueal e exposição da matriz ungueal indicando o melhor local para realização da biópsia.

Condições clínicas associadas à melanoníquia: melanoníquia racial, trauma, nevo juncional, melanoma, onicomucose, infecções bacterianas, líquen plano, hematomas, medicamentos, síndrome de Laugier-Hunziker (Capítulo 12).

**Microníquia:** unhas pequenas. Variante da normalidade, onicodisplasia congênita do indicador.

**Onicectomia:** extirpação parcial ou completa da unha. Ablação.

**Onicoatrofia:** diminuição de tamanho, da espessura e da textura das unhas. Doença vascular, epidermólise bolhosa, líquen plano e hanseníase.

**Onicobacteriose:** comprometimento do aparelho ungueal por bactérias.

**Onicoclasia (oniclasia, onicoclase):** ruptura das unhas. Causada por tumorações e traumatismos.

**Onicocriptose:** espessamento com aumento da curvatura, levando a unhas encravadas. Frequente

no hálux.

**Onicodinia (onicalgia):** dor na unha. Traumatismo, inflamação, tumores e alterações vasculares (tumor glômico).

**Onicodistrofia:** termo genérico para indicar alteração morfológica da unha.

**Onicofagia:** hábito de roer as unhas e engolir fragmentos da lâmina. Termo utilizado de modo equivocado como sinônimo de braquioníquia.

**Onicofimia (onicofima):** espessamento e intumescimento com hipertrofia da unha.

**Onicofose:** neoformação córnea subungueal.

**Onicogrifose (onicogripose):** formato de garra ou gancho; consequente à insuficiência vascular periférica e em genodermatoses.

**Onico-heterotopia:** unha de localização anormal. Pode ser congênita.

**Onicoide:** forma semelhante a unha.

**Onicólise:** descolamento da lâmina ungueal de seu leito a partir da borda livre. São causas: micoses, bactérias, psoríase, fototoxicidade (tetraciclina, doxiciclina e cloranfenicol), hipertireoidismo, fármacos (5-fluorouracila, hipoclorito de sódio e anticoncepcionais), anemia ferropriva, regimes de emagrecimento, porfiria, alergia de contato a esmalte de unha, deficiência circulatória, fatores traumáticos, fatores ocupacionais. Onicólise distal em forma de V é característica da doença de Darier (Figura 59.8).



Figura 59.8 Onicólise por trauma simulando onicomicose.

**Onicologia:** estudo das unhas.

**Onicoma:** tumor da unha ou da matriz.

**Onicomadese (“defluvium” ungueal):** descolamento completo da unha a partir da matriz. Psoríase.

**Onicomalacia:** unha amolecida. Pode ocorrer nas doenças de tireoide.

**Onicomictose:** fungos localizados nas margens das unhas.

**Onicomiose:** infecção ungueal por fungos.

**Onicopatía, onicose ou oniconose:** qualquer enfermidade ou deformidade da unha.

**Onicoptose:** queda ou perda da unha. Pode ocorrer em casos de psoríase, líquen plano, traumatismos, tumores, genodermatoses.

**Onicorrexe:** fissuras longitudinais espontâneas da lâmina ungueal. Comuns em idosos e na desnutrição proteico-calórica.

**Onicosquizia (onicósquise):** a borda livre da unha apresenta-se fragmentada em duas ou três lâminas superpostas. Ocorre pelo uso de esmaltes, retinoides e no líquen plano.

**Onicotilomania:** hábito de arrancar ou compulsão de traumatizar as unhas.

**Onicotomia:** incisão na unha.

**Onicotrofia:** estado trófico das unhas.

**Oníquia, onixite ou oniquite:** inflamação do aparelho ungueal.

**Onyx, onychos (em grego):** unha.

**Panarício (paroníquia aguda, panariz, unheiro):** inflamação aguda, extremamente dolorosa, geralmente de um dedo, especialmente da última falange. O processo pode iniciar-se pelos sulcos laterais da unha, com a penetração de bactérias, fungos e herpes-vírus (ver *Paroníquia*, adiante, e Capítulo 42, assunto *panarício herpético*, no item *Herpes simples*).

**Paquioníquia (paquionixe, escleroníquia, onicauxe, onicosclerose):** aumento da espessura da lâmina ungueal desde a matriz até a extremidade livre; ocorre em casos de paquioníquia congênita, genodermatoses, doença de Darier, psoríase e pitiríase rubra pilar.

**Paroníquia (perionixe, perionixite):** inflamação das partes moles periungueais (perioníquio). Pode ser aguda ou crônica; a *aguda* ocorre após traumatismo de natureza variada, infecção, em geral por *S. aureus*, causa inflamação aguda da pele da dobra proximal ou lateral da unha ou da polpa digital e leva à formação de coleção purulenta. Inúmeras doenças inflamatórias podem cursar com paroníquia (eczemas, psoríase, líquen plano, pênfigos etc.). A *paroníquia crônica* é mais comum nos 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> quirodáctilos da mão dominante de pessoas que permanecem com as mãos muito imersas. Traumatismo mecânico ou químico lesa a cutícula, o que facilita a penetração de agentes irritantes ou alergênicos e leva a uma inflamação local com conseqüente invasão ocasional de agentes infecciosos como *Candida* sp. e bactérias. Alterações na superfície da lâmina ungueal podem ocorrer secundariamente. É considerada dermatose ocupacional por ser frequentemente encontrada em domésticas, enfermeiras, garçons, pescadores, mecânicos e outros profissionais que imergem frequentemente as mãos na água e lidam com irritantes (item *Cirurgia da paroníquia*, adiante).

**Perioníquio:** tecido que circunda a unha.

**Platoníquia:** unha plana.

**Polioníquia:** presença de mais de uma unha em um mesmo dígito.

**Pterígio ungueal (forma de asa):** é a destruição focal da matriz com perda da unha na área correspondente e cicatriz unindo a dobra ungueal proximal ao leito. É característico do líquen plano, da isquemia periférica e também de casos de onicotilomania, penfigoide cicatricial, queimadura e disceratose congênita (Figura 59.9).



Figura 59.9 Pterígio.

**Pterígio ventral (pterígio inverso):** extensão distal do hiponíquio que se adere à superfície ventral da lâmina, dificultando o crescimento. Pode ser congênito, familiar, idiopático, ocorrer na neuropatia periférica, na esclerose sistêmica progressiva, no fenômeno de Raynaud e no traumatismo.

**Síndrome da unha amarela:** caracteriza-se por unhas amarelas, linfedema e envolvimento do trato respiratório (derrame pleural, sinusite, bronquite e infecção respiratória crônica). O desenvolvimento de todas as manifestações pode demorar meses ou anos. As unhas tornam-se espessas e a curvatura aumenta. Essa síndrome pode ocorrer também nos pacientes com tireoidite, artrite reumatoide, síndrome nefrótica, deficiência imunológica, tuberculose, asma, derrame pleural, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipoalbuminemia e diabetes. As unhas passam a crescer lentamente, adquirem coloração amarelada, a lúnula e a cutícula desaparecem e surge paroníquia com grau variável de onicolise.

**Síndrome da unha azul:** lúnula de cor azul. Argiria, doença de Wilson (degeneração hepatolenticular).

**Síndrome da unha em raquete:** ver item *Alterações ungueais congênitas da infância e do idoso*, adiante.

**Síndrome da unha meio a meio:** ver item *Unha meio a meio*, adiante.

**Síndrome da unha-patela:** ver item *Alterações ungueais congênicas da infância e do idoso*, adiante.

**Síndrome da unha verde:** onicólise e coloração esverdeada da unha. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

**Sulco de Beau:** linhas ou sulcos em disposição transversal por alterações temporárias na matriz. Eritrodermia, sarampo, paroníquia, farmacodermias e estados febris (Figura 59.10).



Figura 59.10 Sulco de Beau.

**Toxiconíquia:** onicose por fármacos ou tóxicos.

**Traquioníquia:** unha opaca, rugosa e sem lúnula (Figura 59.11).



Figura 59.11 Traquioníquia.

**Unha de Terry:** banda ou faixa hiperocrômica proeminente, com a parte proximal da unha brancacenta. Causada por traumatismo no leito vascular, hepatoma e cirrose. Está presente em 82% dos pacientes com cirrose hepática. A unha torna-se de coloração branco-opaca, escondendo ou não a lúnula. Essa coloração encobre a unha a partir do eponíquio, deixando livre apenas uma faixa distal rosada de 1 a 2 mm – a banda onicocórnea. Essa condição envolve todas as unhas. A coloração não muda com o crescimento.

**Unha de usura:** unhas desgastadas e pálidas pelo uso exagerado na coçadura.

**Unha em casco de tartaruga:** ocorre na doença de Fabry.

**Unha frágil (fragilita ungueum):** parte livre da unha frágil e quebradiça. Hipoparatiroidismo e hipotireoidismo.

**Unha hipocrática (unha em bico de papagaio):** exagero da convexidade da unha. Alterações vasculares e algumas genodermatoses.

**Unha meio a meio:** caracteriza-se por duas cores mais ou menos definidas por uma linha transversal, sendo a parte proximal branca como vidro fosco e escondendo a lúnula, e a parte distal caracterizada por uma coloração vermelha, rósea ou marrom, ocupando 20 a 60% da unha dos pés e das mãos. Foi descrita inicialmente nos pacientes com uremia, e 9 a 50% dos pacientes com doença renal crônica mostram essa alteração.

**Unha pinçada (unha em pinça):** ocorre pelo aumento da curvatura transversal da unha, principalmente na porção distal. Causas: hereditária, sapatos apertados, psoríase e uso de betabloqueadores como o practolol (Figura 59.12).



Figura 59.12 Unha em pinça. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)

## ► Onicopatias infecciosas

Infecções são responsáveis por mais de 50% das alterações encontradas no aparelho ungueal. Entre essas, sobressaem as de natureza micótica, por serem, de longe, a etiologia mais frequente.

A onicomicose afeta principalmente unhas dos pés sendo o tipo clínico onicomicose subungueal distal e lateral (OSDL) o mais frequente (Capítulo 44, item *Onicomicoses*).

Os dermatófitos correspondem a cerca de 90% dos agentes causadores das onicopatias infecciosas dos pés; as cândidas, a 5%; e os fungos filamentosos não dermatófitos (FFND), a 4%. Bactérias, em especial a *Pseudomonas aeruginosa* e a levedura *Trichosporon beigelii* (relativamente comum na Coreia), complementam as possibilidades etiológicas, embora haja ainda três casos descritos de onicoprototecose.

A paroníquia e o panarício costumam ter etiologia fúngica, bacteriana e bem mais raramente viral; *Candida* spp. constituem a principal etiologia de paroníquia crônica, sobretudo das unhas das mãos.

## ► Líquen plano ungueal

O líquen plano ungueal (LPU) é uma doença inflamatória capaz de provocar alterações na matriz e no leito ungueal. Evidências sugerem que a doença represente um dano autoimune, mediado por células T, gerado por autoantígenos expressos por queratinócitos basais. Esta onicopatia é frequentemente observada na ausência de acometimento da pele e das mucosas. No entanto, cerca de 25% dos pacientes que têm LPU apresentam lesões cutâneas, e acometimento de uma ou mais unhas pode ocorrer em 10% dos pacientes com líquen plano cutâneo.

As alterações do LPU apresentam-se de acordo com a intensidade da inflamação na unidade ungueal, sendo agressiva na matriz ungueal, com evolução para onicoatrofia e anoníquia (perda completa da unha), revelando pouca resposta à terapia nesses casos. São representadas, principalmente, por sulcos longitudinais (onicorrexis), depressões puntiformes (*pits* ou *pitting*), fragmentação da placa ungueal, estilhas hemorrágicas, melanoníquia longitudinal, onicólise, onicoatrofia, pterígio e anoníquia (Figura 59.13). Pode haver coiloníquia, ceratose subungueal, erosão, traquioníquia em algumas unhas ou acometimento das 20 unhas. O sinal físico característico é o pterígio dorsal (destruição permanente da matriz com a formação de cicatriz na dobra ungueal proximal) que evolui com fibrose, atrofia do leito ungueal e anoníquia. O LPU figura entre as causas da distrofia das 20 unhas na infância (Figuras 59.14 e 59.15). O diagnóstico é clínico e, por vezes, faz-se necessário o exame histopatológico.





Figura 59.13 A. Líquen plano ungueal – clínica. B. Dermatoscopia – hapaloníquia, onicorrexe, fragmentação do dorso da placa ungueal. C. Dermatoscopia – onicorrexe, alteração do direcionamento dos sulcos longitudinais, pterígio, fragmentação do dorso da placa ungueal.



Figura 59.14 Líquen plano ungueal. É uma das causas de distrofia das 20 unhas.



Figura 59.15 Distrofia das 20 unhas.

Outros líquens também capazes de levar ao acometimento ungueal são: líquen estriado, cujo acometimento ungueal é autolimitado e acomete um único dígito, podendo haver remissão espontânea; líquen nítido com acometimento ungueal raro e alterações superficiais como *pits*, onicorrexe e fragilidade ungueal; líquen escleroso e líquen *aureus*, de acometimento ungueal excepcional, com poucos casos descritos na literatura.

O tratamento do LPU depende do tempo de evolução da doença e do tipo de alteração encontrada, sendo o maior objetivo a prevenção de cicatrizes definitivas (Quadro 59.1). O LPU de forma clínica erosiva responde mal a qualquer forma de tratamento. Nos quadros em que predominam melanôníquias, depressões puntiformes e poucas lesões do leito ungueal, utilizam-se os corticoides tópicos de alta potência, sob oclusão à noite, com resultados variáveis. Nos casos em que os sulcos são proeminentes com fragilidade intensa da lâmina (traquioníquia) e com evolução inferior a 6 meses, indica-se corticoterapia sistêmica: 1 mg/kg/dia, 4 a 6 semanas, diminuindo progressivamente a dose a 20 mg/dia durante até 2 meses. A injeção intramuscular de triancinolona 0,5 a 1 mg/kg/mês intramuscular por 6 meses é uma excelente opção, tanto para adulto quanto para a criança, prevenindo a evolução agressiva da doença.

#### Quadro 59.1

#### Tratamento do líquen plano ungueal.

Corticoide	Prednisona Adulto: 1 mg/kg/dia ou 30 a 60 mg/dia VO Criança: 0,05 a 2 mg/kg/dia VO	4 a 6 semanas diminuindo progressivamente a dose até 20 mg/dia VO por 2 meses até 2 semanas após os sintomas terminarem
	Triancinolona intramuscular	80 mg – 1 <sup>+</sup> dose
	0,5 a 1 mg/kg (tratamento de escolha)	60 mg – 30 dias após. Repetir a cada 30 dias por 3 a 6 meses

	Triancinolona 2,5 a 5 mg/mL em infiltrações periungueais	0,5 mL/dígito mensalmente
	Clobetasol oclusivo	1 vez/dia ocluindo com filme plástico (aplicações noturnas – 12 h)
Retinoides	Acitretina 0,5 a 1 mg/kg/dia ou isotretinoína 20 a 60 mg/dia	Meses
Fototerapia	Ultravioleta B de banda estreita ( <i>Narrow band</i> – ultravioleta B)	3 vezes/semana Resposta após 6 semanas

A injeção na matriz ungueal de triancinolona 2,5 a 5 mg/mL (0,5 mL por dígito por vez), com 0,25 mL de lidocaína a 1%, mensalmente, por 6 meses, é uma boa opção, muito embora seja extremamente dolorosa. Na criança, a forma de apresentação com distrofia das 20 unhas tem bom prognóstico. Uma opção de tratamento é o corticoide tópico de alta potência em intervalos de 7 em 7 dias, por 7 dias consecutivos, durante 6 meses. Pode haver involução sem sequelas sem nenhum tratamento. Quando, além da lesão ungueal, existem lesões cutaneomucosas, uma opção é a acitretina em doses baixas, já que doses maiores podem levar a fragilidade ungueal, atrofia e tecido de granulação periungueal. Os casos com pterígio são irreversíveis e a cirurgia com transplante de matriz ungueal pode ser tentada. Ciclosporina e azatioprina têm sido utilizadas com bons resultados.

## ► Psoríase ungueal

A psoríase ungueal manifesta-se clinicamente por depressões puntiformes (*pits* ou *pitting* ungueal), espessamento da lâmina, ceratose subungueal, onicólise distal e “onicólise em ilha”, cromoníquia com aspecto de “mancha de óleo” e “mancha salmão”, *red spots* na matriz (manchas vermelhas), estilhas hemorrágicas, paquioníquia e paroníquia (Figuras 59.16 e 59.17). Menos de 5% dos casos de psoríase ungueal ocorrem em pacientes sem outras lesões cutâneas de psoríase. Por outro lado, o envolvimento das unhas nos quadros de psoríase em atividade pode ocorrer em 10 a 55% dos casos e estar presente em até 90% dos pacientes durante o percurso da vida. Alterações ungueais são vistas em 53 a 86% dos pacientes com artrite psoriática, sendo o acometimento ungueal um sinal físico preditivo de artrite psoriática já estabelecido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia seguindo o critério de CASPAR (*classification criteria for psoriatic arthritis*). O acometimento das unhas é descrito nos portadores de HLA-Cw6, Bw57, Cw2, Cw11 e B27. As depressões puntiformes são o primeiro sinal do acometimento das unhas e ocorrem em praticamente todas as crianças com artropatia psoriásica. A colonização por *Candida* sp., bem como por fungos dermatófitos e bactérias é frequente e deve ser diagnosticada antes do uso de corticoides tópicos sob pena de piora do prognóstico. Na psoríase pustulosa (acrodermatite contínua de Hallopeau), o envolvimento ungueal é típico com o surgimento de pústulas estéreis na região subungueal (leito ou matriz) e consequente onicólise e perda da placa ungueal seguida de um processo inflamatório moderado a intenso, podendo acometer apenas um dígito.



Figura 59.16 Psoríase.



Figura 59.17 Psoríase – além de ceratose, há presença de pitting.

O tratamento da psoríase ungueal é, muitas vezes, desanimador (Quadro 59.2). A fotoquimioterapia, ultravioleta A (UVA) após psoralênico oral ou tópico, tem sido utilizada. Porém, as doses de UVA devem ser 2,5 a 5 vezes maiores que as doses para tratamento da pele glabra, o que pode levar a hemorragias subungueais, foto-onicólise e pigmentação da unha. Retinoides orais muitas vezes mostram resultados pobres, e as altas doses levam à fragilidade e atrofia da unha neoformada; no entanto, a acitretina tem boa indicação no tratamento da acrodermatite contínua de Hallopeau. O tratamento tópico sustenta-se no uso dos corticoides tópicos de alta potência (clobetasol) com ou sem oclusão. Atualmente, o uso combinado de

calcipotriol e betametasona em uma única formulação estável, seguido do uso de calcipotriol com retirada gradual do corticoide local tem demonstrado resultados razoáveis com controle da onicodistrofia psoriásica. Para melhorar a penetração dos corticoides, pode-se utilizar ceratolíticos antes de cada aplicação. Uma nova proposta pode ser o tratamento com a apresentação em esmalte do clobetasol a 8%. Um tratamento alternativo tem sido o uso de uma solução de 5-fluorouracila a 1% em propilenoglicol nas formas com depressões puntiformes e hipertrofia, mas não está indicada nas formas em que predomina a onicólise. O tazaroteno tópico tem sido aplicado com bons resultados, porém a substância não está disponível no Brasil. A injeção de corticoide pode apresentar bons e rápidos resultados, porém com recidivas frequentes e mais graves. Utiliza-se a triancinolona (2,5 mg/mL), injetada na dobra ungueal proximal, quando a lesão afeta a matriz. Na doença do leito, pode-se injetar no hiponíquio. O uso do metotrexato nas formas artropáticas associadas a lesões ungueais mostra algum resultado e não está indicado quando só existe lesão ungueal. Recomendam-se o exame micológico direto e a cultura para fungos nas unhas com psoríase, diante da possibilidade da associação com onicomiose. A orientação de minimizar traumatismos nas unhas é fundamental para prevenir o fenômeno de Köebner.

**Quadro 59.2**

**Tratamento da psoríase ungueal.**

Corticoide	Triancinolona 2,5 a 5% 10 mg/mL em infiltrações periungueais	0,4 mL/dígito mensalmente
	Corticosteroide de alta potência oclusivo	1 vez/dia ocluindo com filme plástico (aplicações noturnas – 12 h)
	Esteróide tópico associado ao peróxido de benzoíla a 5 a 10% ou ao ácido retinoico a 0,1% ou ao ácido salicílico a 3% ou ao calcipotrieno	1 vez/dia
Análogo da vitamina D <sub>3</sub>	Calcipotrieno tópico – calcipotriol	2 vezes/dia
Ciclosporina A (CsA)	Solução de CsA oral a 70% em óleo	0,2 mL da preparação massageando na dobra proximal, 1 vez/dia, durante 12 semanas
Quimioterápicos	5-fluorouracila solução a 1% em propilenoglicol	2 vezes/dia durante 6 meses
	5-fluorouracila solução a 5%	Sob oclusão com filme plástico (aplicações noturnas – 12 h)
	Metotrexato VO ou IM	7,5 mg – dose teste VO 15 a 75 mg IM intervalo de 1 a 2 semanas, ou 10 a 25 mg/semana VO/IM ou 2,5 a 7,5 mg VO 12 h – 3 doses/semana
Retinoides tópicos	Tazaroteno a 0,1% gel	1 vez/dia sob oclusão durante 4 a 12 semanas e sem oclusão durante 24 semanas
Retinoides sistêmicos	Acitretina 0,5 a 1 mg/kg/dia ou isotretinoína 20 a 60 mg/dia	Meses
Fototerapia	Ultravioleta B de banda estreita ( <i>Narrow band</i> – ultravioleta B)	3 vezes/semana Resposta após 6 semanas
Fotoquimioterapia	8-MOP a 1% solução – ultravioleta A 3 mW/cm <sup>3</sup> em	2 a 3 vezes/semana

## ► Unha nas doenças dermatológicas

### ▪ Eczema

O eczema atópico e o de contato são capazes de determinar alterações do aparelho ungueal. O aspecto das unhas simula candidíase ungueal. As alterações são consequentes a uma inflamação periungueal (paroníquia crônica) e a depressões puntiformes, sulcos de Beau e ceratose subungueal. O quadro agudo apresenta eritema e vesiculação do dígito. Um achado que auxilia o diagnóstico da distrofia ungueal consequente ao eczema de contato é o predomínio da afecção nos três primeiros dedos da mão dominante. A história clínica é fundamental para o diagnóstico. O tratamento baseia-se na determinação da causa e em sua remoção, aplicação de emolientes e esteroides tópicos.

### ▪ Verrugas

Verrugas periungueais ou verruga *canthi* são um subtipo de verruga vulgar. Clinicamente, apresentam-se como pápula, única ou múltipla, de superfície ceratósica e pontos enegrecidos (capilares trombosados), localizados mais comumente no hiponíquio e leito ungueal levando a onicólise, ceratose periungueal subungueal e destruição da placa ungueal (Figura 59.18). A disseminação ocorre por autoinoculação. O sucesso terapêutico é limitado e o grande desafio é o alcance do tratamento em função da região subungueal acometida. Os tratamentos disponíveis para verruga periungueal são: ceratolíticos (ácido acetilsalicílico, ureia), ácido retinoico, ácido tricloroacético (ATA), fenol 88%, DNCB 2%, interferon, levamisol, podofilina, podofilotoxina, 5-fluorouracila, laserterapia com CO<sub>2</sub>, terapia fotodinâmica, exérese cirúrgica, eletrocoagulação, ácido nítrico fumegante, sulfato de zinco, cimetidina e psicoterapia. A crioterapia é referida com resposta favorável porém com riscos de cicatrizes definitivas quando há envolvimento da matriz. A cantaridina 1%, associada ou não ao ácido salicílico 30%, é uma boa opção, sendo utilizada no consultório com proteção das áreas perilesionais com vaselina – após 24 h surge uma bolha que deve ser removida e a verruga curetada. O imiquimode é de uso local, 1 vez/dia durante até 12 semanas. A injeção intralesional de bleomicina (1,0 U/mL – pó diluído em solução salina) e vincristina são boas opções. A infiltração acidental na matriz pode levar à distrofia ungueal definitiva. A quimiocirurgia com aplicação de ATA a 80-90%, protegendo-se os tecidos perilesionais com vaselina e após remover a parte ceratótica da verruga, pode ter bons resultados. O curativo deve permanecer por 2 a 3 dias. Após 10 dias da primeira aplicação, deve-se curetar e, se necessário, fazer nova aplicação.

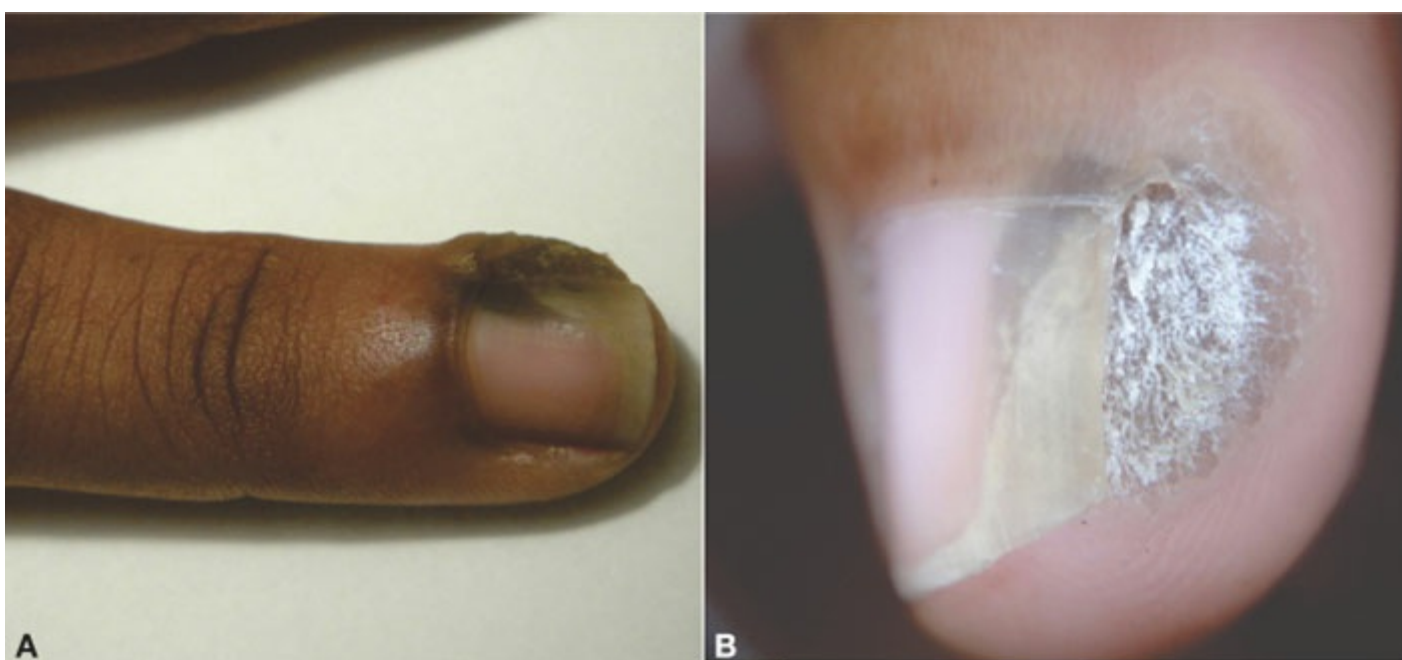


Figura 59.18 Verruga periungueal. A. Clínica. B. Dermatoscopia.

## ▪ Esclerose sistêmica progressiva

As alterações ungueais na esclerodermia ocorrem devido a isquemia tecidual prolongada por alteração do fluxo sanguíneo com conseqüente fibrose da matriz ungueal. As alterações microvasculares da dobra proximal são avaliadas por intermédio da capilaroscopia periungueal (CPU), *fotofinder* ou dermatoscópio. Os sinais iniciais são capilares dilatados associados a hemorragias que evoluem para a fase fibrótica, quando surgem áreas avascularizadas com deleção de vasos e alguns capilares dilatados. Pode haver alterações na forma da unha como o *pseudoclubbing* (aumento da curvatura longitudinal) e desaparecimento do hiponíquio. Podem ocorrer *pittings* ou *pits*, hemorragias em estilhas, cutículas irregulares e hiperkeratósicas com ocasional hemorragia local e pterígio ventral. Na região periungueal podem ser observadas placas eritematosas, petéquias, lesões psoriasiformes e leucodermia. Úlceras ceratósicas dolorosas, com evolução para necrose e gangrena, podem ocorrer em resultado à isquemia.

## ▪ Pênfigos

O acometimento ungueal e periungueal nos pênfigos ocorre no curso da doença. No pênfigo vulgar (PV) o acometimento ungueal relaciona-se com a gravidade da doença, sendo o acometimento das unhas das mãos mais comum que o das unhas dos pés. Hemorragia subungueal, cromoníquia, paroníquia, traquioníquia, *pitting*, sulco de Beau, onicólise e onicomadese são alterações ungueais relatadas na literatura. Inflamação, supuração e edema na região periungueal também podem ocorrer. Já no pênfigo foliáceo (PF), o acometimento ungueal inicia-se com cromoníquia amarelada, onicorrexe e onicólise, podendo evoluir para pterígio subungueal e anoníquia. Também são descritos ceratose subungueal e onicogribose. As unhas podem ser finas e brilhantes, em função de coçaduras permanentes. No pênfigo vegetante são descritas lesões vegetantes e pústulas estéreis na região periungueal e subungueal, onicólise e anoníquia. O

envolvimento da unha nos penfigoides é raro, sendo descrito na literatura como relatos de caso. As alterações ungueais são decorrentes das bolhas na região de dobras ungueais com formação de paroníquia, sulcos transversos (Beau), onicólise, onicomadese e perda da placa ungueal (Figura 59.19).



Figura 59.19 Pênfigo vegetante. Bolhas nas dobras ungueais e onicomadese. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)

## ■ Esclerose tuberosa

Fibroma periungueal, frequentemente múltiplo, conhecido como *tumor de Köenen*, é comum, sendo encontrado em mais de 15% dos pacientes com esclerose tuberosa (Figura 59.20). Localizado nas regiões periungueal ou subungueal, comum nos dedos do pés, apresenta-se como lesões papulosas firmes, lisas, cor da pele ou avermelhadas surgindo da dobra ungueal ou sob o leito ungueal, causando oncodistrofia e dor ocasional (ver Figura 59.25 e Capítulo 71, item *Esclerose tuberosa* | Complexo ET).





Figura 59.20 Fibroma ungueal.

## ▪ Hanseníase

As onicodistrofias em pacientes hansênicos são inespecíficas e podem ser atribuídas a neuropatia periférica bilateral extensa, trauma, infecções, grau mais grave de deformidades, repetidas reações do tipo 2 e efeitos adversos das medicações usadas. Em pacientes virchowianos, as alterações ungueais geralmente ocorrem tardiamente, são bilaterais e simétricas. No entanto, em pacientes com hanseníase tuberculoide, as alterações ungueais costumam ocorrer no início do curso da doença e são normalmente unilaterais e assimétricas. Em função de trauma repetido, precipitado pela neuropatia, podem ocorrer onicólise, hematoma subungueal, aumento da espessura da placa, onicogrifose e acrosteólise (reabsorção óssea da extremidade) com onicoatrofia e anoníquia. A insuficiência vascular decorrente de reação hansênica tipo II grave pode levar a pterígio ungueal, sulcos de Beau e reabsorção das falanges distais. Infecções secundárias por *Pseudomonas aeruginosa* e estafilococos podem ocorrer. Alterações ungueais por efeito adverso da poliquimioterapia (dapsona e clofazimina) são o sulco de Beau, cromoníquia, ceratose subungueal e onicólise. Outras alterações ungueais descritas são a leuconíquia verdadeira ou aparente, unha de Terry e difusão da lúnula ou macrolúnula.

## ▶ Alterações ungueais nas doenças sistêmicas

A alteração ungueal pode ser a primeira manifestação da doença sistêmica ou surgir no curso desta. Importantes alterações secundárias às doenças sistêmicas podem ser observadas no aparelho ungueal, principalmente em cardiopatias e doenças renais, endocrinológicas e metabólicas. Essas alterações podem ser órgão-específicas ou não. O seu reconhecimento é importante para o dermatologista, pois representam parte de um complexo de sinais e sintomas

que pode ser usado para o diagnóstico clínico de uma doença sistêmica (Figura 59.21).



Figura 59.21 Paciente com artrite reumatoide.

Alguns aspectos são importantes para saber se a alteração da unha é consequente a uma doença sistêmica: em geral, várias unhas estão envolvidas; as unhas das mãos são mais frequentemente atingidas; é preciso complementar com o exame de todo o tegumento, buscando manifestações cutâneas de doenças sistêmicas; anamnese detalhada com a cronologia dos eventos e correlação com a alteração ungueal; devem-se confirmar suspeitas clínicas com exames de laboratório pertinentes.

São sinais ungueais mais específicos:

- ▶ **Unhas hipocráticas ou clubbing.** Doença pulmonar (tumores, doença obstrutiva crônica, osteoartropatia hipertrófica pulmonar), cardiopatia congênita, valvulopatia, endocardite bacteriana, cirrose hepática, hepatite, enterite regional, porfiria cutânea tarda e hipertireoidismo.
- ▶ **Lúnula avermelhada.** Insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico e linfogranuloma venéreo.
- ▶ **Lúnula azul-acastanhada.** Doença de Wilson, argiria, antimialáricos, minociclina e infecções por pseudomonas.
- ▶ **Coiloníquia.** Anemia, poliglobulia, fenômeno de Raynaud, isquemia periférica, hemocromatose, desnutrição e síndrome de Plummer-Vinson.
- ▶ **Paroníquia.** Acrodermatite enteropática e diabetes melito.
- ▶ **Leuconíquia hereditária.** Úlcera duodenal e cálculo biliar.
- ▶ **Sulcos longitudinais.** Artrite reumatoide, osteoartrite, hipotireoidismo, má nutrição.
- ▶ **Unha meio a meio.** Insuficiência renal crônica.

▶ **Unha de Terry.** Cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito e senilidade.

São sinais ungueais menos específicos:

▶ **Hemorragia em estilhas.** Cirrose hepática, hepatite, diabetes melito (surge em 10% dos casos), tireotoxicose, hipoparatiroidismo, lúpus eritematoso sistêmico, estenose mitral, endocardite, hipertensão arterial, leucoses e fármacos.

▶ **Sulcos de Beau.** Doenças crônicas agudizadas e epilepsia.

▶ **Onicólise.** Doenças da tireoide, sífilis, anemia, amiloidose, pelagra, bronquiectasia, câncer de pulmão, mieloma múltiplo e porfiria eritropoética.

▶ **Depressões puntiformes.** Sífilis, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, atopia e dermatomiosite.

## ■ Alterações ungueais nas afecções do sistema cardiovascular

Nas cardiopatias congênitas, a cianose e o baqueteamento digital são sinais físicos comuns.

As alterações vasculares periféricas levam a lâminas ungueais finas, quebradiças, com sulcos longitudinais e rachaduras distais. Onicólise, platoníquia e coiloníquia podem estar presentes. Uma leuconíquia aparente que afeta os 3/4 proximais do leito ungueal também é característica. Sulcos de Beau com onicomadese podem ser observados, assim como onicogribose. O vasospasmo grave pode levar ao pterígio ventral ou dorsal. Hiperestesia digital pode ser sinal de isquemia periférica e é uma queixa comum do idoso. Acroesclerose também pode estar presente em consequência de dano circulatório. Na estase venosa crônica podem ocorrer unhas em vidro de relógio podendo ser espessas e o leito ungueal pode estar hiperkeratósico. A onicogribose é frequente, assim como a infecção fúngica.

## ■ Alterações ungueais nas doenças pulmonares

A osteoartropatia pulmonar hipertrófica é uma síndrome que combina baqueteamento digital, derrame articular e neoformação óssea periosteal. Frequentemente, associa-se a neoplasia torácica, primária ou metastática. No câncer de pulmão (primário ou metastático), está presente em até 80% dos casos; nos tumores de pleura, em até 10%; e, em outros tumores intratorácicos, em até 5% das vezes. As doenças inflamatórias do pulmão também podem levar à osteoartropatia, como: empiema, abscessos pulmonares, blastomicose, aspergilose e tuberculose. Ver Capítulo 68, item *Paquidermoperiostose*.

## ■ Alterações ungueais na doença renal

Na insuficiência renal crônica com níveis elevados de creatinina, as unhas tornam-se quebradiças. Na calcifilaxia, pode haver necrose acral. Pacientes submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal apresentam hemorragias em estilhaço, unhas quebradiças, platoníquia e

coiloníquia. Dos pacientes submetidos a diálise crônica, muitos desenvolvem lesões bolhosas de porfiria cutânea tarda e pseudoporfiria nos dedos. Na onicopatía urêmica ou “meio a meio”, a placa ungueal apresenta uma leuconíquia verdadeira (não desaparece a pressão) que ocupa 20 a 60% da placa ungueal em sua porção proximal e, em sua porção distal, apresenta coloração vermelha, rósea ou marrom. A unha urêmica ocorre na doença renal crônica estabilizada em 9 a 50% dos casos. As linhas de Muerke, nas quais há dupla leuconíquia aparente (desaparece à pressão) transversa, são vistas na hipoalbuminemia crônica grave. Ocorrem na síndrome nefrótica e na glomerulonefrite, podendo também surgir nos casos de transplante cardíaco, hepatopatias, má nutrição, acrocianose, trauma.

## ■ Alterações ungueais nas doenças hepáticas

Nas hepatopatias, podem ser encontrados eritema da base da unha, faixas pigmentares múltiplas (hiperbilirrubinemia) e unhas amarelas na icterícia. Nos pacientes cirróticos, as unhas tornam-se quebradiças, quando há aumento de sódio, magnésio e fósforo, com diminuição de enxofre e cloro. A unha de Terry apresenta uma leuconíquia subtotal, branca proximal (2/3) e rósea distal (1/3).

Alterações ungueais são vistas frequentemente nos cirróticos, podendo ser vistas em outras doenças como tirotoxicose, esclerose disseminada, eosinofilia pulmonar, má nutrição.

## ■ Alterações ungueais nos distúrbios endócrinos e nutricionais

No hiperparatireoidismo, até 5% dos pacientes apresentam algum tipo de alteração ungueal, como unhas fracas, onicólise e coiloníquia. Na tireotoxicose, a onicólise é característica e ocorre na borda livre. A unha torna-se ondulada e curvada para cima (unhas de Plummer) e o quadro reverte-se com o tratamento do hipertireoidismo. No hipotireoidismo, a onicólise é ocasional. Unhas polidas, fracas e com sulcos longitudinais podem estar presentes.

Eritema periungueal e telangiectasias podem ser manifestações precoces de diabetes. A capilaroscopia pode revelar veias dilatadas e tortuosas. Bolhas periungueais, espessamento das lâminas, hemorragias periungueais e ulcerações podem estar presentes. Paroníquia crônica e onicólise por *Candida* sp. são frequentemente observadas.

As unhas também se alteram em doenças nutricionais. Na pelagra pode haver leuconíquia transversa; opacificação e onicólise podem ser observadas. Na deficiência de vitamina B<sub>12</sub> (anemia megaloblástica por falta de vitamina B<sub>12</sub> ou deficiência de folato), as unhas podem apresentar hiperpigmentação ou faixas longitudinais reversíveis após a administração da vitamina. Sugere-se que o déficit de vitamina B<sub>12</sub> resulte em uma diminuição da redução intracelular da glutadiona, que normalmente inibe a atividade da tirosinase na melanogênese. As unhas podem tornar-se azuladas e com faixas pigmentares. Na deficiência aguda do zinco, que ocorre em pacientes submetidos a nutrição parenteral, descrevem-se paroníquia e bolhas pruriginosas. Na acrodermatite enteropática, 96% dos pacientes apresentam distrofia canalicular, estrias

longitudinais, sulcos longitudinais e unhas acinzentadas, assim como paroníquia crônica, lesões vesiculosas e psoriasiformes dos dedos. Na deficiência do ferro, as unhas apresentam-se quebradiças, com sulcos longitudinais e com aspecto de colher (coiloníquia). A dosagem do ferro na lâmina ungueal não é diagnóstica. Na deficiência de vitamina C, a alteração característica é a hemorragia subungueal, que pode ser em estilhas (puntiformes) ou verdadeira equimose ou hematoma. Na deficiência de selênio, as unhas tornam-se enfraquecidas.

Nos casos de desnutrição e dietas rigorosas, verificam-se alteração no crescimento, melanoníquias em faixa, além de unhas fracas e com fissuras. Em casos extremos de desnutrição, como no *kwashiorkor*, as 20 unhas podem apresentar-se totalmente distróficas.

## ■ Alterações ungueais nas doenças reumatológicas

Na dermatomiosite, eritema e telangiectasias são as alterações típicas. Hemorragias cuticulares são frequentes e *pittings* são ocasionais. Pode haver ceratose cuticular sem alterações ungueais. Lúnula avermelhada, pterígio dorsal e perda completa das unhas podem ocorrer. Lesões isquêmicas periungueais pode ser um sinal preditivo de malignidade no adulto com dermatomiosite. No lúpus eritematoso sistêmico, pode haver necrose focal do leito, úlceras digitais e gangrena, que representam as manifestações clínicas da vasculite, mas não são diretamente relacionadas com o lúpus. As alterações ungueais no lúpus eritematoso sistêmico, como a queratinização da matriz, leuconíquia *puntata*, onicólise, onicomadese e lúnula avermelhada não são patognomônicas. Hiperkeratose do leito e hemorragias em estilhas ocorrem nos pacientes com anticorpos antifosfolípido pela formação de trombos.

Na esclerodermia, as manifestações ungueais ocorrem predominantemente na forma sistêmica, podendo ocorrer na forma localizada nos casos de morfeia pan-esclerótica. A manifestação mais comum é a síndrome das unhas frágeis com presença de onicorrexe, onicosquizia e hapaloníquia em decorrência de diminuição da circulação periférica. Pode ser observado pterígio inverso ou ventral, onicogribose, onicólise. Em função da intensidade da vasculite, pode haver paroníquia, úlceras periungueais e evolução para atrofia da falange que, com a perda do suporte ósseo, pode ser vista a unha em bico de papagaio e onicoatrofia. O exame complementar de capilaroscopia descreve a microangiopatia da esclerodermia – “padrão esclerodermiforme” – em 90% dos casos. A classificação de Cutolo foi descrita em 2006 e reflete o estágio da doença vascular. Padrão inicial: alguns capilares dilatados ou gigantes, hemorragias capilares, sem evidente perda capilar; padrão ativo: megacapilares, hemorragias, perda capilar moderada, leve desorganização da arquitetura; padrão final ou tardio que significa a forma grave da esclerodermia: perda capilar, extensas áreas desvascularizadas, desorganização do arranjo capilar com capilares espessos e ramificados.

Na gota, os tofos podem ter localização periungueal e causar distorção do aparelho ungueal. A onicogribose tem sido descrita como manifestação comum da hiperuricemia.

## ▪ Alterações ungueais na infecção pelo HIV/AIDS

Na infecção pelo HIV, a onicomicose é considerada um marcador clínico precoce que ocorre com frequência quando a contagem de células CD4<sup>+</sup> aproxima-se de 450 células/m<sup>3</sup>. O *Trichophyton rubrum* tem sido relacionado em vários trabalhos como principal agente causal de onicomicose em HIV-positivos, sendo a onicomicose branca superficial a principal apresentação clínica. O eritema periungueal acompanhado de dor também é frequente. Acredita-se que a patogênese seja por fatores angiogênicos produzidos pelo HIV. Também são vistas onicomicose proximal subungueal pelo *T. rubrum*, onicomicose por *Candida* sp., melanoníquia longitudinal de várias unhas, carcinoma de células escamosas secundário a verrugas periungueais (HPV tipos 16 e 35), cromoníquia amarela com alteração na curvatura. Descrevem-se a pigmentação azulada das unhas e a melanoníquia transversa associada ao uso de zidovudina (AZT).

## ▪ Alterações ungueais na doença psiquiátrica

A onicotilomania é um reflexo de alterações psicológicas ou psiquiátricas. Morder as unhas é um hábito extremamente comum e tem sido associado a sintomas de obsessão, ansiedade e transtornos mentais. O hábito mantido ao longo do tempo leva a alterações na lâmina ungueal, que se torna curta, em geral, com infecção secundária. Podem surgir melanoníquias por estímulo dos melanócitos da matriz. Os termos perionicofagia e perionicomania são utilizados quando, além da lâmina, se associa o hábito de morder e traumatizar os tecidos periungueais. As verrugas periungueais, pterígio e osteomielite são complicações desse hábito.

## ▪ Alterações ungueais em outras doenças

Nos casos de amiloidose sistêmica, as alterações ungueais mimetizam as do líquen plano. Pode haver anoníquia, unhas amarelas, papilomatose subungueal e onicólise.

Na doença enxerto *versus* hospedeiro, as alterações ungueais descritas são estrias longitudinais (mais frequentes), pterígio e onicoatrofia. Há relação entre a alteração ungueal e a duração da doença.

## ▪ Alterações ungueais por fármacos

Vários fármacos podem induzir alterações ungueais. Quimioterápicos podem levar a onicomadese, sulcos de Beau, leuconíquia verdadeira ou aparente, unhas finas e quebradiças, onicólise e melanoníquia. Tetraciclinas, psoralênicos e anti-inflamatórios não hormonais são causadores de onicólise (foto-onicólise). Melanoníquias também podem estar relacionadas com o AZT e com os psoralênicos. Minociclina, antimaláricos e ouro causam cromoníquia. A paroníquia crônica pode ser atribuída aos retinoides orais, indinavir, lamivudina e metotrexato. Alterações isquêmicas podem estar relacionadas com os betabloqueadores e com a bleomicina.

## ▶ Alterações ungueais congênitas da infância e do

## ▪ Paquioníquia congênita

*Paquioníquia congênita* (PC) é uma displasia ectodérmica de herança autossômica dominante caracterizada por espessamento deformante de todas as unhas das mãos e dos pés e hipercurvatura transversa decorrente da ceratose excessiva do leito ungueal. Pode já ser perceptível ao nascimento ou antes da puberdade. A classificação antiga da PC baseava-se no fenótipo dos pacientes, mas com o surgimento do Pachyonicia Congenita Project em 2003, é possível identificar gratuitamente o defeito genético em todos os pacientes com esta doença. Com a criação da base de dados, foi evidenciada uma superposição de casos quando utilizada a classificação antiga, tendo sido sugerida uma nova classificação baseada no genótipo.

▶ **Classificação fenotípica.** PC 1 (Jadassohn-Lewandowsky), PC 2 (Jackson-Lawler), PC 3 (associada à leucoceratose das córneas) e PC 4 (associada a anomalias nos cabelos) (Figura 59.22).

▶ **Classificação genotípica.** Utiliza o defeito encontrado nas citoqueratinas como base para esta nova nomenclatura: PC 6a, PC 6b, PC 16 e PC 17.



Figura 59.22 Paquioníquia congênita tipo 2. (Cortesia da Dra. Ariane Abrego Broce.)

As síndromes mais relatadas na literatura são: PC 1 (Jadassohn-Lewandowsky) e PC 2.

▶ **PC 1 (Jadassohn-Lewandowsky).** Decorrente de mutação nas queratinas K6a e K16 e caracteriza-se também por ceratodermia palmoplantar focal não epidermolítica (60%), leucoceratoses orais, ceratose folicular, hiper-hidrose palmoplantar e bolhas acrais nos meses mais quentes; rouquidão e otalgia podem ocorrer.

► **PC 2.** Nesse caso, as mutações são nas queratinas K6b e K17. A ceratodermia é menos intensa e detenção precoce inclusive natal, assim como a queda, pode ocorrer; aparecimento progressivo a partir da puberdade de cistos pilossebáceos, sobretudo de esteatocistomas múltiplos; menos frequentemente, cistos velus eruptivo e *pili torti* também ocorrem. Tais alterações refletem a presença da K17 em dentes, pelos e unhas.

O tratamento pode ser realizado com emolientes, ceratolíticos e retinoides tópicos. O tratamento sistêmico com retinoides orais tem demonstrado melhora nas lesões ceratósicas. Não há terapia a longo prazo efetiva para o tratamento da PC. O tratamento cirúrgico é o único efetivo para os casos com excisão cirúrgica das unhas, do leito ungueal e da matriz. Atualmente estudos sobre o bloqueio das mutações com correção de genes e RNA de interferência curta encontram-se em investigação.

## ▪ **Mal alinhamento congênito do hálux**

Alteração comum e possivelmente causada por uma anormalidade no ligamento que conecta a matriz do perióstio à falange distal. A placa ungueal é desviada lateralmente, respeitando o eixo longitudinal da falange distal, resultando em dano à matriz ungueal, formação de sulcos de Beau e onicomadese, espessamento da lâmina e hipercurvatura transversal. O acometimento do hálux costuma ser bilateral. O tratamento é cirúrgico.

## ▪ **Anoníquia congênita**

Ausência das unhas nos dedos das mãos e/ou pés pode ocorrer de forma isolada (simples) ou fazer parte de síndromes. A anoníquia não sindrômica têm duas formas de apresentação: a parcial, em que há somente envolvimento dos polegares, uma herança com traço autossômico dominante; e a forma total, em que há envolvimento dos outros dedos, uma herança com traço autossômico recessivo. Quando fazem parte de síndromes, as anoníquias congênicas representam um padrão mais complexo de malformações e são vistas em associação a outros achados. Nestes casos, a formas de apresentação também podem ser total ou parcial. São exemplos de síndromes que cursam com anoníquia: onicodistrofia com braquidactilia tipo B, síndrome da unha-patela, displasias ectodérmicas hipodróicas ou anidróicas, distrofia das 20 unhas, anoníquia com hipoplasia/aplasia das falanges distais.

## ▪ **Síndrome da unha-patela**

A *síndrome da unha-patela* (SUP) é herdada de maneira autossômica dominante e conhecida como onico-osteodisplasia hereditária, doença de Fong, síndrome de Turner-Kiser, síndrome de cotovelo-patela-unha ou síndrome dos cornos ilíacos. Manifesta-se pela tétrede: patela hipoplásica ou ausente; unhas dos polegares distróficas, hipoplásicas ou ausentes; proeminências ilíacas; e anormalidades nos cotovelos, incluindo a cabeça do rádio hipoplásica. A alteração ungueal patognomônica da síndrome é a lúnula triangular, nem sempre presente. Pode haver



também alterações oculares (catarata e heterocromia da íris) e renais, que são a manifestação mais grave da síndrome. As alterações localizam-se no braço longo do cromossomo 9q34, mais especificamente no gene LMX 1B, e em 10% dos casos no mesmo cromossomo que carrega as informações do sistema ABO.

## ▪ **Síndrome das unhas em raquete**

A síndrome das unhas em raquete (SUR) era considerada uma manifestação da sífilis congênita. É uma condição hereditária autossômica dominante, caracterizada por deformidade da falange distal, que é mais larga e mais curta que a normal. É mais comum no sexo feminino (3:1), frequentemente bilateral e mais comum nos polegares. Todos os dedos podem estar envolvidos. Normalmente, as epífises das falanges terminais dos polegares fecham entre 13 e 14 anos nas meninas e mais tardiamente nos meninos. Nos casos da SUR, a linha epifisária oblitera entre 7 e 10 anos de idade. Descrevem-se casos de associação com braquidactilia e tumores malignos.

## ▪ **Displasia ungueal congênita isolada**

Recentemente descrita como uma doença hereditária autossômica dominante com penetrância completa em uma família em que 22 membros estavam afetados. As alterações das unhas estão presentes desde a infância em diferentes graus de intensidade. Sulcos longitudinais e unhas finas predominantemente nos dedos das mãos, lúnulas pouco desenvolvidas, sulcos longitudinais, platoníquia e coiloníquia, hiperplasia de dobra ungueal lateral e fissura da borda livre são as principais alterações.

## ▪ **Unhas ectópicas**

Deformidade rara, com descrição de cerca de 40 casos na literatura. A matriz da unha ectópica é histologicamente similar à matriz das unhas normais. Sua patogênese não é bem esclarecida. Na maioria das vezes, localizam-se na superfície do quinto dedo. Deformidades das falanges podem ou não estar presentes e são verificadas por exames radiológicos. O tratamento é a excisão cirúrgica da unha ectópica.

## ▪ **Traquioníquia**

É uma alteração física da unha comum na infância. Ocorre por alteração da matriz ungueal em produzir uma placa ungueal saudável que se apresenta rugosa, opaca, áspera, sem brilho, de fina espessura e múltiplas depressões puntiformes. Atualmente, classifica-se a traquioníquia em três variedades: traquioníquia idiopática, correspondente à “distrofia das 20 unhas da infância” (DVU) que afeta uniformemente todas as unhas; traquioníquia como manifestação de dermatose (psoríase, líquen plano, dermatite atópica, alopecia areata, atrofia ungueais congênitas ou de surgimento tardio); e traquioníquia secundária à exposição a agente externo (p. ex., químico, como o petróleo) (Figura 59.11).

## ▪ **Onicocriptose da infância**

É frequente no primeiro pododáctilo e ocorre ao nascimento ou durante o primeiro ano de vida. Nos lactentes, é comum a hipertrofia da dobra lateral que impede o crescimento livre da placa. Pode ocorrer desvio congênito da placa ungueal do hálux sem alteração da estrutura óssea subjacente. A causa também pode ser mecânica (corte errado, sapatos inadequados ou forçar a criança a ficar em pé antes do tempo). A onicocriptose tem início pela penetração da porção lateral da placa nas dobras ungueais laterais e/ou anterior, o que resulta em edema, eritema e dor no local. Pode evoluir para exsudação seguida de tecido de granulação, com dor à compressão. O tratamento é conservador, separando-se a unha da dobra lateral com fita elástica ou mecha de algodão. O uso de antibióticos tópicos e orais quando a infecção estender-se além das dobras laterais das unhas é indicado. O tratamento cirúrgico em crianças menores de 2 anos pode levar a uma onicodistrofia permanente e deve ser feito apenas quando métodos conservadores falharem.

## ▪ **Alterações ungueais comuns nos idosos**

A placa ungueal modifica sua composição química, elevando o conteúdo de cálcio e diminuindo o de ferro. A placa, apesar de ficar mais espessa, torna-se frágil, quebradiça e com sulcos mais profundos. A coloração modifica-se e as unhas tornam-se amareladas, acinzentadas ou opacas. A diminuição do ritmo de crescimento ungueal é uma alteração própria da senilidade e mais evidente no sexo feminino. Os fatores que contribuem para uma redução de quase 40% no ritmo normal nessa fase da vida são: danos pelo sol na matriz ungueal, diminuição da circulação, deficiências nutricionais, alterações hormonais, infecções locais ou sistêmicas e o uso de medicações. Progressivamente, há aumento da convexidade transversal, tendendo ao pinçamento das dobras ungueais laterais. O crescimento da unha torna-se doloroso e, no idoso, associado à diminuição da circulação arterial, propicia desde infecções até gangrena. A correção cirúrgica com avulsão parcial ou completa da área de crescimento anormal e tecidos adjacentes pode ser necessária repetidas vezes. A criocirurgia com nitrogênio líquido (tempo de congelamento de 20 a 30 segundos), utilizando-se, no pós-operatório imediato, 600 mg de ácido acetilsalicílico 3 vezes/dia durante 3 dias VO, e um creme de clobetasol 0,05%, 2 vezes/dia, para diminuir o processo inflamatório, mostra-se uma opção para os casos que não apresentam doença vascular periférica. Nos pacientes que apresentam risco, prefere-se o tratamento conservador. O uso de órteses metálicas ou acrílicas torna-se uma boa opção conservadora para a onicocriptose de grau I com alívio da dor em pouco tempo. Outra boa opção é o desbridamento periódico (abrasão mecânica) da lâmina ungueal com um dermabrasor (abrasar a parte medial da lâmina ungueal no sentido longitudinal determinando um sulco, que levará à diminuição da pressão nas dobras laterais).

As unhas frágeis, problema comum entre os idosos, costumam ser secundárias a ciclos repetidos de hidratação e desidratação da unha, ou causadas pelo uso crônico de agentes desidratantes,

como removedores de esmaltes e de cutículas. Podem ser também idiopáticas, sinal de doença dermatológica ou sistêmica. O exame do aparelho ungueal demonstra excesso de cristas longitudinais (onicorrexe), onicosquizia (lâmina em camadas na porção distal), fissuras transversais ou mesmo traquioníquia (Figuras 59.23 e 59.24). As unhas frágeis podem ser consideradas equivalentes à pele seca ou a cabelos com pontas quebradiças. Na maior parte das vezes, trata-se de um problema adquirido. O tratamento básico é a prevenção e proteção das causas de desidratação da lâmina. Deve-se eliminar, se possível, hábitos ou agentes químicos associados. Uma boa opção é emergir os dedos na água por 10 a 20 min, à noite, e, a seguir, aplicar substâncias hidrofílicas como fosfolipídios, ácido hialurônico, alfa-hidroxiácidos (ácido láctico, lactato de amônio a 12%), ureia, óleo mineral e vaselina, podendo-se até ocluir. O paciente deve ser orientado a não usar as unhas como ferramentas e mantê-las curtas, evitando que se quebrem. Os esmaltes podem proteger de traumatismos, mas os removedores exacerbam a fragilidade. Esmaltes contendo formaldeído têm sido usados em alguns casos, porém podem causar dermatite de contato ou onicolise definitiva. O tratamento oral com biotina, 2,5 mg/dia durante vários meses, pode ser utilizado. O princípio de ação é estimular a síntese de moléculas de lipídios que produzem ligação entre os corneócitos da lâmina ungueal. O uso de glicina, selênio e gelatina é questionável.



Figura 59.23 Síndrome das unhas frágeis. A. Clínica. B. Dermatoscopia (onicorrexe). C. Dermatoscopia (oncosquizia).



Figura 59.24 Síndrome das unhas frágeis. Granulação do dorso da unha.

## ► Tumores ungueais

Existe uma variedade de tumores ungueais benignos e malignos. Embora a gravidade dessas condições possam variar, o diagnóstico correto e precoce é de extrema importância para a escolha da melhor opção terapêutica.

### ▪ Tumores ungueais benignos

#### ***Fibromas***

Há uma variedade de tipos de fibromas que podem desenvolver-se na região periungueal ou subungueal. Eles representam entidades variadas ou podem ser variantes de uma mesma patologia. Estes fibromas apresentam-se em uma variedade de tipos clínicos nos quais a histopatologia faz o diagnóstico definitivo de acordo com a localização da origem da proliferação fibroblástica. Dentre os fibromas, cita-se o tumor de Köenen já descrito anteriormente como fibroma digital na esclerose tuberosa (Figuras 59.25 e 59.26). O fibroceratoma ungueal adquirido, de desenvolvimento espontâneo, apresenta-se como nódulos ou lesões filiformes, assintomáticos, que ocorrem principalmente na região periungueal. Podem emergir debaixo da dobra proximal, crescendo sobre o dorso da unha causando depressão longitudinal. O fibroma subungueal filamentososo, também descrito como “rolha córnea” subungueal, cresce com a placa ungueal e emerge sob a borda livre, sendo visível através da placa ungueal como uma lesão longitudinal amarronzada de aproximadamente 1 mm de largura, por vezes contendo estilha hemorrágica. Os fibromas verdadeiros são tumores nodulares de maior dimensão, indolores e de crescimento lento, que se apresentam de forma esférica ou oval, com tecido de consistência firme ou elástica, podendo desenvolver-se em qualquer estrutura epidérmica do aparelho ungueal, móvel ou fixo.



Figura 59.25 Tumor de Köenen.



Figura 59.26 Exérese cirúrgica de fibroma periungueal.

### ***Tumor glômico***

Ver Capítulo 38.

### ***Granuloma piogênico***

Ver Capítulo 38.

## **Cisto mixoide digital**

O *cisto mixoide digital* (CMD) é uma lesão tumoral comum, localizada na falange distal dos dedos, região periungueal, podendo envolver a matriz ou estar em localização subungueal. A superfície da placa ungueal apresenta fendas longitudinais quando a matriz ungueal é envolvida. Incide na faixa etária entre 40 e 70 anos, mais frequente no sexo feminino. Associa-se a alterações degenerativas das articulações distais, nódulos de Heberden, artrose e osteófitos. Do ponto de vista histopatológico, há dois tipos de CMD. O CMD tipo mixomatoso, é análogo a mucinose focal, mostra um grande espaço cístico contendo mucina rodeado por fibras de colágeno sem revestimento epitelial, o que justifica ser um pseudocisto; é resultante de superprodução de ácido hialurônico pelos fibroblastos. Clinicamente, é solitário, pequeno ( $> 15$  mm), redondo, oval ou nodular, de superfície lisa, macio, localizado no dorso dos dedos (mãos  $>$  pé). O CMD tipo gânglion evidencia um pedículo principal desde o espaço articular, e mostra um cisto com revestimento epitelial. Resulta da herniação da bainha do tendão ou de revestimentos articulares e da superprodução de ácido hialurônico de uma articulação interfalangeana distal (IFD) degenerada. Já foi demonstrada na literatura a comunicação entre a articulação IFD e o cisto por meio da injeção de azul de metileno. Exames de imagem (raio X, ultrassonografia e ressonância magnética) auxiliam no diagnóstico. O tratamento pode ser feito com infiltração de corticosteroide dentro do tumor ou optar-se pela exérese da lesão (Capítulo 52, item *Cisto mixoide (mixoma)*, e Figura 52.3).

## **Exostose óssea e osteocondroma**

Tumores ósseos solitários têm semelhanças histológicas, porém história clínica distinta. O *osteocondroma* é assintomático, descoberto acidentalmente e relacionado com trauma. A *exostose óssea* acompanha história de infecções locais, trauma e sintoma de dor local. A principal oncodistrofia associada à exostose óssea é o aumento de curvatura transversal da unha, “unha em pinça”. Predominam em crianças e adultos jovens, sem predileção por sexo. Exames de imagem (radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética) demonstram lesão densa com focos de calcificação e formação de osso trabecular sem reação periosteal, destruição óssea ou comprometimento do osso adjacente. O tratamento é cirúrgico.

## **Onicomatricoma**

Tumor ungueal raro, com forma de digitalizações filiformes provenientes da matriz. A história de trauma é referida como fator predisponente. É o único tumor ungueal no qual a alteração da placa ungueal é ativamente produzida pela lesão. Apresenta a tétrade clínica: faixa longitudinal amarelada ou marrom de espessura variável, estilhas hemorrágicas, estriações longitudinais associadas à curvatura transversal e projeções digitiformes emergentes da matriz ungueal. São descritas variações clínicas de oncodistrofia com superfície verrucosa, oncodistrofia total simulando um carcinoma espinocelular e variação tipo pseudofibroceratoma. O tratamento é

cirúrgico.

## ▪ Tumores ungueais malignos

### ***Carcinoma espinocelular subungueal ou carcinoma de células escamosas do aparelho ungueal***

Trata-se de uma entidade rara no aparelho ungueal. Muitos autores o consideram o câncer mais frequente dessa região. A faixa etária mais comumente acometida é de 50 a 70 anos (média 56,9 anos), sem diferenças significativas entre os sexos. Em 80% dos casos acomete os quirodáctilos, e em 40% dos casos situa-se no polegar. Tem predileção pela mão direita e envolvimento de um único dígito. Quando presente nos pododáctilos, localiza-se no hálux em quase todos os casos. A etiologia permanece desconhecida. Dentre os fatores predisponentes estão trauma de repetição; infecções crônicas; imunossupressão; genodermatoses, exposição ao arsênio, hipoclorito de sódio e alcatrão, exposição à radiação ultravioleta (RUV), e infecção por papilomavírus humano (HPV) 16, 34 e 35 com transmissão genital-digital.

A maioria das lesões apresenta alterações clínicas inespecíficas. São observados lesão verrucosa, eritroníquia, edema, infiltração e erosão resultando em destruição da placa ungueal, acompanhados, muitas vezes, de dor. O diagnóstico é histopatológico. A biopsia deve ser feita com incisão longitudinal estendendo-se até o periósteo. Amostras inadequadas postergam o diagnóstico e favorecem a progressão da neoplasia. O exame de imagem deve sempre ser realizado já que em 20% dos casos há invasão óssea e modifica a conduta cirúrgica, que é a excisão.

### ***Melanoma do aparelho ungueal***

O melanoma do aparelho ungueal (MAU) é uma apresentação relativamente rara do melanoma, sendo considerada uma variante do melanoma lentiginoso acral. Estima-se que sua incidência varie entre 0,7 e 3,5% dentre todos os casos de melanoma. Costuma ser diagnosticado em idosos, entre a 5<sup>a</sup> décadas de vida, não havendo preferência por sexo e sendo uma forma comum em negros e asiáticos. Muitas vezes é diagnosticado erroneamente como nevo juncional, hematoma subungueal ou mesmo onicomiose. Essa realidade leva a um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, na instituição da terapêutica específica, contribuindo para agravar o prognóstico de uma doença que, por si só, já é muito agressiva.

Dor e desconforto são sintomas pouco frequentes e, em geral, são assintomáticos. Quando o tumor tiver origem no leito ungueal, pode determinar deformidade da placa ungueal, porém grande parte dos pacientes nota, casualmente, lesão pigmentada em uma de suas unhas. A maior parte dos tumores localiza-se no primeiro quirodáctilo ou no hálux. A apresentação clínica mais comum, em cerca de 70% dos casos, é uma lesão pigmentada longitudinal marrom ou negra denominada melanoníquia estriada, com pouco tempo de evolução. O MAU pode evoluir para lesão tumoral e, em 25% dos casos, apresenta a forma amelanótica, que se confunde com granuloma piogênico. O

derrame de pigmento melânico nas bordas proximal e lateral da lâmina ungueal ( *sinal de Hutchinson*) é indicativo de doença avançada (Figuras 59.27 a 59.29).



Figura 59.27 Melanoma subungueal biopsiado. Observe o derrame de pigmento (sinal de Hutchinson).



Figura 59.28 Melanoma ungueal com sinal de Hutchinson.





Figura 59.29 Hematoma subungueal. Diagnóstico diferencial importante com melanoma; a história de trauma ou início abrupto possibilita a diferenciação.

Além do diagnóstico em bases clínicas, muitas vezes auxiliado pela dermatoscopia, a análise histopatológica é de fundamental importância para o diagnóstico definitivo e diferencial. Na história clínica, devem ser considerados os seguintes fatores: idade, tempo de início e evolução (mudanças), traumas, trabalho, esportes, medicações, história pessoal ou familiar de melanoma. No exame físico, é importante avaliar o fototipo, o número e a localização da melanoníquia, a largura, a homogenicidade, as bordas laterais, a pigmentação periungueal e a distrofia ungueal. Devem-se avaliar sempre as 20 unhas (superfície, borda livre, periungueal).

Guia clínico do MAU, regra do ABCDEF:

- **a**ge (idade do paciente)
- **b**rown/**b**lack/**b**readth (largura maior que 3 mm)
- **c**hange ou modificação do pigmento
- **d**ígito envolvido
- **e**xtensão do pigmento além da dobra ungueal (sinal de Hutchinson)
- **h**istória familiar de melanoma e nevo displásico.

A dermatoscopia auxilia muito a hipótese diagnóstica, sendo possível observar irregularidade das linhas amarronzadas longitudinais, microssinal de Hutchinson e pigmento na cutícula (sinal visto à dermatoscopia). A dermatoscopia tem maior acurácia sem a presença da placa ungueal e revela o melhor local da biópsia. A histopatologia demonstra proliferação assimétrica de melanócitos atípicos, ninhos irregulares ao longo de todas as camadas do epitélio ungueal, células pagetoides e reação inflamatória associada. Os fatores prognósticos histológicos a serem considerados são contagem mitótica, invasão vascular e, principalmente, o índice de Breslow (50% dos indivíduos com lesão > 4 mm desenvolvem metástases). O linfonodo é o primeiro a

receber a drenagem da cadeia linfonodal acometida pelo tumor. A linfocintigrafia pode ser feita no momento pré-operatório (corante vital azul patente) ou intraoperatório (*gama probe*). O tratamento depende do estadiamento do tumor e a cirurgia é a única opção. Atualmente, o melanoma *in situ* tem a opção de tratamento cirúrgico conservador com a retirada de toda a unidade ungueal sem comprometimento da função da falange distal. O tratamento cirúrgico agressivo considera a amputação. Nos casos de doença mais avançada ou de impossibilidade cirúrgica, devem ser consideradas outras modalidades terapêuticas (ver *Melanoníquia*, anteriormente no item *Glossário*, e Capítulo 51, item *Melanoma*, subitem *Tratamento*).

O estudo do aparelho ungueal tem importância na medicina forense. A análise histológica da lâmina ungueal por *clippings* pode detectar exposição a drogas (heroína), envenenamento (metais pesados) e análise genética (extração do DNA para genotipagem).

## ► **Cirurgia do aparelho ungueal**

A cirurgia do aparelho ungueal em geral é de porte ambulatorial, exigindo conhecimentos básicos de cirurgia, exceto nos casos com correção de deformidade óssea associada, como a “unha em telha”, que exigem técnicas elaboradas e maiores cuidados pelos riscos de sérias complicações.

As principais *indicações* da cirurgia no aparelho ungueal são:

- alívio da dor: nos casos de onicocriptose nos mais diferentes graus
- tratamento das hipertrofias das dobras laterais e anterior consequentes a processos inflamatórios recorrentes
- biopsia: contribuindo com o diagnóstico e tratamento de doenças
- remoção de tumores
- correção de deformidades congênitas ou adquiridas
- estética.

As principais *contraindicações* são doença vascular periférica, diabetes descompensado, discrasias sanguíneas, colagenoses, doença neurológica periférica, próteses de válvulas cardíacas sem profilaxia, uso de fármacos que possam complicar com os anestésicos locais (inibidores da monoaminoxidase, betabloqueadores e fenotiazinas), uso de ácido acetilsalicílico e anticoagulantes (prolongam o sangramento) e o uso de corticoides (favorecem a infecção). As contraindicações relativas são história de alergia a lidocaína ou carbocaína e história de bloqueio cardíaco.

O pré-operatório inclui anamnese e exame físico detalhado do aparelho ungueal, planejamento da técnica cirúrgica a ser utilizada, inclusive com fotografias que auxiliam na comparação dos resultados no pós-operatório tardio, e execução de exames complementares, incluindo coagulograma, caso necessário. Os exames de imagens radiológicas, ultrassonográficas ou de

ressonância magnética dos ossos e partes moles podem ser úteis. A imunização antitetânica deve estar em dia, principalmente, na cirurgia dos hálux. O uso de antibióticos no pré-operatório pode ser útil nos casos de onicocriptose com sinais flogísticos. No dia do procedimento, pode-se indicar o uso de um ansiolítico.

No ato cirúrgico, as medidas de assepsia e antissepsia pré-operatórias incluem limpeza da área a ser operada com sabonete antisséptico, uso de degermante, campo cirúrgico com o isolamento dos dígitos que não irão sofrer intervenção. Se houver necessidade de cortar as unhas, pode-se fazer 10 min de imersão em água com sabão para amolecer a queratina e facilitar o corte.

O material cirúrgico é o básico de cirurgia dermatológica ambulatorial, podendo-se acrescentar goivas para osteotomia, raspas de calo, ruginas para desbastamento ósseo, dermabrasor para onicoabrasão, tentacânula para descolamento da lâmina ungueal, elevador de septo para avulsionar a placa ungueal protegendo a matriz e o fenol a 88% para matricectomia química.

A anestesia é local, podendo-se, em crianças, utilizar a via inalatória. É fundamental que o paciente não sinta dor durante o ato cirúrgico. Os princípios básicos para a seleção do anestésico são: tempo de início da anestesia, duração da anestesia, potência do anestésico, risco de alergia e reações tóxicas. O anestésico mais usado é a lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Uma solução tamponada com 1 mL de bicarbonato de sódio e 10 mL de lidocaína a 2% pode ser utilizada. Aquecer o dedo a 37°C reduz a dor no momento da injeção do anestésico. Os riscos de alergia com a lidocaína são muito pequenos. A carbocaína, que tem efeito vasodilatador, também tem sido usada. A bupivacaína tem ação mais duradoura que a lidocaína e é mais potente, tornando-se outra opção. A epinefrina não deve ser usada nas cirurgias do aparelho ungueal pelo risco de necrose.

Os principais *bloqueios anestésicos* são apresentados a seguir.

▶ **Bloqueio do nervo digital lateral.** Utilizado para anestesia local distal. Provoca efeito imediato. A injeção deve ser iniciada 2 a 3 mm abaixo do ângulo formado entre a dobra ungueal proximal e a lateral. É utilizado para casos de onicocriptose em que o alívio da dor é imperativo.

▶ **Bloqueio digital central distal.** Utilizado para bloqueio dos dedos das mãos e hálux de crianças. Injeta-se o anestésico acima da dobra ungueal proximal, com a agulha formando um ângulo de 45° com a articulação interfalangiana e o bisel direcionado para a região da matriz ungueal. Esse bloqueio é ideal para biopsias de matriz e do leito ungueal.

▶ **Bloqueio do nervo digital.** Utilizado quando for preciso maior tempo de anestesia. Nas mãos, deve-se injetar na base do dedo-alvo e dirigir a agulha para sua região dorsolateral, bilateralmente. Não se deve injetar volume acima de 5 mL, pois pode interferir na circulação. Nos pés, deve-se injetar na base do hálux do lado fibular. A seguir, de forma tangencial, sobre a falange, embaixo do tendão extensor. Depois, bloqueia-se o lado tibial e, finalmente, o nervo plantar pela expansão do anestésico em circunferência pelo dedo.

▶ **Bloqueio metacarpiano.** Usado para anestesia de dedos adjacentes. Injeta-se no dorso da

mão, 2 a 3 cm abaixo da inserção dos dedos com agulha de 30 a 2 mL de anestésico local ao nível do nervo digital que corta o ligamento intermetacarpiano transverso. Deve-se reinserir a agulha do lado oposto e bloquear o outro nervo digital. Demora 10 a 15 min para o efeito anestésico.

Independentemente do bloqueio anestésico utilizado, o ato cirúrgico deve estar associado ao uso de garrote no dedo com um dreno de Penrose enrolado na base da falange proximal e fixado com uma pinça hemostática ou com um garrote feito com um dedo de luva enrolado. O torniquete pode permanecer por até, no máximo, 15 min.

As técnicas empregadas para biopsia da unha são apresentadas a seguir.

► **Biopsia por punch.** Utiliza-se, em geral, um *punch* de 4 mm para remoção da placa ungueal e um *punch* de 3 mm para remoção do leito ou matriz. O bloqueio dorsal medial é uma boa opção. Está indicada nos processos que envolvem o leito e a lâmina ungueais, não sendo uma boa opção para biopsia de matriz. Após o bloqueio são feitos movimentos rotatórios com o *punch* a partir da placa ungueal, ultrapassando o leito e chegando até o periósteo. O material deve ser fixado em formalina. Pela diferença de consistência entre a pele e a placa queratinizada, pode-se deixar o fragmento por algumas horas em ATA 10% antes de fixar.

► **Biopsia por bisturi.** As biopsias longitudinais devem ser feitas para casos de tumores ou lesões melanocíticas como procedimento cirúrgico definitivo (biopsia excisional). Em lesões de leito, é realizada de forma longitudinal; em lesões de matriz, de forma transversa. Em casos de melanoníquia longitudinal a técnica consiste na feitura de duas incisões paralelas longitudinais à falange distal, separadas cerca de 3 mm uma da outra e atingindo até o periósteo. Devem ser removidos todos os elementos da unidade ungueal: hiponíquio, leito ungueal, placa ungueal, dobra proximal e matriz ungueal. A ferida cirúrgica deve ser suturada com fio 5.0. Geralmente deixa seqüela, e o paciente deve ser previamente avisado.

## ■ **Onicocriptose (unha encravada)**

A onicocriptose, sinônimo de unha encravada, unha encarnada (*unguis incarnatus*) ou *ingrowing nail*, é uma condição comum, dolorosa, recidivante, que ocorre principalmente nos hálux e tem etiologia multifatorial. É mais comum em adolescentes e adultos (10 a 30 anos). É uma condição que afeta principalmente o sexo masculino, em uma relação de 2 a 3:1. É uma das principais causas de incapacidade temporária para o trabalho. Ocorre quando a placa ungueal traumatiza o tecido periungueal, causando dor, inflamação, infecção e/ou granuloma piogênico (Figuras 59.30 e 59.31). Na forma mais frequente de unha encravada (hipertrofia da borda lateral), o encravamento deve-se à invasão do tecido dérmico (bordas ungueais) pela placa ungueal. Isso ocorre como resultado principalmente do corte errado da borda livre em formato de V. Uma “espícula lacerante” da margem lateral da placa em formato de degrau é empurrada para a frente, com o crescimento contínuo da placa, dentro dos tecidos moles periungueais, atuando como um corpo estranho e produzindo irritação e inflamação, com dor pela perfuração do epitélio da borda lateral

da unha. O sulco lateral pode ser preenchido lentamente por um tecido de granulação (“carne esponjosa”) que estende-se abaixo da placa e envolve parte do leito ungueal. Isso, junto com o intumescimento lateral da borda, pode recobrir a placa ungueal e promover a infecção com pus.



Figura 59.30 Onicocriptose com tecido de granulação.



Figura 59.31 Onicocriptose. (Cortesia da Dra. Andrea Petrosemolo.)

Os principais fatores que determinam essa condição são: hereditariedade, constituição física, desproporção entre a largura da placa ungueal e o leito, além de aumento da curvatura da placa. Fatores adicionais agravantes podem ser o desvio medial do hálux, afinamento da placa, espessamento dos tecidos periungueais, sudorese, corte convexo da unha, sapatos altos e de “bico fino”.

Diversas são as classificações de acordo com a etiologia, clínica e faixa etária. Segundo Baran, a onicocriptose pode ser classificada em cinco tipos, de acordo com sua etiologia:

- onicocriptose subcutânea juvenil
- unha em pinça
- hipertrofia da borda lateral
- hipertrofia da borda anterior
- onicocriptose da infância.

Dentre estas, a onicocriptose subcutânea juvenil é a mais incidente e diferentes classificações clínicas são descritas.

Heifetz caracteriza os três estágios clínicos da unha encravada:

- grau I: unha normal que, em consequência de um corte inadequado, resulta em uma espícula lacerante na borda lateral ungueal com eritema, edema e dor local
- grau II: aumento dos sintomas com exsudato e inflamação local
- grau III: aumento dos sintomas, com tecido de granulação e/ou hipertrofia da borda lateral da unha (Figura 59.32).



Figura 59.32 Onicocriptose subcutânea. A. Onicocriptose grau II. B. Onicocriptose grau III.

Se não há infecção, curativos com corticoide podem controlar a condição, porém, se grandes massas de tecido recobrem a unha, é necessário curetagem ou intervenção cirúrgica maior.

### **Tratamento cirúrgico**

Várias técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas para correção dos diversos tipos de onicocriptose. O sucesso depende muito mais do domínio da técnica utilizada do que da sofisticação de recursos. Se for mantida a desproporção entre a placa ungueal e os tecidos periungueais hipertrofiados, há tendência de recorrência.

A técnica cirúrgica básica para a onicocriptose é a *técnica de Winograd*, que consiste em assepsia, anestesia sem utilização de vasoconstritor e colocação de um torniquete. A seguir, realizam-se laminectomia e matricectomia lateral parcial. Ocorre exposição de toda a área de hipertrofia de partes moles e de tecido de granulação. Faz-se a incisão em fuso englobando a dobra ungueal lateral (com ou sem fibrose), leito ungueal e o tecido de granulação. O fuso deve iniciar-se a cerca de 4 mm da cutícula, no ângulo formado entre a dobra proximal e a lateral correspondente. Curetagem local deve ser feita a fim de retirar todo o tecido de granulação restante. Após hemostasia, deve-se suturar com pontos simples separados com fio mononáilon 4.0, envolver com algodão e cobrir com um dedo de luva, retirando-se o garrote. Há variações descritas na literatura na técnica de finalização de sutura como o “ponto em alfa” cujo objetivo é a retificação da borda lateral a fim de evitar recidivas. Após cerca de meia hora, retira-se o dedo de luva, faz-se revisão da hemostasia, envolve-se com algodão, gaze e Micropore®.

A cirurgia da unha em telha (aumento da curvatura normal da placa) exige recursos mais sofisticados e maiores cuidados. O procedimento exige a avulsão cuidadosa da placa ungueal e o descolamento de todo o leito ungueal do periósteo. A falange distal exposta deve ser aplainada e lixada com uma rugina e possíveis osteófitos devem ser removidos por uma goiva. A seguir, remove-se parte da dobra ungueal distal, inclusive o hiponíquio, e recoloca-se o leito como um retalho por avançamento.

Um tratamento alternativo da onicocriptose com tecido de granulação pode ser efetuado com matricectomia lateral parcial com uso de *laser* de CO<sub>2</sub>. Mais recentemente foram descritas técnicas de avulsão parcial da placa ungueal com matricectomia por eletrocoagulação e criocirurgia. Outras técnicas têm por objetivo a retirada da dobra lateral sem remoção da matriz ou placa ungueal.

A cirurgia da hipertrofia de borda lateral e anterior é realizada com a técnica do “super U” que tem como objetivo a retirada completa da fibrose das dobras por meio de incisão em forma de “U” no tecido mole paralelo às dobras laterais e anterior.

As principais complicações gerais da cirurgia do aparelho ungueal estão resumidas no Quadro 59.3 e incluem alergia aos anestésicos locais, infecção, hematoma, deformação permanente da unha, dor persistente e tecido de granulação.

<b>Quadro 59.3</b>	
Complicações da cirurgia do aparelho ungueal.	
<b>Complicação</b>	<b>Causa</b>
1. Distrofia simpática reflexa	Lesão traumática do nervo por anestesia ou instrumental
2. Cisto epidérmico de inclusão	Sutura inadequada ou invaginação de pedaço da epiderme no subcutâneo
3. Tecido de granulação	Técnica cirúrgica inadequada/permanência de corpo estranho/pontos traumáticos/desalinhamento das bordas da ferida
4. Desalinhamento da	Biopsia da matriz/matricectomia inadequada

lâmina	
5. Onicólise	Biopsia do leito/cicatriz no leito
6. Pterígio	Biopsia da matriz/lesão definitiva da matriz
7. Hematoma	Hemostasia inadequada
8. Cicatriz hipertrófica e onicólise	Dano térmico/químico da matriz/sutura inadequada
9. Hiperestesia	Lesão do nervo/criciirurgia
10. Artrite/sinovite/tendinite	Infecção
11. Necrose	Lesão vascular/anestesia com vasoconstritor

A despeito da técnica empregada, as recorrências são frequentes e o sucesso da cirurgia baseia-se justamente na correção da distorção entre a largura da placa e o leito ungueal estreito.

A avulsão da unha leva a alta recorrência e está completamente contraindicada. Além disso, a polpa do hálux é empurrada dorsalmente durante o apoio do peso, e o sulco distal da unha torna-se obliterado pela dobra ungueal distal. Quando uma nova unha é formada e avança (cresce), começa a encravar, originando a unha encravada distal.

Nos casos recidivantes para correção da onicocriptose, por vezes tem-se que optar pela matricectomia parcial com a fenolização da área de matriz correspondente. Após a retirada da hipertrofia de dobra lateral, do tecido de granulação correspondente e laminectomia parcial, segue-se a fenolização, que é um procedimento definitivo no qual se utiliza fenol a 88% na área do corno ungueal retirado. O mecanismo de ação do fenol ocorre pela coagulação das proteínas da membrana das células, cauterizando-se quimicamente a área e protegendo-se os tecidos das dobras laterais para evitar sua necrose. O fenol apresenta, ao mesmo tempo, ação antibacteriana. Deve ser aplicado na área livre de sangue por 3 min e, a seguir, neutralizado pelo álcool a 70°. O pós-operatório é lento e com características inflamatórias que permanecem até por 3 semanas. A área cruenta deve ser suturada.

## ***Tratamento conservador***

Os procedimentos conservadores estão indicados para casos mais simples, ou para pacientes com doenças que contraindiquem a cirurgia, pois ajudam a prevenir ou minimizar a sintomatologia dolorosa. Dentre eles podem-se citar a *técnica de acolchoamento*, a diminuição da placa ungueal por lixamento medial e as órteses acrílicas (Figura 59.33).

O tratamento conservador apresenta índice de cura elevado, quando bem indicado. Sua maior desvantagem é o tempo despendido, dificultando a adesão ao tratamento, em especial em adultos. Em alguns casos, é possível separar a placa dos tecidos periungueais com um algodão e revestir com colódio. O colódio fixa o algodão no local e viabiliza o banho. A retirada da espícula em um primeiro momento pode aliviar a pressão e a dor. A seguir, um pequeno algodão é introduzido no local de onde se retirou a espícula.





Figura 59.33 Onicocriptose tratada com órtese acrílica.

A técnica de acolchoamento tem por objetivo separar o agente traumatizante (unha ou espícula ungueal) do traumatizado (borda lateral). São descritos na literatura para este fim o uso de algodão, tubo plástico e fio dental.

Uma das primeiras órteses desenvolvidas foi a órtese ungueal metálica, conhecida como *ortoníquia metálica* ou *técnica do grampo*. Consiste em fixar um grampo metálico ajustando-o na curvatura da placa ungueal, exatamente até um ponto escolhido de “ajustamento”, no qual a placa ungueal molda-se ao grampo. Nos meses seguintes, faz-se uma série de ajustes até conseguir-se o aplainamento da lâmina. As desvantagens do método são, principalmente, a dificuldade no uso de calçados e meias, pois o grampo faz relevo na lâmina. O princípio da correção da curvatura da placa é o mesmo dos aparelhos de correção dentária. Os *brackets* com formatos especiais para cada caso e os fios metálicos modernos podem ser úteis. O objetivo do tratamento com as órteses é a estética, a função e a estabilidade. Quando se fala em estética, estipula-se como meta principal uma estratégia mecânica que resulte na melhora da curvatura da unha o mais próximo do normal. Quando se pensa em função, é preciso entender que se trata de um sistema complexo, no qual os ligamentos, os ossos, a placa ungueal e os tecidos periungueais relacionam-se entre si, todos precisando ser modificados. O maior desafio é tornar a correção definitiva, ou seja, a manutenção da correção pós-tratamento, e isso depende diretamente do tempo de tratamento, sendo fundamental um bom tempo de sobretratamento, bem como a eliminação de fatores agravantes e precipitantes.

A órtese acrílica, também chamada de *fibra de memória molecular* (FMM), é uma opção conservadora moderna que é colada na placa ungueal com o objetivo de tracioná-la lentamente, levando ao alívio da dor e à modificação progressiva da sua convexidade. Está indicada nos casos mais simples de onicocriptose. Pode ser aplicada em qualquer paciente, porém sua maior indicação são os idosos e portadores de doenças que contraindiquem intervenção cirúrgica convencional, como diabetes, hipertensão arterial e insuficiência venosa periférica. As órteses são pequenas próteses de acrílico colocadas sobre a superfície da placa ungueal deformada,

fazendo tração lateral, ampliando o leito ungueal. São de fabricação espanhola, já bem conhecidas dos paramédicos que se dedicam à correção de alterações estéticas dos pés e recentemente passaram a ser empregadas pelos dermatologistas. São fibras confeccionadas com várias camadas sintéticas entrelaçadas, as quais conferem uma memória molecular para efeito de correção ungueal. Graças a seu desenho, traciona as bordas laterais da placa ungueal de forma longitudinal e não focal, desencravando a unha. É um método de fácil execução, e incruento. O uso prolongado resulta na correção da curvatura exagerada da placa. As recidivas ocorrem quando o tratamento for suspenso precocemente. Em geral, o tempo de tratamento é superior a 6 meses, podendo ser prolongado.

O material básico constitui-se de um conjunto de órteses acrílicas de diferentes tamanhos, gaze e éter ou álcool, caneta para marcação, lixa de água para a órtese, adesivo, aplicador de aço, lixa elétrica, pinça anatômica e roupa cirúrgica (jaleco, gorro, máscara, óculos, luvas).

O adesivo utilizado é o n-butyl-2-cianoacrilato (Super Bonder®), monômero líquido similar à água em aparência e viscosidade, que, quando exposto a esta ou a alguma proteína, polimeriza rapidamente (em torno de 15 a 60 segundos), produzindo uma reação exotérmica, que constitui o princípio do seu poder adesivo. Estudos com cianoacrilatos marcados radioativamente mostraram que uma pequena quantidade do adesivo é absorvida através da pele e excretada pela urina e pelas fezes por aproximadamente 1 ano, sendo biodegradada sem deixar restos, apenas uma reação fibrótica local. Foi levantada a hipótese de um possível papel carcinogênico dos cianoacrilatos, porém, durante mais de 30 anos de uso, não existe na literatura nenhum caso relatado de carcinogênese em seres humanos. A técnica de aplicação consiste em: antisepsia com álcool iodado; lixar superficialmente a placa ungueal utilizando uma broca elétrica; desengordurar a placa ungueal com éter; marcar o centro da FMM e da placa ungueal; lixar a face inferior da FMM; colocar pouca quantidade do adesivo sobre a espátula e espalhar no centro da placa ungueal; pressionar a FMM no centro da placa ungueal; fixar cada lado da FMM, um de cada vez; pressionar sobre a área colada e, finalmente, polir a FMM com a broca. A aplicação pode ser feita pelo dermatologista ou por técnico treinado para esse fim. O sucesso do tratamento depende da colagem adequada da órtese, de um lado a outro da placa ungueal, no sentido longitudinal, evitando-se a lúnula além da troca periódica da fibra que vai perdendo a memória com o desgaste pelo uso.

O paciente deve retornar a cada 4 semanas, para substituição da fibra e mensuração do grau de curvatura. A avaliação subjetiva do paciente é importante principalmente no que se refere à dor. O sucesso do tratamento depende da indicação adequada a cada caso.

Como complicação do uso das órteses acrílicas podem ocorrer reações alérgicas ao adesivo (cianoacrilato) usado também para colar unhas artificiais. As placas ungueais tornam-se distróficas, finas e quebradiças e pode ocorrer eczema periungueal. A confirmação do quadro pode ser feita por um teste de contato.

## ■ Cirurgia da paroníquia

A paroníquia crônica é caracterizada pelo processo inflamatório das dobras periungueais, com duração maior que 6 semanas. Clinicamente, observa-se hipertrofia das dobras proximal e lateral, ausência de cutícula e onicodistrofia. Esta afecção representa 18% das distrofias ungueais e acomete principalmente mulheres, como donas de casa, cozinheiras e empregadas domésticas. É causada por uma combinação de fatores como dermatite crônica da região periungueal em decorrência da exposição a agentes irritantes como detergentes, do rompimento da cutícula com exposição do eponíquio pelo aumento da umidade local ou por trauma, propiciando a infecção secundária por bactérias e fungos, principalmente as leveduras.

O tratamento cirúrgico da paroníquia crônica é indicado quando não há melhora da fibrose local após tratamentos tópicos ou intralesionais (Figura 59.34). Em 1976, Keyser e Eaton descreveram a técnica de marsupialização do eponíquio, que consiste na remoção da superfície dorsal da dobra ungueal proximal por intermédio de uma excisão oblíqua, mantendo a sua porção ventral, sem a remoção da placa ungueal, com hemostasia compressiva e cicatrização por segunda intenção da área cruenta. Baran e Burean, em 1981, descreveram a técnica da excisão em bloco da dobra ungueal proximal. A técnica cirúrgica para correção da paroníquia crônica deve ser conhecida e dominada pelo dermatologista por se tratar de uma boa opção para o tratamento de uma onicopatia bastante frequente na prática cotidiana. Trata-se de uma técnica relativamente simples, rápida e feita ambulatorialmente. Recentemente foi descrita a técnica de cura cirúrgica instantânea da paroníquia crônica, que propõe a remoção da fibrose da dobra ungueal proximal e lateral, poupando a epiderme. Esta técnica tem a vantagem de diminuir o efeito adverso de retração ungueal, exigindo pouco tempo de recuperação, porém necessita de experiência profissional.



Figura 59.34 A. Paroníquia crônica antes do procedimento cirúrgico. B. Paroníquia crônica após

procedimento cirúrgico.

A paroníquia aguda, sobretudo bacteriana, tem na incisão do abscesso com a consequente saída de pus, uma medida de grande alívio imediato.

## ► Bibliografia

- Baran R, Dawber RPR, Berker DAR, Haneke E, Tosti A. *Baran and Dawber's Diseases of the Nails and their Management*. 3<sup>+</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.
- De Berker D, Wojnarowska F, Sviland L, Westgate GE, Dawber RP, Leigh IM. Keratin expression in the normal nail unit: markers of regional differentiation. *Br J Dermatol*. 2000 Jan;142(1):89-96.
- Egawa K, Kuroki M, Inoue Y, Ono T. Nail bed keratinocytes express an antigen of the carcinoembryonic antigen family. *Br J Dermatol*. 2000 Jul;143(1):79-83.
- Hallman JR, Fang D, Setaluri V, White WL. Microtubule associated protein (MAP-2) expression defines the companion layer of the anagen hair follicle and an analogous zone in the nail unit. *J Cutan Path*. 2002 Oct;29(9):549-56.
- Perrin C, Langbein L, Schweizer J. Expression of hair keratins in the adult nail unit: an immunohistochemical analysis of the onychogenesis in the proximal nail fold, matrix and nail bed. *Br J Dermatol*. 2004 Aug;151(2):362-71.
- Rice RH, Crumrine D, Uchida Y, Gruber R, Elias PM. Structural changes in epidermal scale and appendages as indicators of defective TGM1 activity. *Arch Dermatol Res*. 2005 Sep;297(3):127-33.
- Wu SJ, Tanphaichitr A, Ly M. Recent advances in dermatology. *Clin Podiatr Med Surg*. 2002 Jan;19(1):65-78.
- Zaias N. *In: The Nails in Health and Disease*. 2<sup>+</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1990.

## Onicopatias infecciosas

- Chi CC, Wang SH, Chou MC. The causative pathogens of onychomycosis in Southern Taiwan. *Mycoses*. 2005 Nov;48(6):413-20.
- Maleszka R, Adamski Z, Dworacki G. Evaluation of lymphocytes subpopulations and natural killer cells in peripheral blood of patients treated for dermatophyte onychomycosis. *Mycoses*. 2001 Dec;44(11-12):487-92.
- Romano C, Papini M, Gilhardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: a survey of 46 cases. *Mycoses*. 2005 Nov;48(6):430-7.
- Schechtman RC. Nondermatophytic filamentous fungi infection in South America – reality or misdiagnosis? *Dermatol Clin*. 2008 Apr;26(2):271-83, vii.
- Zaitz C, Godoy AM, Souza VM *et al*. Cutaneous protothecosis: report of the first brazilian case. *Int J Dermatol*. Set 2006;45(9):1071-3.

## Liquen plano ungueal

- Piraccini BM, Saccani E, Starace M, Balestri R, Tosti A. Nail lichen planus: response to treatment and long term follow up. *Eur J Dermatol* 2010;20:489-96.
- Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment and long-term follow up. *Arch Dermatol* 2001;137:1027-32.

## Psoríase ungueal

Sánchez Regaña M, Martín Ezquerro G, Umberto Millet P, Llambí Mateos F. Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: positive experience in 10 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Sep;19(5):573-7.

## Unha nas doenças dermatológicas

Sanli H, Arat M, Oskay T, Gürman G. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: a single-center study from Turkey. *Int J Dermatol*. 2004 Mar;43(3):176-80.

Schlesinger F, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2002 May;146(5):836-9.

## Alterações ungueais nas doenças sistêmicas

Daniel CR 3rd, Sams WM Jr, Scher RK. Nails in systemic diseases. *Dermatol Clin*. 1985 Jul;3(3):465-83.

## Alterações ungueais congênitas da infância e do idoso

Barth HJ, Dawber PR. Diseases of the nails in children. *Pediatr Dermatol*. 1987 Dec;4(4):275-90.

Boneti KK, Mendonça IM, Azulay DR. Leuconíquia verdadeira congênita associada à surdez: síndrome de Bart-Pumphrey? *Med Cutan Iber Lat Am*. 2011 Jul-Ago;39(4):193-6.

Cohen PR, Scher RK. Geriatric nail disorders: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Apr;26(4):521-31.

Covello SP, Smith FJ, Sillevs Smitt JH *et al*. Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. *Br J Dermatol*. 1998 Sep;139(3):475-80.

Feinstein A, Friedman J, Schewach-Millet M. Pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Oct;19(4):705-11.

Ferreira TD, Garani R, Andrade JP, Avelleira JCR, Azulay DR. Síndrome da unha-patela. *Rev Bras Med*. 2010 Fev;67:23-6.

Hamm H, Karl S, Bröcker EB. Isolated Congenital Nail Dysplasia: A New Autosomal Dominant Condition. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1239-43.

Kaspar RL, Leachman SA, McLean WH, Schwartz ME. Toward a treatment for pachyonychia congenita: report on the 7th Annual International Pachyonychia Congenita Consortium Meeting. *J Invest Dermatol*. 2011 May;131(5):1011-4.

McLean WH, Hansen CD, Eliason MJ, Smith FJ. The Phenotypic and Molecular Genetic Features of Pachyonychia Congenita. *J Invest Dermatol*. 2011 May;131(5):1015-7.

Miller SJ. Nutritional deficiency and skin. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Jul;21(1):1-30.

Tosti A, Bardazzi F, Priaccini BM, Fanti PA. Idiopathic trachyonychia (twenty-nail dystrophy): a pathological study of 23 patients. *Br J Dermatol*. 1994 Dec;131(6):866-72.

## Tumores ungueais

Hirata SH, Yamada S, Almeida FA *et al*. Dermoscopy of the nail bed and matrix to assess melanonychia striata. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Nov;53(5):884-6.

Husain S, Scher RK, Silvers DN, Ackerman AB. Melanotic macule of nail unit and its clinicopathologic spectrum. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):664-7.

O'Toole EA, Stephens R, Young MM, Tanner A, Barnes L. Subungual melanoma: a relation to direct injury? *J Am Acad Dermatol*. 1995 Sep;33(3):525-8.

## **Cirurgia do aparelho ungueal**

Silverman RA. Pediatric diseases. *In*: Scher RK, Daniel CJ. *Nails, Therapy, Diagnosis, Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1990.

Wollina U. Acute paronychia: comparative treatment with topical antibiotic alone or in combination with corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jan;15(1):82-4.

## Afecções dos Pelos

*Bruna Duque Estrada, Paula Raso, Maria Fernanda Gavazzoni Dias,  
Leonardo Spagnol Abraham, Ana Coutinho e Celso T. Sodré*

Apesar de não desempenharem fun es vitais no ser humano, os pelos exercem um papel psicológico de extrema importância, haja vista a frequência de queixas relacionadas com seus excessos ou redu es na clínica dermatológica diária, sempre que escapam das normas social, cultural e/ou esteticamente aceitas.

Estima-se que o couro cabeludo tenha cerca de 100.000 a 150.000 fios de cabelo e que o crescimento deles se faça em torno de 10 mm por mês. O ciclo evolutivo dos cabelos ocorre em três fases: (1) anágena (fase de crescimento), na qual h  uma grande atividade mitótica e ceratog nica, que dura de 3 a 5 anos; (2) catágena, em que ocorre a interrup o da atividade mitótica, com regressão da matriz perifolicular, e que dura cerca de 3 semanas; (3) telógena (fase de repouso), que dura de 3 a 6 meses e tem seu término representado pela saída do fio telógeno do couro cabeludo (Capítulo 1).

O diagnóstico das doenças das hastes e do couro cabeludo torna-se cada vez mais apurado. Além do exame clínico e laboratorial prévios, a *tricoscopia* (termo empregado   dermatoscopia do couro cabeludo e das hastes) tornou-se uma ferramenta muito importante na rotina de avalia o desses pacientes, tanto para o diagnóstico, quanto para acompanhamento. Outras ferramentas, como microscopia polarizada, microscopia de varredura, técnicas de fluorescência e de imunofluorescência, testes genéticos e análise química da haste, podem auxiliar em casos específicos.

De maneira muito simples, porém didática, neste capítulo as afec es pilares são classificadas em grupos: *alopecias*, *malforma es dos pelos*, *hipertricrose* e *hirsutismo*.

# ▶ Alopecias

## ■ Classificação

Podem ser difusas ou circunscritas, cicatriciais e não cicatriciais:

- alopecias difusas não cicatriciais: eflúvio telógeno, eflúvio associado a endocrinopatias (hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipopituitarismo, hipoparatiroidismo e diabetes descompensado), doenças metabólicas e nutricionais (desnutrição, deficiência de ferro e zinco, homocistinúria), colagenoses (lúpus eritematoso sistêmico – LES –, dermatomiosite etc.), fármacos (tálio, ácido valproico, antagonistas tireoidianos, anticoagulantes, citostáticos, hipervitaminose A, retinoides, ácido bórico, lítio, betabloqueadores, clofibrato, estatinas etc.), tóxicas, androgenética, congênicas e outras
- alopecias difusas cicatriciais: radiações ionizantes (doses elevadas), queimaduras extensas, medicações quimioterápicas (bussulfano, docetaxel, cisplatina/etoposide) e outras
- alopecias circunscritas não cicatriciais: areata, traumática, sífilis secundária, lúpus discoide e outras colagenoses sistêmicas, herpes-zóster, foliculites, fármacos, tração, desnutrição e outras
- alopecias circunscritas cicatriciais: esclerodermia, lúpus discoide tardio, colagenoses localizadas, quérion, *tinea* por *M. audouinii* e *T. schoenleinii*, foliculite decalvante, penfigoide cicatricial, neoplasias, foliculite dissecante e outras.

## ■ Abordagem diagnóstica das alopecias

### **Exame físico**

O exame físico de um paciente com alopecia é, sem dúvida, a etapa mais importante da abordagem deste paciente. A avaliação dos pelos de todo o couro cabeludo, bem como do corpo deve ser sempre realizada. Cor, brilho, textura e comprimento são dados semióticos importantes. A avaliação das unhas é fundamental, principalmente frente à frequente associação de onicopatias e alopecias inflamatórias.

### **Teste de tração**

É um teste simples para avaliar a atividade e gravidade da queda dos cabelos. Para realização do teste, o paciente deve permanecer 5 dias sem lavar ou pentear os cabelos. Devido à dificuldade de adesão, padronizam-se 24 h sem enxágue em alguns ambulatorios. Com uma pega usando o 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> quírodáctilos, deve-se fazer pequena tração de uma mecha com aproximadamente 60 fios de cabelos. O teste deve ser realizado nas diferentes regiões do couro cabeludo: frontal, centroparietal, parietal direita e esquerda, vértex e occipital. O exame com o dermatoscópio ou microscópio óptico dos fios desprendidos pode ser de útil, uma vez que se considera normal somente o desprendimento de fios telógenos. Geralmente o teste é positivo quando mais de 10% dos fios tracionados desprendem-se, ou mais de 6 fios, em cada tração. Deve-se repetir o exame



com a mesma metodologia a cada visita do paciente, para não haver viés de contagem.

## **Tricograma**

É um método microscópico para avaliação das hastas e do ciclo folicular, quantificando o percentual de folículos nas diferentes fases de crescimento. O cabelo não deve ser lavado por 5 dias para a realização do exame. Utiliza-se uma pinça reta ou porta-agulha para coletar os fios. Em média, 40 a 60 fios devem ser tracionados e analisados no microscópio ou dermatoscópio para estabelecimento dos percentuais. O exame deve ser realizado nas regiões parietal e occipital para efeitos de comparação. Está bem indicado no diagnóstico diferencial e acompanhamento das alopecias difusas não cicatriciais, principalmente eflúvio telógeno agudo e alopecia androgenética (AAG). Considera-se alterado quando mais de 25% dos fios são telógenos.

Tipicamente, o fio telógeno caracteriza-se pelo bulbo globoso com pouca ou nenhuma melanina em seu interior, caracterizando a chamada clava, ou formato de cotonete. A bainha radicular externa forma o saco epitelial que envolve a clava. Os fios catágenos são raramente observados, por isso no tricograma costumam-se incluir os catágenos na contagem dos fios telógenos. O fio anágeno caracteriza-se pelo formato de taca ou em *tip* de golfe, com coloração escura pela alta concentração de melanócitos no seu interior. A bainha radicular interna é visível desde a matriz até sua parte mais distal com a ajuda do pigmento que cora essa bainha (*anagen dye*); a visualização torna-se mais fácil (Figura 60.1).

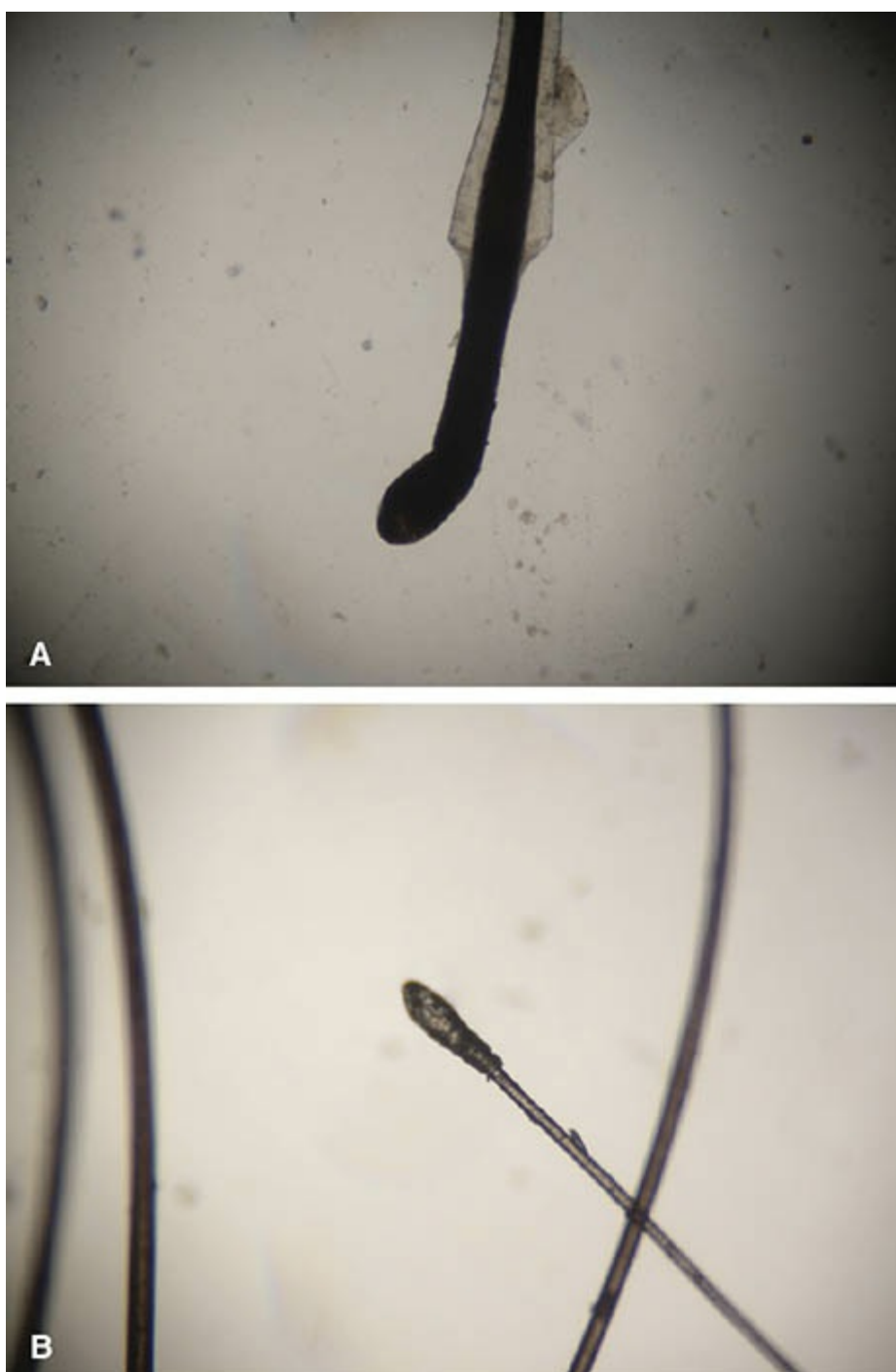


Figura 60.1 Tricograma. A. Fio anágeno com coloração escura em formato de taco ou tip de golfe. B. Fio telógeno em formato de cotonete ou clava.

## ***Tricoscopia***

Ferramenta fácil de utilizar que aumenta acurácia diagnóstica em relação à inspeção clínica e possibilita melhor compreensão das diferentes causas de alopecia, bem como acompanhamento e mecanismos patogênicos (ver Quadros 60.1 e 60.2, adiante).

## ***Histopatologia***

De extrema importância para confirmação diagnóstica das alopecias cicatriciais, é usada em casos complexos de alopecias não cicatriciais, nos quais o exame clínico e a tricoscopia não foram suficientes para o estabelecimento do diagnóstico. Preconiza-se realizar biopsia do couro cabeludo com *punch* 4 mm e enviar o material para corte horizontal (transversal), padrão-ouro

para o diagnóstico da alopecias. Se possível, remover dois fragmentos e enviar um para corte transversal e outro, longitudinal.

## ▪ Alopecias não cicatriciais

### ***Alopecia areata***

#### **Clínica**

A alopecia areata (AA) caracteriza-se mais frequentemente por perda rápida e completa de pelos em uma ou mais áreas do couro cabeludo (envolvido em 90% dos casos) e, ocasionalmente, de outras regiões pilosas (barba, supercílio, púbis etc.). Prurido e tricodinia (hipersensibilidade do couro cabeludo) podem acompanhar o quadro. Clinicamente, placas alopécicas, geralmente circulares, podem ser observadas com pele lisa e desnuda ou com pelos *velus* (Figuras 60.2 e 60.3). Eritema, coloração amarelada, ou leve descamação da área alopécica podem raramente ser observados. Na periferia das placas, pelos aparentemente normais são facilmente destacáveis ao teste da tração. Pelos “em ponto de exclamação” são característicos, com extremidade distal mais espessa que a proximal e podem ser mais bem visualizados por tricoscopia. Afeta igualmente homens e mulheres, sobretudo jovens. Embora, na maioria dos casos, haja repilação espontânea em alguns meses, outras vezes o processo progride com surgimento de novas lesões, que, por confluência, podem atingir todo o couro cabeludo (alopecia total) ou todo o corpo (alopecia universal).



Figura 60.2 Alopecia areata.



Figura 60.3 Alopecia areata. Repilação com canície gerando aspecto bizarro.

Deve-se observar três variantes clínicas menos frequentes: a *ofiásica*, que se inicia na região occipital e avança bilateralmente para as regiões parietais; a *ofiásica inversa* ou “sisaihp” (“*ophiasis*” escrito ao contrário) um tipo muito raro de acometimento da área frontoparietotemporal; e a *difusa*, em que não há formação de placas alopécicas, mas encontram-se pelos em pontos de exclamação entre os cabelos normais. Muitas vezes, quando ocorre repilação, os pelos nascem despigmentados (poliose).

Depressões cupuliformes (*pittings*) são as alterações ungueais mais comumente associadas. Outras anormalidades ungueais podem ser encontradas, como: traquioníquia, linhas de Beau, onicorrexe, coiloníquia, espessamento ou afinamento das unhas, onicomadese, leuconíquia puntata ou transversa e pontos vermelhos na lúnula. As alterações ungueais são encontradas em 7 a 66% dos casos (Capítulo 59). Achados oftalmológicos, como opacidade assintomática do cristalino e mudanças no fundo de olho, ocorrem em 51% e 41% dos pacientes com alopecia areata, respectivamente.

Embora o índice de recorrência seja alto, o prognóstico é variável, tendo como fatores agravantes o início antes da puberdade, atopia, distrofias ungueais, história familiar de alopecia areata, concomitância com outras doenças autoimunes, variante ofiásica e desenvolvimento de alopecia total ou universal (Figura 60.4).



Figura 60.4 Alopecia universal.

### **Etiopatogenia**

Muitos fatores etiológicos estão associados ao desenvolvimento da AA, dentre eles agentes infecciosos, vacinação, fatores hormonais e genéticos, porém a exata causa ainda permanece desconhecida. A teoria mais aceita na literatura é a autoimune. Várias observações suportam esta hipótese, como a presença de células inflamatórias lesionais, autoanticorpo folículo-específico no sangue dos pacientes, a resposta aos tratamentos com imunossupressores e a associação com doenças autoimunes. O infiltrado inflamatório peri e intrabulbar é composto predominantemente por linfócitos T CD4+ e CD8+, o que denota a perda do privilégio imunológico folicular. A inflamação mantém os folículos pilosos em estado anágeno distrófico, forçando-os a passar precocemente à fase telógena ou, em alguns casos crônicos, perpetuam na fase telógena. Alguns trabalhos evidenciam alterações do sistema nervoso periférico no nível da papila dérmica e bulbo, em que quantidades de neuropeptídeos, como a substância P e o peptídeo regulador da calcitonina, moduladores de resposta inflamatória, estariam alteradas. O estresse emocional tem sido responsabilizado como desencadeador em grande proporção de pacientes, apesar de alguns trabalhos serem conflitantes com essa teoria.

A associação de outras doenças com a AA é muito comum. A doença tireoidiana autoimune é a anormalidade mais comumente associada, e acomete entre 8 e 28% dos pacientes com AA.

Entretanto, os anticorpos antitireoidianos parecem não estar correlacionados com a gravidade da doença. O vitiligo associa-se entre 3 e 8% dos casos, comparado a 1% da população americana. A atopia é duas vezes mais comum nos pacientes com a AA. Outras doenças e distúrbios genéticos estão associados à AA como: síndrome de Down, doença de Addison, síndrome poliglandular autoimune autossômica recessiva, anemia perniciosa, psoríase, lúpus, síndrome de Sjögren, dentre outras. Alterações psiquiátricas são descritas na AA, especialmente ansiedade e alteração do humor.

## Tratamento

Poucas terapias para AA foram avaliadas em estudos controlados randomizados. A falta de evidência de métodos terapêuticos gera um desafio para o dermatologista no momento de escolher o melhor tratamento.

A conduta terapêutica deve ser individualizada, considerando-se a faixa etária e a extensão da doença. O tratamento pode ser tópico, intralesional ou sistêmico. Em algumas modalidades, o mecanismo de ação ainda não está bem elucidado.

## Terapia tópica

**Corticosteroides tópicos.** Corticoides de alta a altíssima potência como a betametasona e o clobetasol são usados diariamente, com ou sem oclusão, isoladamente ou associados ao minoxidil. Um estudo com aplicação de propionato de clobetasol a 0,05% sob oclusão em AA total e universal, Tosti *et al.* (1999) mostraram que quase 30% dos pacientes apresentaram repilação completa e 20% tiveram benefício a longo prazo no lado tratado. Foliculite pode ser observado em 10% dos pacientes tratados com creme de clobetasol. Telangiectasia e atrofia raramente são observados. O índice de recidiva vai de 37 a 63% com a suspensão do tratamento e até mesmo com a continuação do mesmo.

**Antralina.** Mecanismo de ação é desconhecido, mas estudos em animais evidenciaram diminuição da expressão de TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  na área tratada. É usada na forma de creme, em concentrações que variam de 0,5 a 1%, como terapia de curto contato diário. O tempo de exposição pode começar com 5 min, aumentando gradualmente 5 a 10 min por semana, até atingir 1 h ou até que apareça uma leve irritação, que é necessária para que a antralina seja efetiva. Se não houver resposta em 3 meses, o tratamento deve ser descontinuado. Reações adversas incluem irritação intensa, foliculite, linfadenopatia regional, manchas na pele, nos cabelos e nas roupas. A área tratada deve ser protegida do sol. É uma boa opção para crianças.

**Minoxidil.** Geralmente utilizado em associação a outras terapias tópicas ou sistêmicas. É utilizado em solução hidroalcoólica a 5%, 2 vezes/dia. Com mecanismo de ação ainda não totalmente comprovado, parece atuar na síntese do DNA folicular, estimulando o crescimento de pelos por meio do prolongamento da fase anágena, promover vasodilatação e aumento da espessura do bulbo capilar, angiogênese e há relatos de algum efeito imunossupressor.

Eventualmente pode ser observada hipertricose a distância que é reversível com a suspensão do medicamento.

**Solução de fenol a 88%.** Imediatamente neutralizada com álcool, em aplicações de 14/14 dias pelo médico.

**Inibidores da calcineurina.** Os imunomoduladores (pimecrolimo e tacrolimo) podem ser utilizados na terapia da alopecia dos supercílios e das sobrancelhas, em outras regiões não oferece bons resultados pois a substância tem alto peso molecular e não consegue atingir o infiltrado inflamatório no bulbo.

**Imunoterapia tópica.** É o tratamento de escolha para os casos crônicos de alopecia areata com mais de 50% do couro cabeludo acometido. O exato mecanismo de ação ainda é desconhecido, porém trabalhos demonstram um efeito imunomodulador que consiste em apoptose de linfócitos perifoliculares, competição antigênica e mudança da relação de linfócitos CD4/CD8 (4:1 nas áreas não tratadas a 1:1 nos pacientes responsivos a difenilciclopropenona – difenciprona, DPCP). As medicações mais utilizadas são o éster dibutílico do ácido esquárico (SADBE), a DPCP e o dinitroclorobenzeno (DNCB), sendo este último não mais utilizado, por ter se mostrado mutagênico em testes de laboratório. No Brasil eventualmente está disponível a difenciprona.

Após 2 semanas da sensibilização com solução a 2% em acetona, inicia-se a terapia semanal com a menor concentração capaz de produzir um eczema leve, testando inicialmente concentrações de 0,01%. Ácido esquárico é uma alternativa para pacientes que desenvolvam reação alérgica incontrolável a DPCP.

Em geral, ocorre repilação 3 meses após o início do tratamento, que deve ser interrompido se não houver resposta em 6 meses. O índice de sucesso varia de 50 a 60%, com recidiva de 62% em 2 anos. Fatores prognósticos negativos incluem extensão da doença, alterações ungueais e duração prolongada da AA antes da terapia. Reações adversas incluem eczemas agudos intensos, linfadenopatia cervical, edema facial e do couro cabeludo, urticária de contato, sintomas gripais, reações tipo eritema multiforme e distúrbios pigmentares.

**Terapia intralesional.** Os corticoides intralesionais são a terapia de primeira escolha para o tratamento de lesões localizadas (até 50% de acometimento do couro cabeludo). O acetonido de triancinolona tende a ser utilizado com intervalo de 4 a 6 semanas. No couro cabeludo, a concentração utilizada é de 5 a 10 mg/mL e na sobrancelha ou face, entre 2,5 a 5 mg/mL diluído em solução salina ou em lidocaína sem vasoconstritor, não devendo exceder 20 mg de triancinolona na dose total, por aplicação. Aplica-se 0,05 a 0,1 mL a cada 1 cm em múltiplas injeções intradérmicas. Efeitos adversos incluem atrofia e telangiectasias no local de aplicação e síndrome de Cushing se altas doses forem usadas repetidamente.

**Terapia sistêmica.** Pode ser realizada principalmente com corticosteroides, metotrexato,



ciclosporina e sulfassalazina.

O uso de corticoides sistêmicos tem indicação limitada pela grande recorrência após sua interrupção, além dos potenciais efeitos colaterais da corticoterapia sistêmica prolongada. Um método alternativo seria o uso da corticoterapia intramuscular (associação de dipropionato/acetato de betametasona e fosfato dissódico de betametasona ou mesmo a triancinolona 40 mg/dose) a cada 4 semanas. Este tipo de terapia parece diminuir os efeitos colaterais dos corticosteroides, porém a recorrência também é alta com interrupção da terapia. Pulsoterapia, utilizando-se prednisona ou prednisolona 1 mg/kg/dia, pode ser utilizada em casos extensos ou de evolução rápida; esta última opção tem apresentado bons resultados.

O método PUVA (psoraleno tópico ou sistêmico, com irradiação de raios UVA local ou geral) não apresentou resposta superior à repilação espontânea em dois estudos retrospectivos.

A ciclosporina, na dose de 6 mg/kg/dia, também tem indicação excepcional, em função de seus efeitos colaterais e da recorrência após interrupção. O seu uso tópico não parece ser eficaz.

A sulfassalazina mostrou-se eficaz em aproximadamente 25% dos pacientes com uma taxa de recorrência maior de 45% e efeitos colaterais maiores que 35%. A dose inicial oral é de 500 mg 2 vezes/dia durante 30 dias, 1 g 2 vezes/dia durante mais 30 dias e depois 1,5 g 2 vezes/dia durante 4 meses. Se não houver resposta, deve ser tentada uma dose de 4 g/dia durante mais 3 meses.

Terapias biológicas, como o etanercepte, adalimumabe e infliximabe não demonstraram eficácia na AA. Alguns relatos mostram, inclusive, piora da AA com o uso de inibidores do TNF- $\alpha$  ou ainda desenvolvimento da AA em pacientes tratados com biológicos para outras enfermidades.

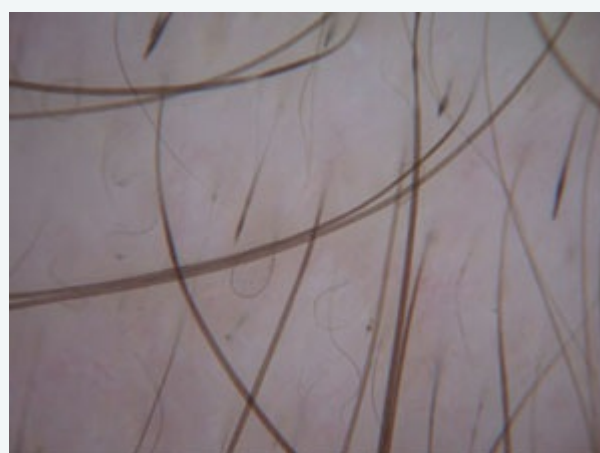
A videodermatoscopia computadorizada em um aumento de 20 a 70 $\times$  tem sido utilizada como auxílio no diagnóstico e prognóstico desses pacientes (ver Quadro 60.1, adiante).

#### Quadro 60.1

Achados dermatoscópicos importantes para diagnóstico e acompanhamento das alopecias não cicatriciais.



Alopecia areata  
Placa de alopecia, pelos *velus* e crescimento periférico



Pelos *velus*, pelos em ponto de exclamação, ponto preto (pelo cadavérico)  
Aumento de 40 $\times$



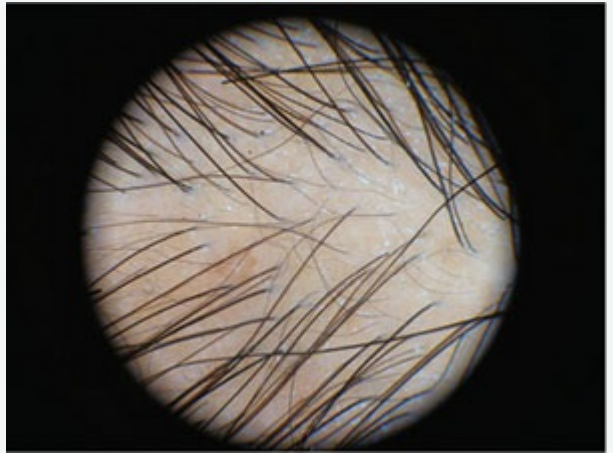
Eflúvio telógeno  
Linha de divisão central sem alargamento evidente



Alta densidade pilar e diversidade de diâmetro das hastes menor que 20%  
Aumento de 20×



Alopecia androgenética masculina  
Recessos frontoparietais, rarefação frontal e do vértice importantes e rarefação parietal posterior moderada



Dermatoscopia da região frontal anterior evidenciando diminuição da densidade folicular e miniaturização importante, com variação do diâmetro das hastes > 20% e diminuição global do diâmetro das hastes  
Nota-se, ainda, que as hastes miniaturizadas são, além de mais finas, mais claras



Pelos fraturados a diferentes alturas do couro cabeludo, associado a sinais de fratura aguda como pelo em "vassoura"  
Pontos pretos representam sinal de fratura no nível do couro cabeludo



Tricotilomania

Placa de rarefação com pelos curtos

Na maioria das vezes, o suporte psicológico pode ser oferecido pelo dermatologista, sendo necessário o apoio de um psicoterapeuta em alguns casos. Pode ser necessário o uso de órtese, temporária ou permanente, ou a aceitação do estado alopécico.

## ***Eflúvio telógeno***

Caracteriza-se por aumento da queda de cabelos, como consequência da reentrada em uma nova fase anágena, de grande número de folículos precipitados antecipadamente em telógeno provocado por estresse físico ou psíquico. A queda de fios telógenos pode subir de 120 a 400 por dia. O diagnóstico pode ser feito pela observação da acentuação dos recessos bitemporais, associado ao teste de tração com mais de 6 fios destacados por tração ou mais de 10% do total de fios tracionados, ou ainda pelo tricograma que apresenta mais de 25% de pelos telógenos. Histologicamente, não existem alterações relevantes, salvo um aumento na contagem de folículos telógenos.

Existem cinco mecanismos descritos para o eflúvio telógeno, apresentados a seguir.

► **Liberação anágena imediata.** Evento agudo que gera conversão prematura do anágeno em telógeno, a queda é observada 2 a 3 meses após (correspondendo à duração da fase telógena). Ocorre após doença consumptiva, doenças tireoidianas, febre alta, dietas radicais para emagrecer (principalmente as hipoproteicas), cirurgias, hemorragias, anemias, deficiência de ferro, zinco ou vitamina D, após infecções, ou em doenças sistêmicas graves. É típico do uso de certos fármacos como heparina, cumarínicos, lítio, estatinas, clofibrato, início ou término de medicamentos contraceptivos orais ou da reposição hormonal, agentes citostáticos, hipervitaminose A e

retinoides, em especial acitretina, colchicina, betabloqueadores e outros.

▶ **Liberção anágena tardia.** Mecanismo do eflúvio pós-parto. Durante a gestação, observa-se prolongamento da fase anágena, e se muitos fios são envolvidos, a conversão para fase telógena será seguida de aumento da queda 2 a 3 meses após o parto.

▶ **Síndrome do anágeno curto.** Encurtamento idiopático da fase anágena, o que pode causar queda persistente em alguns casos.

▶ **Liberção telógena imediata.** Ocorre encurtamento da fase telógena, com consequente expulsão desses fios e conversão para anágena. Observado no início do tratamento com minoxidil.

▶ **Liberção telógena tardia.** Prolongamento e sincronização de muitos fios na fase telógena e queda na transição para a fase anágena. Fenômeno provavelmente responsável pela queda sazonal experimentada por alguns pacientes. Trata-se de evento biológico normal similar ao fenômeno de muda que ocorre em muitos animais.

O eflúvio telógeno é considerado agudo quando a queda persiste por menos de 6 meses. O prognóstico é bom, com recuperação espontânea em 95% dos casos em até 12 meses. Em cerca de 30% dos casos a causa não é elucidada.

O eflúvio telógeno crônico pode ser primário ou secundário. A queda, em geral, persiste por mais de 6 meses, de forma contínua ou em ciclos. A forma primária é considerada idiopática e costuma acometer mulheres de idade entre 30 e 60 anos, de forma insidiosa e de curso flutuante, por diversos anos. Algumas pacientes referem como gatilho o estresse emocional. A diminuição de densidade é seguida de repilação e não há evidência de miniaturização a longo prazo (a não ser que exista o diagnóstico concomitante de alopecia senil ou AAG).

O eflúvio telógeno crônico secundário, em geral, associa-se a doença crônica.

No hipotireoidismo, com frequência pode-se observar perda difusa de cabelos, rarefação de supercílios e redução de pelos axilares, geralmente reversíveis com o controle da afecção. O tricograma mostra uma proporção muito alta de pelos telógenos. No hipertireoidismo também pode haver alopecia difusa, em cerca de 40 a 50% dos casos, geralmente reversível. No hipoparatiroidismo e no pseudo-hipoparatiroidismo, os cabelos podem apresentar-se grossos, esparsos, secos e quebradiços, com áreas de alopecia. A taxa de ferritina inferior a 70 µg/L também pode ser causa de eflúvio telógeno.

## **Eflúvio anágeno**

Ocorre nas quimioterapias antineoplásicas, pois os citostáticos, antimetabólitos e alquilantes agem inibitoriamente sobre a fase anagênica; a queda inicia-se poucas semanas após o início da medicação. O mesmo tipo de alopecia ocorre após intoxicação, acidental ou propositada, com sais de tálio (veneno de rato). Recentemente, a alopecia cicatricial foi descrita após uso de quimioterápicos como bussulfano, docetaxel e o esquema cisplatina/etoposide.

## **Síndrome do anágeno frouxo**

É causada por um distúrbio de ancoragem de pelos anágenos entre a cutícula e a bainha interna, que leva a uma adesão defeituosa desses pelos no folículo. Pode ser familiar (autossômica dominante) ou adquirida. É mais comum em meninas, na infância. O diagnóstico pode ser feito por teste de tração, com observação ao microscópio de pelos anágenos modificados, com corrugamento da cutícula adjacente ao bulbo (“aparência de meia frouxa”) e pelo tricograma, que mostra 90% de pelos anágenos. A maioria dos casos melhora espontaneamente com a idade, porém o uso de minoxidil parece ser a primeira linha de tratamento. Os autores deste capítulo tiveram boa resposta com o uso da biotina em altas doses (10 mg/dia) em dois casos no ambulatório de alopecia do Instituto de Dermatologia Prof. Azulay.

## **Alopecia androgenética**

A alopecia androgenética (AAG) pode afetar de maneira significativa a vida psicossocial do indivíduo com graus variáveis de comprometimento da qualidade geral de vida. Sua prevalência não está totalmente estabelecida, mas sabe-se que o aparecimento da AAG está relacionado com a idade, o sexo e a etnia. Estima-se que aproximadamente 62% dos homens brancos entre 20 e 40 anos de idade apresentem recesso bitemporal e mais de 80% dos homens brancos mostrem sinais de AAG por volta dos 70 anos. É uma condição menos prevalente em negros e asiáticos. A AAG tem início em qualquer idade a partir da puberdade, apresentando dois picos de incidência, um entre a 2<sup>a</sup> e outro entre a 5<sup>a</sup> década de vida.

Como o próprio nome sugere, tem sua fisiopatogenia apoiada na interação entre fatores hormonais e genéticos. Na verdade, o desenvolvimento da AAG depende de vários fatores, incluindo predisposição genética, presença adequada de androgênios, de receptores de androgênio e de coativadores dos receptores de androgênio. Do ponto de vista genético, alguns autores defendem que se trata de um distúrbio de herança autossômica dominante com penetrância variável. Outros apontam para uma herança de natureza poligênica. Embora a herança genética da AAG seja objeto de muitos estudos, os genes envolvidos ainda não foram completamente elucidados. Do ponto de vista hormonal, postula-se que os androgênios promovam, em folículos geneticamente determinados, a transformação de folículos terminais em folículos miniaturizados. O folículo é um tecido-alvo para andrógenos e é também considerado um órgão periférico, capaz de sintetizar quantidades significativas de androgênios, que podem afetar o seu próprio crescimento fisiológico do folículo piloso (couro cabeludo e corpo). Na AAG ocorre redução gradual da duração média da fase anágena em cada ciclo folicular. Esta redução é resultado da ação hormonal da di-hidrotestosterona (DHT) nas células da papila dérmica. A testosterona produzida pode ligar-se diretamente aos receptores intracelulares de androgênios (RA) expressos na papila dérmica e no bulbo capilar, ou pode ser transformada em DHT, que é metabolicamente mais potente e tem afinidade pelo menos cinco vezes maior comparado à testosterona por estes receptores. A testosterona é responsável pela massa muscular, pelo crescimento genitoescrotal,

pela sexualidade e pela modificação da voz e pelos terminais axilares e pubianos. A conversão da testosterona em DHT nos folículos pilosos é predominantemente mediada pela enzima 5 $\alpha$ -redutase do tipo II e é o hormônio responsável pelo crescimento de pelos terminais da área da barba, pela hiperplasia prostática benigna e pelo desenvolvimento dos recessos frontoparietais. A DHT é considerada o androgênio principal requerido para a indução da AAG masculina. Uma vez que a duração da fase anágena é o principal fator na determinação do comprimento do cabelo, o comprimento máximo do novo cabelo anágeno é sempre mais curto do que o seu antecessor. Na AAG, a duração do cabelo telógeno não é alterada, mas o tempo em que o folículo fica vazio, referido como o período de latência, ou fase quenógena, torna-se mais longo. Assim, os folículos capilares tornam-se progressivamente miniaturizados.

São duas as isoenzimas existentes da 5 $\alpha$ -redutase: tipo 1, mais encontrada em glândulas sebáceas e sudoríparas; e tipo 2, mais encontrada nos folículos pilosos. Pessoas geneticamente deficientes dessa enzima são incapazes de desenvolver AAG. Os eunucos, se castrados antes ou na época da puberdade, não desenvolvem AAG; porém, podem fazê-lo com a administração de andrógenos, desde que esteja presente o fator genético. Nos homens, não se observa aumento dos níveis de andrógenos.

### **Alopecia androgênica masculina**

O aspecto clínico da perda de cabelo no homem é uma rarefação de fios em graus variáveis nas regiões frontoparietal, bitemporal e vértice (áreas androgênio-dependentes). Alguns pacientes podem apresentar sintomas locais associados como dor, prurido e alteração da sensibilidade. A alopecia ocorre ao longo dos anos e segue um padrão segundo as classificações propostas por Hamilton-Norwood (Figuras 60.5 e 60.6).

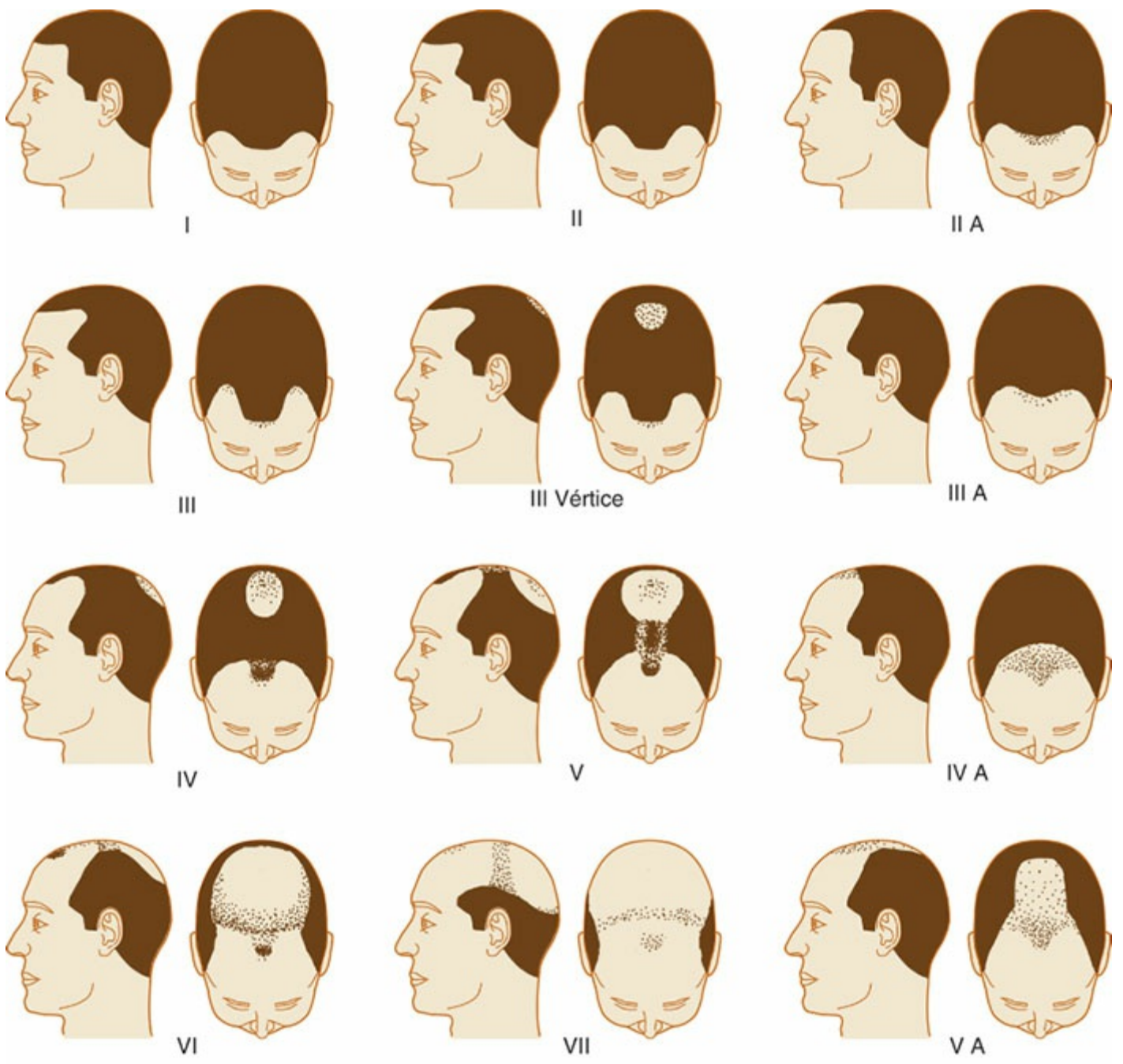


Figura 60.5 Escala de classificação da alopecia androgénica masculina de Hamilton-Norwood.



Figura 60.6 Alopecia androgenética masculina.

### **Alopecia androgenética feminina**

Mais difusa que no padrão masculino, está classificada em três graus segundo a escala de Ludwig (Figura 60.7). Nota-se uma rarefação na região frontoparietal e no vértex, sendo mantida a linha de implantação frontal, possivelmente em decorrência da maior expressão de aromatase nos folículos dessa região (Figura 60.8). Pode ter início desde a puberdade em indivíduos fortemente predispostos geneticamente, até na menopausa, fase em que são comuns alterações do metabolismo androgênico. Em casos de início mais precoce e/ou com outros sinais de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, alterações menstruais), convém realizar investigação endocrinológica, visando, especialmente, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e outras síndromes virilizantes, como a hiperplasia suprarrenal congênita relação. Os exames complementares mais úteis incluem a relação LH/FSH, níveis de testosterona total e livre, de androstenediona, 17-hidroxiprogesterona e sulfato de di-hidroepiandrosterona (S-DHEA). É importante ressaltar, no entanto, que a maioria dos casos de AAG na mulher tem avaliação hormonal normal e que esta deve ser reservada aos casos em que um estado hiperandrogênico é fortemente suspeitado por outros sintomas e sinais clínicos. Associadas à alopecia, ocorrem, com



certa frequência, seborreia e hiperidrose (muitos autores usam inadequadamente a designação alopecia seborreica).



Figura 60.7 Escala de classificação da alopecia androgênica feminina de Ludwig.



Figura 60.8 Alopecia androgênica feminina.

O diagnóstico é feito com base na história clínica e no exame físico. A avaliação da perda de cabelo é feita por meio da aplicação de diferentes técnicas: tricoscopia manual, para a verificação da miniaturização dos fios do cabelo pela redução do diâmetro, do comprimento e da pigmentação dos fios, entre outros achados característicos; teste da tração pode ser positivo principalmente nas áreas afetadas pela AAG. O tricograma é considerado um exame muito útil na diferenciação de condições como eflúvio telogênico e AA.

### **Tratamento**

Tanto no homem como na mulher, a AAG pode ser tratada de maneira tópica, sistêmica e/ou cirúrgica (ver item *Antiandrogênios e inibidores androgênicos*, adiante).

A medicação tópica de grande eficácia é a solução de cloridrato de minoxidil. Este é empregado, há vários anos, na estimulação do crescimento dos pelos. É utilizado em concentração de 2 ou 5%, 2 vezes/dia. Deve ser aplicado com os cabelos secos e os resultados terapêuticos, quando ocorrem, se fazem a partir do 3<sup>a</sup>-estradiol, com poucas evidências científicas quanto ao mecanismo de ação e eficácia, parece agir estimulando a aromatase e inibindo a enzima 5 $\alpha$ -redutase no folículo piloso, sendo utilizado em aplicações locais diárias.

No homem, o tratamento sistêmico é feito com a finasterida, inibidor específico da 5 $\alpha$ -redutase tipo 2, na dose de 1 mg/dia. A dutasterida é um antiandrógeno com capacidade de inibição da 5 $\alpha$ -redutase tipos 1 e 2 e está aprovada para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB) na dose de 0,5 mg, equivalente a 5 mg de finasterida.

Na mulher, dá-se preferência à terapêutica tópica. A finasterida oral não tem apresentado resultados uniformes. Na experiência dos autores, dose de 2,5 a 5 mg/dia, bem como a dutasterida, tem dado bons resultados. Antiandrógenos sistêmicos, como a espironolactona, o acetato de ciproterona (isolado ou combinado com estrógenos) e a flutamida, têm tido bons resultados, principalmente nos casos em que existir produção aumentada de andrógenos. Todos os antiandrógenos podem apresentar como efeitos colaterais depressão, redução de libido, mastodinia etc. A gravidez está contraindicada, pelo risco de feminilização fetal. Casos relatados de hepatotoxicidade grave e até fatal, com o uso da flutamida, fazem com que seja mandatária a avaliação laboratorial periódica. Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) proíbe o seu uso. Níveis de ferritina e de hormônios tireóideos são importantes, pois a correção de distúrbios metabólicos que podem estar associados colabora nos resultados terapêuticos. Deve-se mencionar que o FDA não aprova finasterida ou dutasterida em mulheres.

Em casos mais avançados e resistentes à terapêutica clínica, a técnica de microimplantes capilares é de extrema utilidade na melhora cosmética dos pacientes. O controle do tratamento é comumente acompanhado de registros fotográficos periódicos e por imagens digitais de tricoscopia para avaliar o volume e a quantidade de pelos (Capítulo 90, item *Tratamento cirúrgico das alopecias*). A aplicação de células-tronco no tratamento das AAG dentro de poucos anos deve estar disponível (Capítulo 1, item *Células-tronco e pele*).

## **Tricotilomania**

É um estado neurótico que leva pessoas (em geral meninas com menos de 10 anos de idade) a arrancar os cabelos. O *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, 4<sup>a</sup> ed. (DSM-IV), tem critérios definidos para o diagnóstico dessa afecção, que são: arrancamento recorrente de cabelos com perda visível; sentimento progressivo de tensão imediatamente antes do arrancamento do pelo ou ao tentar resistir ao ato; sentimento de prazer, gratificação ou alívio após o arrancamento; o distúrbio não é justificado por outra doença psiquiátrica ou médica; o distúrbio provoca marcado prejuízo clínico e/ou ocupacional e social para o paciente. Não existe um tratamento efetivo, porém métodos como psicoterapia, hipnose, terapia comportamental ou uso de

fármacos (clomipramina, fluoxetina, sertralina e citalopram) têm sido tentados (Figura 60.9 e Capítulo 76).



Figura 60.9 Tricotilomania.

## ***Alopecias congênicas***

Ocorrem de maneira total (atriquia congênita) ou parcial, às vezes com modificação da cor dos cabelos e com crescimento lento. Principalmente de modo parcial, as alopecias congênicas podem fazer parte de quadros genéticos, associadas a lesões dentárias, ungueais, ósseas e outras. Entre as doenças e os sintomas que se acompanham de alopecia, estão as síndromes de Papillon-Lefèvre, de Hallermann-Streiff, de Rothmund-Thompson, de Moynahan, a displasia fibrosa policística, as displasias ectodérmicas, a progeria, entre outras.

## ***Alopecias por tração ou cosmética***

A mais comum, a marginal traumática, ocorre principalmente na linha de implantação do couro cabeludo (frontotemporal) devido a trações permanentes no modo de pentear ou com a finalidade de esticar os cabelos com o calor, hábitos de prender o cabelo (rolinhos, “bobs”) e, principalmente, apliques e alongamentos dos fios como *megahair*. Acomete mais comumente crianças e mulheres negras. Como a linha de implantação dos fios no couro cabeludo é formada por pelos *velus* e intermediários e por estes serem mais frágeis à tensão, a região da orla do couro cabeludo é a mais comumente afetada, tanto anterior quanto posteriormente. Lesões agudas podem apresentar pústulas e placas de alopecia nas áreas tensionadas. A tração sobre o cabelo induz uma foliculite inflamatória crônica, levando a alopecia progressiva. A alopecia de tração está associada a outros quadros de alopecia em 50 a 70% dos casos, principalmente pelas características étnicas da população brasileira composta por um grande número de negros e mestiços, o que piora a evolução da alopecia de base. O dermatologista deve insistir para que o paciente diminua ou evite tais hábitos, para que o quadro não se torne irreversível (Figura 60.10).



Figura 60.10 Alopecia por tração.

O tratamento envolve evitar a tração, e o uso do minoxidil 2 a 5% pode proporcionar melhora do quadro. Em lesões agudas, o uso de corticoides tópicos e intralesionais podem estar indicados. Nas etapas iniciais, a queda de cabelos é reversível. Com a tração prolongada, a alopecia pode ser permanente e tornar-se cicatricial.

Ainda são reconhecidas as alopecias por escovação vigorosa, alisamento por calor (prancha quente), por massagem exagerada e por encrespamento (permanente), que são causadas por ruptura da haste formada (ver item *Cabelos em bolhas*, adiante).

### ***Alopecia pós-operatória ou induzida por pressão***

Essa forma de alopecia é vista mais comumente em pacientes que passaram por procedimentos cirúrgicos longos (com anestesia geral e intubação traqueal), e que tiveram uma porção do couro cabeludo (geralmente a occipital) em contato prolongado com a mesa de operação.

Ilustrações concernentes às alopecias não cicatriciais abordadas constam no Quadro 60.1.

#### **▪ Alopecias cicatriciais**

O diagnóstico precoce e início imediato do tratamento são fundamentais para evitar a progressão da área cicatricial. O diagnóstico deve sempre ser confirmado pelo exame histopatológico. O material enviado para exame deve ser coletado com *punch* de 4 mm, sendo um fragmento enviado para corte horizontal (de eleição) e outro, vertical.

A classificação da North American Hair Research Society (NAHRS) é a mais utilizada para diagnóstico das alopecias cicatriciais e divide-as em três grupos: linfocíticas, neutrofílicas e mistas.

#### ***Grupo 1 | Linfocíticas***

## Líquen plano pilar

O líquen plano pilar (LPP) é a forma folicular do líquen plano (LP) e ocorre predominantemente em mulheres adultas. Existem três formas clínicas de apresentação: LPP clássico, alopecia fibrosante frontal (AFF) e síndrome de Graham-Little. O curso da doença inflamatória é indolente, com períodos de ausência de atividade alternando com fases de reativação. Prurido intenso, queimação e aumento da queda diária são sinais de alerta para atividade inflamatória. O LPP clássico apresenta-se com pequenas placas de atriquia folicular, com formato pequeno poligonal que pode evoluir para grandes áreas desnudas, com ceratose perifolicular e eritema perifolicular (cuja visualização varia de acordo com o fototipo) nas margens da placa de alopecia. Quando em fase ativa, o teste de tração pode apresentar pelos anágenos. Alguns pacientes podem apresentar LP concomitante na pele ou mucosa. A AFF afeta predominantemente mulheres menopausadas e caracteriza-se por alopecia progressiva e simétrica da linha de implantação frontoparietal do couro cabeludo. Frequentemente está associada a alopecia das sobrancelhas, dos pelos da face e dos membros. É considerada uma variante do LPP, já que apresenta as mesmas características clínicas e histopatológicas e pela coexistência de LPP clássico ou LP em alguns pacientes. Pelos *velus* e intermediários do couro cabeludo parecem ser acometidos com mais frequência nesta condição, o que justifica o quadro clínico de “alopecia fibrosante em distribuição de padrão androgenético”. Mais raramente, um quadro sindrômico caracterizado pela tríade áreas de alopecia cicatricial em couro cabeludo, alopecia não cicatricial na região axilar e pubiana, e pápulas foliculares ceratóticas no tronco e nos membros caracteriza a *síndrome de Piccardi-Lassueuer-Graham-Little* mais conhecida como *síndrome de Graham-Little*. Nesta, a alopecia cicatricial pode preceder a erupção folicular em meses ou anos. À histopatologia, as áreas com atividade inflamatória apresentam dermatite de interface liquenoide na porção superior do folículo piloso, associada a alterações vacuolares, queratinócitos apoptóticos, hiperkeratose e hipergranulose. O tratamento, nas formas leves, é feito com corticosteroides tópicos de alta potência e intralesionais (acetato de triancinolona 5 a 10 mg/mL, máximo de 20 mg por aplicação). Nas formas que acometem mais de 10% do couro cabeludo, o tratamento sistêmico pode ser feito com hidroxicloroquina 400 mg/dia, ou corticoterapia sistêmica (acetato de triancinolona 20 mg/mL intramuscular a cada 4 semanas ou prednisolona 0,5 a 1 mg/kg/dia) para os casos de progressão rápida. Tetraciclina, ciclosporina, micofenolato de mofetil foram relatados, com resultados variáveis. O tratamento visa principalmente parar a progressão da doença e evitar novas áreas de alopecia, o que se chama emergência tricológica.

## Pseudopelada

Descrita primeiramente por Neumann, em 1869, e publicada por Brocq, em 1885, é uma alopecia cicatricial caracterizada por áreas pequenas, às vezes confluentes, cuja pele é lisa e brilhante, que progridem de modo semelhante a pseudópodos, sem inflamação clinicamente visível; ocasionalmente, no centro de uma área, persistem um ou mais fios de cabelos normais por

vezes em tufo (Figura 60.11). É de causa desconhecida. Pode ocorrer na infância, porém costuma manifestar-se mais em mulheres acima de 40 anos. Alguns autores negam a existência da pseudopelada de Brocq como entidade autônoma. Estudos retrospectivos sugerem que esta entidade representaria o estágio final das alopecias linfocíticas (principalmente LPP e lúpus eritematoso discoide – LED), ou uma forma não específica de alopecia cicatricial em estágio final. Pseudopelada é um termo ainda utilizado por alguns autores para representar as formas “queimadas” de alopecias cicatriciais (do termo em inglês *burnt out alopecia*), referindo-se às áreas de queimada na mata que restam após apagar o incêndio, ou seja, aquelas alopecias cicatriciais em que o processo inflamatório não está mais presente e em que não se consegue diferenciar o tipo de alopecia. Não há um tratamento efetivo para a pseudopelada; caso persistam áreas pilosas passíveis de serem doadoras de cabelos para implantes, essa técnica pode ser tentada nas áreas cicatriciais.

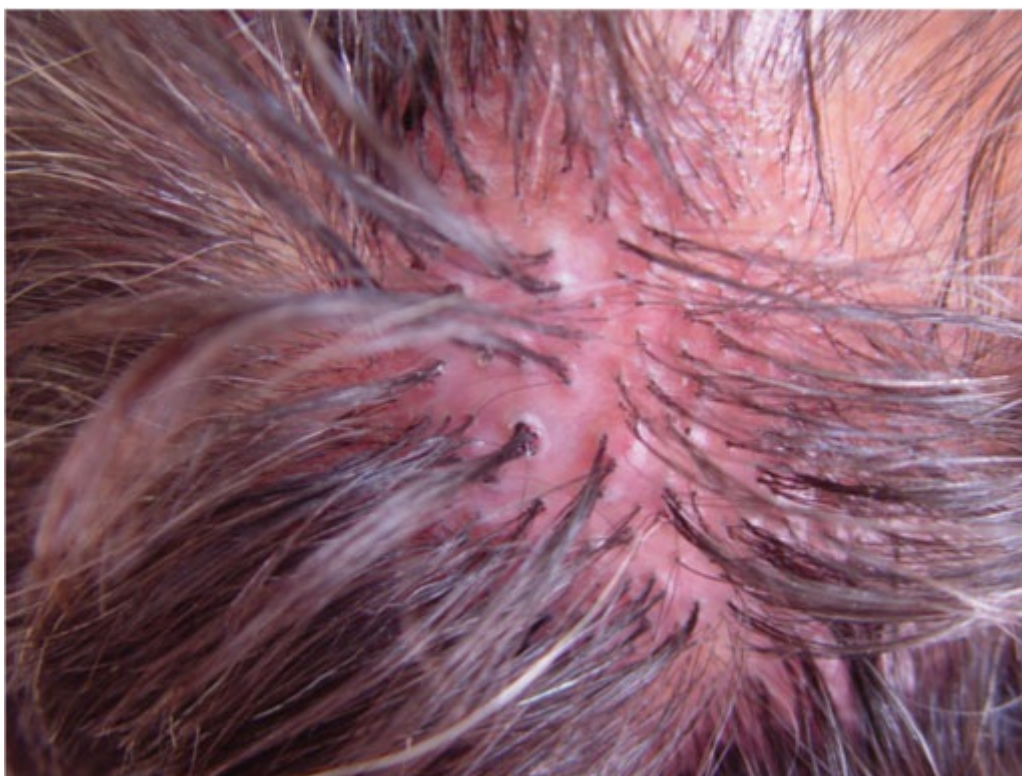


Figura 60.11 Pseudopelada de Brocq. (Cortesia da Dra. Daniella Spinato.)

### Lúpus eritematoso discoide

A lesão típica de lúpus eritematoso no couro cabeludo é o LED. Apenas 10% dos pacientes com LED desenvolvem LES, aqueles com LED generalizado (lesões acima e abaixo do pescoço) têm maior risco de desenvolver LES. A lesão típica de LED no couro cabeludo consiste em placa eritematodescamativa, com crescimento irregular, que evolui para placas arredondas com graus variados de atrofia, tampões córneos foliculares (*plugs* ceratósicos), telangiectasias e discromia. Se tratada precocemente, ocorre repilação total ou parcial (Figura 60.12).



**Figura 60.12** Lúpus eritematoso discoide com áreas de alopecia cicatricial, discromia e atrofia. Observa-se o clássico acometimento do pavilhão auricular.

A histopatologia demonstra, em fase inicial, degeneração vacuolar perifolicular e interfolicular, com queratinócitos necróticos, espessamento da membrana basal, infiltrado linfocítico perivascular e perianexial, bem como em “faixa” na interface. Estágios tardios apresentam redução das unidades foliculares e fibrose perifolicular e intersticial.

O tratamento de casos restritos deve ser feito com corticosteroides tópicos e intralesionais, associado a hidroxicloquina em casos extensos ou corticosteroides sistêmicos. Inibidores da calcineurina, como o tacrolimo e pimecrolimo, podem ser usados em alguns casos para manutenção.

### **Alopecia cicatricial centrífuga central | Síndrome de degeneração folicular, alopecia por pente quente, pseudopelada elíptica central**

Ocorre mais frequentemente em mulheres adultas melanodérmicas e a associação a práticas de cuidados com os cabelos, como alisamentos e pranchas quentes, pode ser um dos fatores desencadeantes em uma doença que parece ser multifatorial. Caracteriza-se por alopecia cicatricial da linha média do escalpo, que, lentamente, progride de forma centrífuga pelo topo do couro cabeludo. Prurido, dor e queimação no couro cabeludo são frequentes e estão diretamente relacionados com a extensão da alopecia e a atividade inflamatória.

Na histopatologia, a alopecia em atividade pode demonstrar infiltrado inflamatório linfocítico e o achado inconsistente de degeneração prematura da bainha folicular. Na maioria dos casos, observa-se fibrose perifolicular compatível com uma fase tardia do processo.

O tratamento desta condição ainda não está bem estabelecido e há relatos de controle com corticoides tópicos potentes ou intralesionais, doxiciclina, tetraciclina e interrupção dos agentes agressores.

### **Alopecia mucinosa**

É a que ocorre, em geral, no couro cabeludo, nas sobrancelhas, ou na área da barba, em consequência do depósito de mucina ao nível dos folículos; é caracterizada por pápulas ou placas eritematosas, por vezes levemente escamosas e alopécicas, com acentuação folicular. Reversível no início, torna-se cicatricial ao ter os folículos destruídos pelo acúmulo de mucina. Pode ser primária, idiopática ou secundária, mais comumente associada ou precedendo linfomas T cutâneos.

Quando secundária, o tratamento deve ser direcionado à doença de base. Nos casos primários, corticoides tópicos de alta potência ou infiltração intralesional de triancinolona têm sido relatados como primeira escolha. Outros possíveis tratamentos são retinoides sistêmicos, dapsona, tetraciclina, minociclina e PUVA.

### **Ceratose folicular espinulosa decalvante**

Genodermatose recessiva rara, ligada ao sexo, descrita por Siemens em 1925, caracteriza-se pela tríade alopecia cicatricial do couro cabeludo, ceratose folicular na face, tronco e extremidades, associadas a fotofobia e alterações corneanas. Atopia e ceratose palmoplantar podem acompanhar o quadro. As manifestações da doença iniciam-se na infância, frequentemente na face, podendo ainda atingir extremidades, ou generalizar-se. O quadro marcante da doença é a alopecia cicatricial do couro cabeludo e dos supercílios.

À histologia observa-se infiltrado inflamatório misto em alguns casos. Tampões córneos nos folículos, levando estes à dilatação, além de espongiose infundibular em casos agudos e infiltrado linfocitário perivascular e perifolicular. Há evolução para destruição do folículo piloso.

O tratamento é pouco eficaz e deve ser iniciado o quanto antes, durante a fase ativa da doença na infância. Corticoides potentes, tópicos ou infiltração intralesional, retinoides sistêmicos, dapsona podem ser utilizados.

### **Ceratose pilar atrofiante**

Considerada por alguns como variante da anterior, segundo Oranje *et al.* pode englobar quatro entidades por ela caracterizadas, a ceratose pilar atrofiante da face (*ulerythema ophryogenes*), a atrofodermia vermiculata, a ceratose folicular espinulosa decalvante e a foliculite ceratótica espinulosa decalvante. Baden *et al.* colocam todas como variantes clínicas da ceratose pilar atrofiante.



## Grupo 2 | Neutrofílicas

### Foliculite decalvante

Representa 10 a 20% das alopecias cicatriciais primárias e a mais comum do grupo das neutrofílicas. Jovens e adultos de ambos os sexos são acometidos. Apesar de ter etiologia desconhecida, o *Staphylococcus aureus* desempenha papel causal importante, seja pela produção de superantígenos, persistência intracelular dentro de fagócitos ou hipersensibilidade do hospedeiro. Clinicamente, pústulas e abscessos surgem no couro cabeludo com drenagem de material piossanguinolento, que geralmente circunda área de alopecia extensa fibrose (Figura 60.13). Politriquia (ou foliculite em tufos), apesar de não exclusiva, é característica deste tipo de alopecia, na qual múltiplas hastes emergem de um mesmo óstio folicular. Axilas, região pubiana e barba podem raramente estar afetadas. O tratamento é feito à base de antibióticos sistêmicos e tópicos, com recidivas frequentes. O esquema que utiliza rifampicina (300 mg, 2 vezes/dia) associada a clindamicina (300 mg, 2 vezes/dia) por 10 semanas é bastante eficaz, mas ciprofloxacino, claritromicina ou tetraciclina também podem ser associados (Capítulo 39, item *Piodermites*).



Figura 60.13 Foliculite decalvante.

### Foliculite dissecante do couro cabeludo (celulite dissecante)

Junto com o cisto pilonidal, com a hidradenite supurativa e a acne conglobata, forma o quarteto de situações ligadas à oclusão folicular. Mais comum em homens melanodérmicos, caracteriza-se

por múltiplos nódulos e abscessos dolorosos, por vezes interconectados por trajetos fistulares, que acometem principalmente o vértice e a região occipital do couro cabeludo. Com a progressão da moléstia, instala-se a alopecia cicatricial. Apesar de haver superinfecção bacteriana, a hiperqueratose e consequente oclusão folicular desempenham papel primordial na patogênese da moléstia. Antibióticos sistêmicos, isotretinoína oral, corticoides intralesionais e medidas cirúrgicas estão entre suas opções terapêuticas (Capítulo 58, item *Hidradenite ou hidrosadenite [acne inversa]*).

## **Grupo 3 | Mistas**

### **Foliculite necrótica**

Mais comum em adultos, apresenta-se com pápulas edematosas e eritematosas, mais tarde com pústulas, que evoluem para necrose central, localizadas no nariz, na fronte e na porção anterior do couro cabeludo, eventualmente deixando cicatriz. Pode haver lesões também no tronco anterior e dorso. Seu mecanismo etiopatogênico não está bem estabelecido.

### **Foliculite queloidiana**

A foliculite queloidiana da nuca, também conhecida como acne queloidiana da nuca, costuma ser mais frequente, embora não exclusiva, de homens melanodérmicos. Iniciando por pápulas eritematosas firmes na região occipital, as lesões estendem-se por toda a região, enclausurando tufo de pelos e folículos em meio a tecido conjuntivo hipertrofiado, com reação inflamatória de corpo estranho, formação de fistulas e superinfecção. A terapêutica, por vezes difícil, é feita com antibioticoterapia, corticosteroides intralesionais e medidas cirúrgicas de correção (Capítulo 39, item *Piodermite*).

### **Dermatose pustulosa erosiva do couro cabeludo**

Entidade muito rara que afeta principalmente idosos com idade média de 75 anos. Fatores desencadeantes têm sido aventados, como herpes-zóster, cirurgia ou radioterapia para carcinoma espinocelular, bem como crioterapia, 5-fluorouracila tópica ou retinoides para ceratose actínicas, em pacientes com dano actínico intenso. Apresenta-se como um machucado que não cicatriza, e evolui para placa de alopecia com aspecto esponjo-crostoso friável, sobre a esponja, que pode ser facilmente destacada, “lagos de pus” são vistos. Ocasionalmente, erosão úmida é a única forma de apresentação. Repilação pode ocorrer após tratamento com corticosteroides tópicos de alta potência, mas calcipotriol e tacrolimo também foram relatados (Capítulo 22, item *Dermatose pustulosa erosiva do couro cabeludo*).

Ilustrações concernentes às alopecias cicatriciais abordadas, bem como sua classificação segundo a NAHRS, constam nos Quadros 60.2 e 60.3, respectivamente.

#### **Quadro 60.2**

Achados dermatoscópicos importantes para diagnóstico e acompanhamento das alopecias cicatriciais.



Líquen plano pilar clássico  
Placa de alopecia cicatricial com eritema e descamação perifollicular já visíveis à inspeção clínica



Eritema difuso, descamação perifollicular e pelos distróficos permeiam a área de alopecia cicatricial, evidente pela ausência de óstios foliculares  
Aumento de 20×



Alopecia fibrosante frontal  
Rarefação da linha de implantação e das sobrancelhas



Descamação perifollicular, eritema perifollicular e atriaquia periférica



Placa de LED apresentando discromia (hipercromia, hipocromia e eritema), pelos *velus* no centro e dilatação dos óstios foliculares (*plugs* ceratóticos)



Discromia, eritema com vasos tortuosos, acromia e *plugs* ceratóticos  
Pontos azul-acinzentados na porção inferior são marcos da

## Quadro 60.3

## Classificação das alopecias cicatriciais segundo a NAHRS (2001).

Linfocíticas	Líquen plano pilar Líquen plano pilar clássico Alopecia fibrosante frontal Alopecia fibrosante em distribuição padrão Síndrome de Piccardi-Lassueuer-Graham Little Pseudopelada de Brocq Alopecia cicatricial central centrífuga Alopecia mucinosa Ceratose pilar espinulosa decalvante/foliculite espinulosa decalvante Lúpus eritematoso discoide
Neutrofilicas	Foliculite decalvante <i>Folicullitis capitis abscedans et sulfodiens</i> Foliculite abscedante
Mistas	Acne queloidiana Acne necrótica Dermatose pustular erosiva do couro cabeludo

## ▶ Malformações dos pelos

São alterações morfológicas e/ou estruturais dos pelos, hereditárias ou não, congênitas ou adquiridas e de solução terapêutica muitas vezes difícil.

### ▪ Cabelos em bolhas

Esta anormalidade distinta da haste geralmente é vista em mulheres jovens com uma área de fragilidade localizada, em função de traumas gerados por técnicas de cuidados de cabelo envolvendo calor extremo. À microscopia óptica, as hastes pilosas apresentam bolhas largas irregularmente espaçadas que expandem e afinam o córtex piloso.

### ▪ Cabelo com casca ou cilindros capilares

O cabelo apresenta uma envoltura ceratínica como se fosse um manguito de 3 a 5 mm de comprimento; esse material é fluorescente-amarelo à luz de Wood (lembra a *tinea*), sendo causado por retenção de segmentos da bainha interna do folículo; essa condição parece estar associada a afecções do couro cabeludo como descamação e em penteados que haja tração. Há casos hereditários (foi observado em duas irmãs).

### ▪ Cabelo enroscado

O cabelo aparentemente normal apresenta-se, na extremidade terminal, enroscado e de coloração diferente (*kinking hair*). Há inúmeras causas, como induzido por medicações (acitretina) e relatos de homens jovens que desenvolvem cabelos enrolados, frisados e sem brilho na região frontotemporal ou vértex do couro cabeludo, com posterior progressão para AAG nas regiões

afetadas.

## ▪ **Cabelo lanoso**

É o cabelo encaracolado, como na raça negra. Nesta, porém, os cabelos são individualizados, enquanto, no caso do cabelo laniforme, os pelos são tão entrelaçados que se torna difícil penteá-los. O cabelo lanoso (*wooly hair*) é mais comum em crianças e vai se normalizando na idade adulta; é como se fosse uma pele de carneiro encastada em uma área do couro cabeludo. Há casos familiares (dominância autossômica dominante) e também é encontrado em associação com ceratoderma palmoplantar (CPP) e cardiomiopatia em dois distúrbios autossômicos recessivos, *doença de Naxos* (CPP difusa não epidermolítica; decorrente de mutações na pacoglobina) e *síndrome de Carvajal* (CPP estriada epidermolítica; decorrente de mutações na desmoplaquina). Alguns pacientes podem apresentar uma forma localizada, placa de cabelos laniformes (nevo com cabelos laniformes).

## ▪ **Moniletrix**

Os cabelos apresentam variação regular na espessura, adquirindo aparência de nodosidades (“em contas de rosário”); são facilmente quebráveis e de transmissão autossômica dominante. Há alopecia parcial com ceratose pilar.

## ▪ **Pili annulati**

A haste apresenta faixas anulares alternantes (cabelo “em anéis”), de coloração mais intensa e menos intensa (cavidades com ar). É de herança autossômica dominante ou esporádica.

## ▪ **Pili pseudoannulati**

O aspecto é idêntico ao anterior, mas difere porque, naquele, o anel mais claro decorre de alterações internas, enquanto, nesse tipo de pelo, o anel mais brilhante é resultante de reflexão e refração da luz por superfícies achatadas e torcidas do pelo.

## ▪ **Pili bifurcati**

Bifurcação da fibra capilar em intervalos irregulares ao longo da haste, formando ramos separados, que, em seguida, se fundem novamente.

## ▪ **Pili multigemini**

Caracteriza-se por vários pelos saindo de um único aparelho pilossebáceo.

## ▪ **Pili torti**

É afecção congênita caracterizada por pelos espiralados, secos e quebradiços, cuja localização mais frequente é o couro cabeludo. É a anormalidade da haste encontrada com maior frequência na *síndrome de Menkes*, doença de transmissão genética recessiva ligada ao X, caracterizada por absorção deficiente de cobre, o que resulta em níveis baixos no sangue, fígado e cabelo. Ocorre

uma progressiva degeneração mental e da elastina da aorta e alterações de metáfises. As alterações capilares caracterizam-se por *pili torti*, cabelos claros e enroscados (ver anteriormente). Também podem ser encontrados síndrome de Bazex-Dupré-Christol, hipotricose com distrofia macular juvenil (decorrente de mutações na P-caderina), displasias ectodérmicas, distúrbios mitocondriais, e defeitos no ciclo da ureia (p. ex., citrulinemia, acidúria arginossuccínica).

## ■ Pseudofoliculite

Condição inflamatória crônica em que as hastes curvas (ulotríquio), curtas e enoveladas podem penetrar na derme de forma extrafolicular (após extrusão da pele), ou intrafolicular (por perfuração, antes da extrusão), o que provoca uma reação inflamatória do tipo corpo estranho e aspecto foliculite-símile. A localização mais usual é a região da barba e raiz das coxas de mulheres, em indivíduos que raspam ou depilam os pelos. Em função das características anatômicas dos pelos, é de ocorrência corriqueira em melanodérmicos; solução ou creme de ácido retinoico pode dar bons resultados. O ideal é deixá-los crescer. A laserterapia é efetiva.

## ■ Tricotiodistrofia

São cabelos pequenos, quebradiços e frágeis associados a deficiência de enxofre. Pode estar associada ao xeroderma pigmentoso. O exame microscópico das fibras capilares revela fraturas transversas (tricosquisia), alterações na cutícula e alternância de bandas claras e escuras sob luz polarizada.

## ■ Síndrome dos cabelos impenteáveis

Na síndrome dos cabelos impenteáveis (*uncombable hair, pili triangulati et canaliculi*), a haste do pelo tem aspecto triangular à microscopia eletrônica, associado a uma depressão longitudinal. Os pelos apresentam alteração semelhante a “fiadas de vidro” em função da reflexão da luz de superfícies achatadas com orientação variável. O cabelo é caracteristicamente duro e difícil de pentear. A quantidade de pelo é normal, assim como o comprimento. São cabelos com aparência desorganizada, difíceis de pentear. Postula-se que haja ceratinização anormal da bainha radicular interna.

## ■ Trichoptilosis

O pelo parte-se espontaneamente e as pontas apresentam-se com filamentos de tamanhos diversos como uma pena de ave.

## ■ Trichorrhexis invaginata

O aspecto dos pelos é exatamente o do bambu, com nódulos palpáveis ao longo da haste pilosa. Consiste na invaginação da parte distal sobre a proximal da haste pilosa. Pode ocorrer na síndrome de Netherton (Trichorrhexis invaginata, ictiose linear circunflexa e atopia).

## ▪ **Trichorrhexis nodosa**

As hastes podem apresentar nódulos por haver uma dissociação longitudinal de fibras; os cabelos rompem-se nesse nível, produzindo aspecto de duas vassouras encaixadas. É comumente de natureza traumática, mas pode ser congênita, ou estar associada à argininossuccinilacidúria.

## ▪ **Trichostasis spinulosa**

Trata-se de um feixe de pelos moles com 2 a 3 mm de projeção para fora, simulando uma rolha córnea; ocorre em idosos e parece ser resultante de retenção de pelos telógenos originários de uma mesma matriz pilosa.

## ▪ **Triconodose**

Aparece sob a forma de laços ou nós e é, provavelmente, traumática. Mais comum em cabelos africanos.

## ▪ **Cabelos esverdeados**

O cobre, como fonte exógena, pode provocar coloração esverdeada às hastes. É o que ocorre em pessoas de cabelos claros após banho de piscina cuja água contenha grande quantidade de algicida, rico em cobre.

## ▶ **Hipertricose e hirsutismo**

### ▪ **Hipertricose**

É um crescimento desproporcional de pelos em qualquer parte do corpo, fugindo de padrões de idade, raça e sexo. Pode ser congênita ou adquirida, localizada ou generalizada.

As formas generalizadas são compostas principalmente pelas hipertricoses lanuginosas congênita e adquirida. A primeira é de herança autossômica dominante e associada a distúrbios dentários. A *síndrome de Cornelia de Lange* (hipertricose, *cutis marmorata*, hipogenitalismo, retardo mental, anomalias ósseas etc.) e o *leprechaunismo* (hipertricose, orelhas protuberantes, olhos muito afastados, hipertrofia ovariana, aumento de clitóris etc.) também fazem parte desse grupo. A forma adquirida está muitas vezes associada, podendo inclusive preceder a neoplasias malignas, como carcinomas de pulmão, sarcomas e de outros órgãos internos.

Entre as formas localizadas congênicas, destacam-se o nevo de Becker, nevos melanocíticos associados a hipertricose e a hipertricose nevoide. Quando de localização sacral ou próximo à coluna, é mandatória a investigação para espinha bífida.

As formas localizadas adquiridas podem ser decorrentes de traumas e fricções repetidas, uso de psoralenos, doenças sistêmicas (porfiria cutânea tardia), desnutrição, dermatomiosite e medicamentos (minoxidil, difenil-hidantoína, ciclosporina, corticoides, penicilamina, estreptomicina, gefínibe etc.).

## Hipertricose ciliar

Tem sido descrita ocasionalmente em pacientes com AIDS e em pacientes que fazem uso do colírio bimatoposta 0,03%, que é utilizado no tratamento do glaucoma.

### ▪ Hirsutismo

É um aumento de pelos terminais na mulher em áreas que, fenotipicamente, são usuais ao homem (Figura 60.14). Está diretamente relacionado com situações em que exista um aumento de andrógenos circulantes. Pode estar acompanhado de outros sinais de hiperandrogenismo, como seborreia, AAG, acne, irregularidades menstruais e clitoromegalia. As principais causas são: SOP, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congênita, tumores ovarianos e adrenais e estímulos hipofisários normalmente relacionados com hiperprolactinemia. Na *síndrome de Achard-Thiers*, pode haver hirsutismo associado (mulher barbada diabética) e na HAIR-AN, um acrônimo de hiperandrogenismo, resistência à insulina e acantose *nigricans*.



Figura 60.14 Hirsutismo no mento de mulher.

O hirsutismo idiopático representa 10 a 15% dos casos, situação em que não é identificada qualquer alteração hormonal. Certas populações apresentam-se com maior quantidade de pelos que outras, em especial, mulheres de ascendência ibérica.

Os andrógenos circulantes na mulher são produzidos nas glândulas suprarrenais e nos ovários. São transportados por proteínas carreadoras até sua ligação com receptores hormonais localizados nas células-alvo. Os principais andrógenos secretados pelas suprarrenais são a androstenediona, a di-hidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de DHEA (S-DHEA), produzidos na zona cortical. Nos ovários, as células da teca são as responsáveis pela produção de androstenediona a partir do estímulo do hormônio luteinizante (LH). A principal fonte de testosterona na mulher é resultado da conversão periférica da androstenediona produzida por



ovários e adrenais. A resistência insulínica parece estar relacionada com a gênese do hirsutismo em alguns pacientes, sobretudo portadores de SOP.

A diagnose do hirsutismo é clínica, porém uma avaliação endócrina se faz necessária. Devem ser solicitados dosagem de testosterona livre, LH/FSH para identificar casos de SOP, androstenediona, DHEA e prolactina. O tratamento do hirsutismo passa inicialmente pela definição da doença de base, caso existente, podendo ser física ou medicamentosa.

Independentemente de sua etiologia, o hirsutismo pode ser amenizado pela descoloração dos pelos com peróxido de hidrogênio, pela epilação por eletrocoagulação, por depilatórios contendo sulfato de bário, ceras depilantes e raspagem com lâminas de barbear, métodos ampla e tradicionalmente utilizados. A laserterapia é efetiva no manejo do hirsutismo, principalmente em pelos mais escuros e grossos.

Quando indicada, a terapia antiandrogênica sistêmica tem como principais agentes o acetato de ciproterona, a espironolactona, a flutamida e a finasterida. Em casos de hiperprolactinemia por adenomas hipofisários, está indicado o uso da bromocriptina. O acetato de ciproterona é um antiandrógeno que age no folículo pilossebáceo e inibe a secreção de gonadotrofinas por sua ação progestágena. Pode ser utilizado isoladamente, por anticoncepcional oral (ACO) com 2,0 mg de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol, em ciclos de 21 dias de 28, ou a ele associado, na dose diária de 50 a 100 mg do 1<sup>o</sup> dia do ACO. Os efeitos colaterais mais comuns são aumento de peso, irregularidades menstruais, diminuição de libido, depressão e mastodinia. A espironolactona é um antagonista da aldosterona e também tem ação antiandrogênica, diminuindo os níveis de testosterona; é utilizada na dose de 50 a 200 mg/dia. Potenciais efeitos adversos que devem ser monitorados são hiperpotassemia, diminuição de libido e cefaleia. A flutamida é um antiandrógeno puro considerado, por alguns, o melhor modo de tratar o hirsutismo de causa suprarrenal, ou em mulheres com ovários normais. É utilizado na dose de 125 a 250 mg 1 a 2 vezes/dia. Xerodermia, mastodinia, redução de libido e depressão são efeitos adversos não raros. Extremo cuidado deve ser tomado em relação ao controle da função hepática, pois, muito embora raros, casos graves e até fatais de hepatotoxicidade foram relatados. Esta medicação não está liberada pela Anvisa para uso em mulheres. A finasterida, inibidor seletivo da 5 $\alpha$ -redutase, mostrou reduzir o hirsutismo na dose de 2,5 mg/dia, sem efeitos colaterais relevantes. Deve haver um cuidado especial em gestantes pelo risco de feminilização de fetos masculinos com qualquer terapia antiandrogênica. Trabalhos recentes revelam que a redução da hiperinsulinemia pela utilização de metformina auxilia no tratamento do hirsutismo nos casos de SOP (Capítulo 61, item *Acantose nigricans*).

## ► **Antiandrogênios e inibidores androgênicos**

*Larissa Hanauer e David R. Azulay*

Os androgênios exercem grande influência nas estruturas cutâneas, especialmente na unidade pilosebácea. A testosterona e a DHT, que é cerca de 5 a 10 vezes mais potente, relacionam-se com a patogênese de várias doenças como AAG, acne vulgar e hirsutismo. Desse modo, substâncias que bloqueiam a produção desses hormônios são cada vez mais utilizadas na dermatologia. No tratamento da acne e da seborreia, já se notam os resultados em cerca de 2 meses, enquanto na hipertricose leva cerca de 8 a 12 meses.

O termo antiandrogênio designa, de maneira geral, qualquer substância que bloqueie a síntese ou a ação dos androgênios. Recentemente, com o desenvolvimento de novos medicamentos, surgiu o conceito de inibidores androgênicos, isto é, agentes que inibam e bloqueiem enzimas, como a 5 $\alpha$ -redutase, relacionadas com a produção de DHT. O termo antiandrogênio fica reservado às substâncias que bloqueiem ou inibam diretamente os receptores androgênicos.

Para melhor compreender como atuam essas duas classes de substâncias, revertendo os efeitos biológicos dos androgênios na pele, é necessária a compreensão do mecanismo de ação da testosterona e da DHT, especialmente na unidade pilosebácea. Assim, a testosterona tem pequena atividade até ser convertida em DHT pela enzima 5 $\alpha$ -redutase, que apresenta duas isoenzimas:

- tipo I: localizada amplamente em glândulas sebáceas, folículos pilosos e outros órgãos como rins, fígado e baço
- tipo II: localizada em maior quantidade nos folículos pilosos do vértex e na região frontal do couro cabeludo e também nas glândulas sebáceas, nos órgãos sexuais e no trato urogenital.

Tanto a testosterona quanto a DHT ligam-se a receptores androgênicos intracelulares, e estes unem-se a locais específicos do DNA, aumentando conseqüentemente a síntese de mRNA e proteínas.

As contraindicações para o uso dessas substâncias incluem gravidez, sangramento genital e doenças hepática, cardiovascular e tromboembólica.

Todos os antiandrogênios e inibidores androgênicos podem potencialmente apresentar efeitos colaterais como irritabilidade, mastodinia, diminuição da libido, depressão, cefaleia, ganho de peso, alterações hepáticas, sangramento uterino e feminilização do feto masculino.

## ■ **Antiandrogênios**

### ***Espironolactona***

A espironolactona é um antagonista da aldosterona com propriedades antiandrogênicas fracas. Ela bloqueia os receptores androgênicos intracelulares, impedindo a ligação destes com a DHT. Além disso, pode ser convertida em metabólitos ativos via 17-hidrolase progesterona, inibindo as enzimas ovarianas e suprarrenais da via do citocromo P450, resultando na redução da produção de testosterona e DHT.

A espironolactona é uma molécula esteroide que se liga quase totalmente a proteínas

plasmáticas. Sua dose diária varia entre 25 e 200 mg, de maneira que doses inferiores a 75 mg/dia raramente são efetivas. Na dose de 100 mg/dia, a espironolactona reduz o escore de hirsutismo de 13 para 39,5% após 6 meses de tratamento e de 30 para 47% após 12 meses. Nesta dose, no entanto, disfunções menstruais, como menorragia, são comuns. Essas alterações regridem após 2 ou 3 meses de tratamento, mas podem ser aliviadas com: redução da dose de espironolactona para 50 a 75 mg/dia, adição de um contraceptivo oral ou uso da substância em ciclos de 21 dias consecutivos com pausa de 7 dias. Outros efeitos adversos incluem potencial de indução de malignidade dependente de estrógenos, sendo prudente não utilizá-la em mulheres com predisposição ao câncer de mama; feminilização de feto masculino por atravessar a barreira placentária; ginecomastia e sintomas gastrintestinais. O efeito colateral mais grave é a hiperpotassemia, que ocorre principalmente em pacientes com disfunção renal e naqueles que utilizam concomitantemente fármacos que aumentam o potássio plasmático, como inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Assim, a espironolactona está contraindicada em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica, anúria, hiperpotassemia, durante a gravidez (categoria X), em mulheres com sangramento uterino e diante de história familiar de câncer dependente de estrogênio, como o câncer de mama.

A completa supressão dos efeitos androgênicos pode levar 4 a 12 meses e deve ser idealmente monitorada pela dosagem de testosterona ou S-DHEA. A pressão arterial e a dosagem do potássio plasmático devem ser medidas regularmente. Por ser a espironolactona um antiandrogênico fraco, frequentemente é necessária a adição de outra substância para potencializar esse efeito.

## **Acetato de ciproterona**

O acetato de ciproterona é uma progesterona sintética derivada da 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona. Ele inibe a atividade de testosterona e DHT ao se ligar aos receptores intracelulares e reduz a secreção de andrógenos ovarianos por inibir LH. Além disso, reduz a atividade da 5 $\alpha$ -redutase e aumenta a degradação da testosterona. Por ser lipofílica, acumula-se no tecido adiposo e permanece em atividade por até 8 dias após sua administração.

O acetato de ciproterona pode ser administrado isoladamente, via oral (50 a 100 mg/dia) do 5<sup>+</sup> dia do ciclo menstrual ou por via intramuscular (300 mg/dia) ou ainda em combinação com etinilestradiol 50  $\mu$ g/dia, nos casos mais intensos. Comumente é utilizada como pílula anticoncepcional diariamente em baixas doses (2 mg) com etinilestradiol 35  $\mu$ g/dia (Diane 35®) em um regime de 21 dias. Um estudo realizado em 21 mulheres com SOP em uso dessa pílula evidenciou redução do LH em 54%, do FSH em 42%, da testosterona livre em 55% após 6 ciclos, com melhora dos sintomas como o hirsutismo.

Efeitos adversos com o uso desta medicação incluem astenia, perda da libido, mastalgia, cefaleia e náuseas. Doses excessivas podem causar amenorreia, edema, ganho de peso e hepatite. Quando utilizado por gestantes, pode bloquear a ação dos andrógenos no feto masculino,

induzindo uma forma de pseudo-hermafroditismo.

## Progesterona

A secreção ovariana de progesterona é feita, principalmente, pelo corpo lúteo na segunda fase do ciclo menstrual, formando o endométrio secretor. Ela é fundamental para a manutenção da gestação e formação das glândulas mamárias.

A progesterona e um de seus derivados, a medroxiprogesterona, são hormônios estruturalmente semelhantes à testosterona. Por isso, são capazes de inibir a  $5\alpha$ -redutase e se ligar aos receptores androgênicos, atuando tanto como antiandrogênios quanto como inibidores androgênicos.

O acetato de medroxiprogesterona (Provera®) está disponível para administração oral no tratamento de doenças ovarianas, pós-menopausa e contracepção. Além disso, alguns autores sugerem a formulação tópica com concentrações a 5% de progesterona para o tratamento da AAG.

## Flutamida

A flutamida é o mais potente bloqueador dos receptores androgênicos, sendo primariamente utilizada para o tratamento de câncer de próstata. Está associada a alterações hepáticas, com raros relatos graves, porém fatais, de hepatite fulminante, sem relação comprovada com dose ou tempo de uso do medicamento. Pode ser empregada na dose de 125 a 500 mg/dia em mulheres com AAG e síndrome SAHA (seborreia, acne, hirsutismo, alopecia). No entanto, a Anvisa indica a flutamida apenas para o tratamento do câncer de próstata, sendo contraindicado e proibido seu uso na dermatologia.

## ▪ Inibidores androgênicos

### Finasterida

A finasterida é um inibidor específico da  $5\alpha$ -redutase tipo II, responsável pela conversão da testosterona em DHT. Esta enzima está presente nos folículos pilosos principalmente no vértex do couro cabeludo e nas glândulas sebáceas. Como não atua diretamente nos receptores androgênicos, a finasterida não é considerada um antiandrogênio clássico.

Em homens tratados com doses de 5 a 400 mg de finasterida, a concentração sérica da DHT é reduzida em 60 a 80% e as concentrações de testosterona e estradiol aumentam 15%, mas permanecem em níveis considerados normais. Além disso, reduz o nível de DHT e aumenta a concentração de testosterona nos folículos pilosos (Quadro 60.4).

Quadro 60.4	Efeitos dos antiandrogênios sobre os níveis de DHT e testosterona.	
	Finasterida	Dutasterida
DHT nos folículos pilosos do couro cabeludo	↓	↓
Testosterona nos folículos pilosos do couro cabeludo	↑	↑
DHT sérica	↓	↓↓
		↑↑

Adaptado de Rogers NE e Avram RM (2008). DHT = di-hidrotestosterona.

Os resultados são observados após 6 meses a 1 ano de uso. Estudos clínicos demonstraram que, após uso por 5 anos, aproximadamente 90% dos pacientes notaram uma parada na queda dos cabelos, enquanto 65% tiveram repilação. É necessário manter o seu uso indefinidamente; geralmente ocorre nova queda com sua suspensão.

A finasterida é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo metabolizada pelo fígado e excretada na urina e nas fezes. Quantidades mínimas da substância são encontradas no sêmen, sendo incapazes de causar efeitos colaterais nas mulheres expostas pelo contato sexual ao homem em tratamento.

É indicação precisa no tratamento da AAG masculina de leve a moderada, especialmente quando localizada no vértex, na dose de 1 mg/dia (Propecia®). Pode ser usada no hirsutismo, na acne e na hidradenite supurativa. Na alopecia feminina, é utilizada na dose de 2,5 a 5 mg/dia, porém seu uso em mulheres não é aprovado pelo FDA. Na literatura, 50% das mulheres não respondem à terapia com finasterida. É contraindicada em crianças, gestantes (categoria X) e nos casos de hipersensibilidade à substância.

Os efeitos colaterais incluem redução da libido, disfunção erétil e redução do volume do esperma em menos de 4% nos homens em uso de finasterida 1 mg/dia. O seu efeito é dose-dependente, sendo reversível com a suspensão da substância. Os pacientes jovens devem ser alertados quanto a possibilidade de a substância ser causa de infertilidade temporária, principalmente por redução do volume de líquido prostático seminal, ou mesmo oligospermia.

Outro efeito colateral observado é a teratogenicidade, com alterações no trato geniturinário de fetos masculinos, por isso a gravidez deve ser evitada durante a terapia e as mulheres em idade fértil devem usar método contraceptivo. O ressecamento da pele é observado por 20 a 25% dos pacientes. A doação de sangue deve ser evitada até 6 meses da última dose da finasterida, pelo risco de a transfusão ser realizada em mulheres com potencial para engravidar.

Não existe consenso quanto ao monitoramento laboratorial dos pacientes em uso de finasterida para AAG. Entretanto, os níveis do antígeno prostático (PSA) podem estar reduzidos de 20 a 30% com o uso da finasterida na dose de 1 mg/dia. Dessa maneira, propõe-se dosar o PSA basal antes do início da terapia e, caso seja necessária sua dosagem durante o uso da finasterida, sugere-se corrigir o valor do PSA, dobrando o valor encontrado em todos os homens com pelo menos 41 anos e sem hiperplasia prostática.

## **Dutasterida**

A dutasterida é um potente inibidor da 5 $\alpha$ -redutase tipos 1 e 2. Após 24 h de sua administração, os níveis de DHT encontram-se reduzidos em até 90%. Em função de sua grande habilidade em inibir a DHT, acredita-se que a dutasterida seja mais eficaz em promover o crescimento dos

foliculos pilosos no couro cabeludo que a finasterida nos casos de AAG. Além disso, pode ser útil no tratamento do hirsutismo, da acne e de outras doenças relacionadas com os hormônios sexuais.

Estudo recente, em fase II, comparou a dutasterida na dose de 2,5 a 5 mg de finasterida e demonstrou melhores respostas e maior rapidez e eficácia da dutasterida no estímulo ao crescimento capilar. Sabe-se que a dose de 2,5 mg (utilizada no tratamento da HPB) foi consistentemente superior à de 0,5 mg, porém com mais paraefeitos.

Como a dutasterida é metabolizada pelo citocromo P450, medicações como ritonavir, cetoconazol, verapamil, diltiazem, cimetidina e ciprofloxacino podem aumentar sua concentração sérica. Ela pode ser absorvida pela pele e, por isso, recomenda-se que mulheres em idade fértil ou grávidas não manipulem as cápsulas do medicamento.

A posologia proposta é de 0,5 mg/dia. Por apresentar meia-vida de aproximadamente 5 semanas, alguns autores propõem que ela possa ser utilizada em esquemas alternativos como em dias alternados, semanalmente ou até mensalmente, porém faltam estudos para comprovar a eficácia desses esquemas.

Os efeitos colaterais são semelhantes aos da finasterida, podendo ocorrer disfunções erétil e da ejaculação, redução da libido e ginecomastia. No entanto, por apresentar meia-vida prolongada, seus efeitos colaterais podem ser mais prolongados e difíceis de reverter. Ainda não existe aprovação pelo FDA para seu uso em homens e mulheres.

## **Cetoconazol**

É um antifúngico imidazólico que, secundariamente, tem a capacidade de inibir enzimas relacionadas com a síntese de hormônios esteroides, entre eles os glicocorticoides e os andrógenos. Doses entre 400 e 800 mg/dia são necessárias para inibir a produção androgênica. Há relatos do seu uso no tratamento do hirsutismo, mas não na terapia de outros distúrbios relacionados como acne e AAG.

Seus efeitos colaterais incluem náuseas, epigastralgia, cefaleia, trombocitopenia e ginecomastia. Disfunção hepática com aumento de transaminases ocorre em 5 a 10% dos pacientes. Há relatos de hepatite fulminante por hipersensibilidade após uso de cetoconazol oral.

## **▶ Tratamento estético dos cabelos**

*Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias e Leonardo Spagnol Abraham*

Os dermatologistas necessitam enriquecer o conhecimento a respeito não somente das doenças do couro cabeludo, como também das interações moleculares dos cosméticos usados na fibra capilar, incluindo a influência de tais produtos quando absorvidos pelo epitélio do couro cabeludo. A cada dia aumentam as consultas médicas para esclarecimento de quais técnicas e

produtos químicos são mais indicados para promover as alterações desejadas nos cabelos e, ao mesmo tempo, para que se mantenham saudáveis e belos. Esta seção destina-se a fornecer ao dermatologista subsídios sobre a estrutura e o comportamento físico-químico da haste capilar e sua interação com os produtos químicos disponíveis.

## ▪ Estrutura do cabelo

A haste capilar constitui-se de três partes a partir da camada mais externa: cutícula, córtex e medula (Figura 60.15, Capítulo 1 e Figuras 1.12 e 1.13).

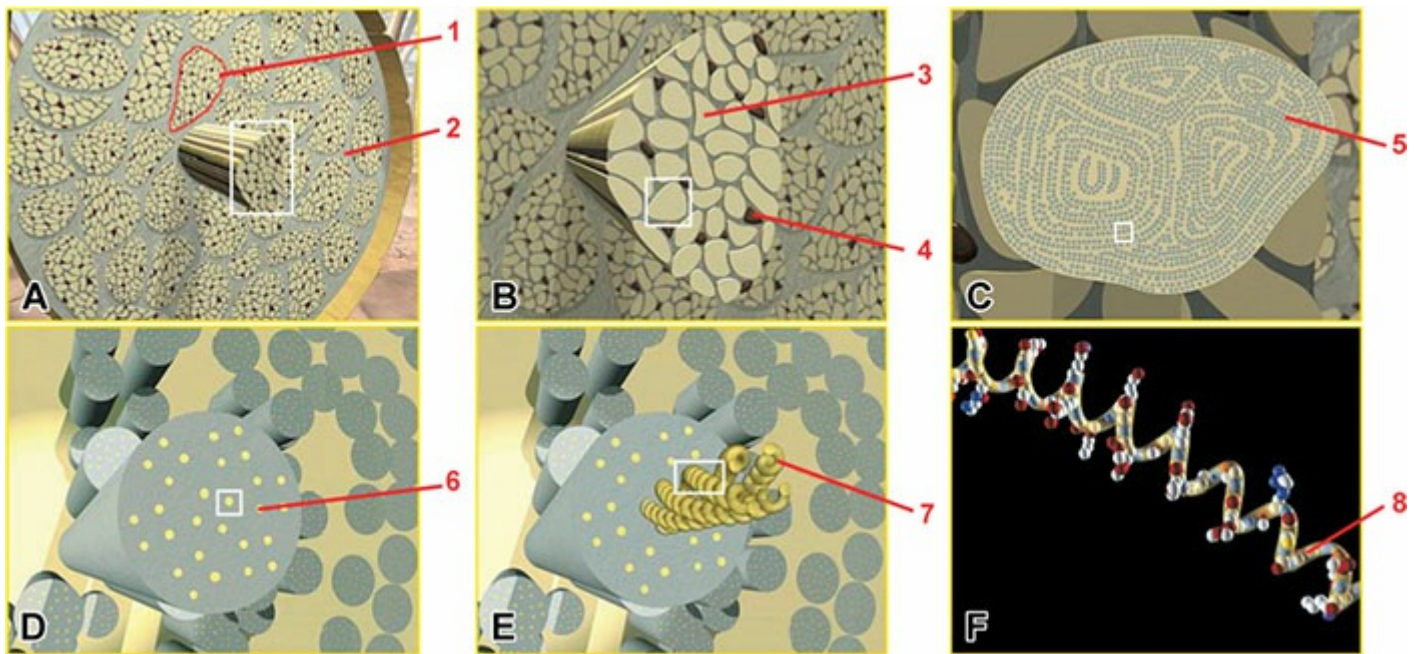


Figura 60.15 Estrutura do pelo. A. Células corticais (1) envolvidas por uma substância intercelular rica em lipídios e proteínas (2). B. Macrofibrilas de queratina (3) dispostas na mesma direção da célula. Pequenos grânulos de melanina (4). C. Em aumento, é possível observar que cada macrofibrila é composta por inúmeros elementos menores, as microfibrilas (5). D. Cada microfibrila aparece como um arranjo de elementos menores denominados protofibrilas (6). E. Aumentando ainda mais é possível visualizar as quatro cadeias de queratina formando uma alfa-hélice (7). F. Estrutura molecular de uma das cadeias de queratina (8).

## Cutícula

É o envelope externo da fibra, sendo uma região quimicamente resistente e com alta concentração de cistina. É formada por queratinócitos biologicamente inativos organizados em camadas denominadas “escamas”, unidas por cimento intercelular rico em lipídios. As células sobrepõem-se umas às outras como telhas, formando uma camada com espessura que varia entre 5 e 10 células. A cutícula é a região que sofre os maiores danos provocados pelas agressões físicas diárias como lavar, pentear e secar os fios, além das agressões químicas como tinturas e alisamentos.

## Córtex

É o corpo real da fibra, com 90% de seu peso total. É formado por células preenchidas por

queratina, ricas em enxofre, envolvidas por uma substância intercelular rica em lipídios. É a organização das fibras de queratina, assim como sua estrutura química, que confere à fibra capilar suas propriedades físicoquímicas. As células do córtex contêm, no seu interior, estruturas alongadas denominadas macro e microfibrilas de queratina. As macrofibrilas contêm as microfibrilas, que, por sua vez, contêm as protofibrilas. Estas últimas são compostas por cadeias polipeptídicas em formato de  $\alpha$ -hélice, cujas estrutura e forma química são mantidas por ligações entre os átomos de diferentes cadeias. Essas ligações podem ter forças variáveis: fracas como as pontes de hidrogênio ou fortes como as ligações iônicas e pontes dissulfeto. Tais ligações químicas, quando rompidas em caráter permanente ou temporário, possibilitam a mudança da forma física do pelo (alisamento ou permanente).

As células da haste do pelo têm arranjo estrutural helicoidal e são separadas por um estreito espaço que contém um material proteico intercelular que as mantém coesas. O córtex divide-se em três camadas: ortocórtex, mesocórtex e paracórtex no qual encontram-se os polipeptídios de queratina dispostos dois a dois, um ácido com um básico, formando os protofilamentos, responsáveis pela capacidade da queratina de ser estendida e estirada. A endocutícula é a camada mais interna de cada célula da cutícula e consiste em proteínas amorfas. Esta é a área mais vulnerável ao ataque de xampus, a depósito de resíduos, a atritos e fraturas por tração, ao ato de pentear ou ao tratamento químico.

## **Medula**

Ainda não se conhece a verdadeira função da medula no ser humano, apesar de diversos estudos, inclusive genéticos, estarem sendo conduzidos. Em alguns animais, como os ursos, sabe-se que a medula relaciona-se com mudanças nas fases do pelo vinculadas ao período de hibernação. Os pelos brancos do couro cabeludo apresentam medula e, por isso, são mais grossos do que os pelos pigmentados. Há várias hipóteses que tentam explicar este fato, como a manutenção do calor corporal em pacientes mais velhos e com menos cabelos.

### **■ Queratinas**

São proteínas filamentosas que apresentam uma estrutura de  $\alpha$ -hélice central, cujo principal aminoácido é a cisteína (17%). Quatro longas  $\alpha$ -hélices separadas por três regiões não helicoidais formam um tetrâmero com dímeros idênticos dispostos antiparalelamente. Esses tetrâmeros formam um protofilamento cujos pares formam uma protofibrila. A associação lateral de quatro protofibrilas forma um filamento cilíndrico de queratina. Os cilindros de queratina ficam dispersos em uma matriz lipoproteica.

Conclui-se, então, que cabelos são estruturas formadas por unidades proteicas  $\alpha$ -helicoidais, com formato espiralado, cujos aminoácidos ligam-se por meio de pontes dissulfeto, hidrogênio e ligações iônicas, conferindo-lhe ao mesmo tempo firmeza e flexibilidade.

### **■ Propriedades físicas do cabelo**



A resistência do cabelo é dada pelo córtex, porém uma cutícula intacta é necessária para a proteção do interior da haste capilar. O cabelo na água, por sofrer hidrólise, pode ser esticado em até 30% do seu tamanho sem sofrer qualquer dano. A porosidade da haste capilar é de aproximadamente 20%, e o peso do cabelo pode aumentar em 12 a 18% quando molhado. A absorção é muito rápida, com taxa de absorção de 75% nos primeiros 4 min. A eletricidade estática afeta preferencialmente cabelos secos, pois são maus condutores. Pode-se criar um problema estético, pois cada haste repele-se, dando o aspecto “arrepiado” (*frizz*) do cabelo. Este problema pode ser contornado, penteando o cabelo sob condições de baixa temperatura, aumentando a umidade capilar e escolhendo corretamente os cosméticos capilares utilizados.

## ■ Cabelos e etnias

Cabelos afro-étnicos, asiáticos e caucasianos têm a mesma composição química, porém com algumas diferenças estruturais que conferem as características visuais tão peculiares a cada tipo.

Os cabelos afro-étnicos têm as moléculas de aminoácidos sulfurados dispostas de modo diferente, conferindo-lhes aspecto espiralado, com pontos de constrição ao longo do fio, diâmetros variados ao longo da haste e forma elipsoide. Oferecem menor resistência à fratura quando penteados, apresentam menor lubrificação ao longo do fio e maior proporção cutícula/córtex, o que lhes confere menos massa. O fio é achatado em forma de fita, com crescimento paralelo ao couro cabeludo. Por tudo isso é um cabelo mais difícil de desembaraçar e pentear.

Os cabelos asiáticos são os mais lisos e mantêm um diâmetro invariável ao longo da haste. Têm a maior resistência à fratura quando penteados, maior lubrificação em toda a extensão do fio e maior proporção cutícula/córtex (mais massa). Os fios são cilíndricos e crescem perpendicularmente em relação ao couro cabeludo, sendo desembaraçados com maior facilidade.

Os fios de cabelos caucasianos são intermediários em relação às características dos cabelos afro-étnicos e asiáticos, com ampla variação entre os indivíduos. O número de folículos pilosos distribuídos pelo couro cabeludo varia segundo a etnia e o tipo de cabelo:

- caucasiano loiro: 130.000 folículos
- caucasiano castanho-escuro/preto: 110.000 folículos
- caucasiano ruivo: 90.000 folículos
- afro-americano: 90.000 folículos
- asiático: 90.000 folículos.

As mulheres negras apresentam cabelos mais curtos quando comparados com os outros tipos de cabelo, mesmo após um período prolongado sem corte. Isto se explica pelo fato de o cabelo afro-étnico crescer mais lentamente do que o caucasiano (0,9 cm/mês contra 1,3 cm/mês). A secreção sebácea é superior no cabelo afrodescendente, entretanto a configuração em espiral da haste torna mais difícil a distribuição homogênea da oleosidade natural do couro cabeludo ao longo dos fios,

deixando-os com pouco brilho e aparência ressecada. No cabelo liso asiático ou caucasiano, a superfície lisa e regular promove melhor reflexão da luz e distribuição homogênea do sebo ao longo dos fios, que aparentam ser mais brilhantes e maleáveis.

## ▪ **Cor dos fios**

A queratina é incolor. A cor dos cabelos do couro cabeludo é dada pela melanina do córtex e da medula, possivelmente oriunda dos melanócitos do bulbo capilar, que compõem apenas 3% da massa do fio. Existem dois tipos de melanina que determinam a cor natural dos cabelos: cinza, loiro, castanho, vermelho e preto, dependendo da quantidade e da taxa de eumelanina (marrom e preta) e feomelanina (amarela e vermelha). A melanina nos grânulos encontra-se ligada a uma proteína referida como melanoproteína. Ambas as melaninas são dependentes da quantidade de cisteína no melanócito. A pigmentação do cabelo ocorre durante a fase anágena e é promovida pela transferência de eumelanossomas ou feomelanossomas dos melanócitos na papila dérmica folicular. Esses melanócitos são diferentes dos presentes na epiderme, apresentam dendritos mais longos e relação melanócitos/queratinócitos menor (1:1 a 1:4) que da epiderme (1:25 a 1:40).

## ▪ **Tipos de alisamento**

### ***Físico-químico***

Destacam-se o secador e a piastra (“chapinha”), que promovem um alisamento temporário, que dura apenas até a próxima lavagem. A água provoca a hidrólise das pontes de hidrogênio, que também são responsáveis pela manutenção da forma do fio de cabelo, e este fica mais liso enquanto molhado. A desidratação rápida e o calor possibilitam uma selagem das cutículas na forma alisada, o que se mantém até que o fio seja novamente hidratado.

### ***Químico***

É definitivo. A área tratada não volta ao seu estado original. As substâncias empregadas no alisamento químico são o hidróxido de sódio (HS) ou lítio, hidróxido de guanidina (HG), sulfitos e tioglicolato de amônio ou de etanolamina.

Trata-se de um processo químico de redução sob um pH alcalino, em que ocorre absorção de água com abertura das escamas e quebra das pontes dissulfeto da molécula de queratina. No caso do HS ou do HG ocorre um processo denominado lantionização, em que um terço dos aminoácidos de cistina é substituído por lantionina com menor grau de hidrólise das pontes peptídicas. No caso do tioglicolato ocorre a ruptura das pontes dissulfeto dos aminoácidos de cistina, resultando em duas moléculas de cisteína para cada cistina. Neste tipo de alisamento há necessidade da adição de um agente neutralizador para que as pontes dissulfeto reconstituam-se novamente na nova forma do fio: lisa. Em geral, utiliza-se o peróxido de hidrogênio (água oxigenada) em uma reação química de oxidação. É interessante o fato de o tioglicolato também ser usado para permanentes, porém neste caso o fio de cabelo é mantido na forma de espiral e a

aplicação do neutralizador é feita para preservar o cabelo na forma enrolada, sendo o processo químico igual ao do alisamento, só que em vez de o fio ser enxaguado e secado na forma lisa, ele é secado na forma enrolada.

A queda de cabelo pós-alisamento químico com HS, HG ou tioglicolato pode ocorrer se houver um erro de técnica, resultando em fratura da haste capilar. Também pode ocorrer eczema de contato por irritante primário ou alérgico, caso o produto entre em contato com o couro cabeludo. Não se sabe se tais alisamentos podem provocar dano ao folículo pilossebáceo ou indução de eflúvio telógeno e alopecia cicatricial central centrífuga. Entretanto, frente a um paciente com qualquer tipo de alopecia, é recomendada a suspensão, pelo menos temporária, dos alisamentos.

## ***Escovas progressivas***

O alisamento à base de formol, também chamado de escova progressiva, é um procedimento não liberado pela Anvisa, pelo fato de o formol ou formaldeído ser considerado uma substância potencialmente cancerígena, podendo causar câncer de pulmão, de cérebro e leucemia, tendo sua venda vedada a farmácias comuns. A adição do formaldeído líquido a cremes de cabelo e soluções contendo hidrolisado de aminoácidos carregados eletricamente promove a ligação química dos componentes da mistura à queratina do fio molhado que, quando desidratado rapidamente pelo secador e pela piastra, mantém-se sob a forma lisa por muitas lavagens. O formaldeído é um produto volátil, porém, durante o uso do secador de cabelo, ocorre sua potencialização e a inalação do composto ocorre mais intensamente do que aquela do formaldeído misturado a líquidos usados na preservação de cadáveres em hospitais universitários. O uso de formol (formaldeído) é liberado pela Anvisa no limite máximo de 0,2% como conservante e 5% para esmaltes. Entretanto, a Anvisa não autoriza sua utilização nos cabelos, mesmo nas concentrações permitidas, em função da volatilização do mesmo durante o procedimento e sua consequente aspiração e possível absorção percutânea pelo couro cabeludo.

Apesar de inúmeros nomes fictícios e da promessa dos cabeleireiros de que seus “novos” alisantes não contêm formol, todos os produtos que mantêm os cabelos lisos mesmo após molhá-los somente podem ser à base de tioglicolato, guanidina ou HS ou lítio. O que não possuir alisante químico é, sem dúvida, um aldeído (incluem-se como aldeído: formaldeído, glutaraldeído, ácido glioxílico, ácido formofórmico), sendo popularmente chamado de escova progressiva ou escova de queratina, entre outros nomes. O formaldeído liga-se às proteínas da cutícula e aos aminoácidos hidrolizados da solução de queratina, formando um filme endurecedor ao longo do fio, impermeabilizando-o e mantendo-o rígido e liso. Algumas escovas progressivas se dizem “livres de formaldeído”, mas apresentam em sua composição o metileno glicol, que, quando aquecido, transforma-se em formol.

O efeito é o mesmo da calda da maçã do amor: por fora, lindo e brilhante, mas, por dentro, desidratado e quebradiço. O fio torna-se suscetível à fratura em consequência dos traumas normais do dia a dia, como pentear e prender os cabelos.

O glutaraldeído é um dialdeído saturado, ligeiramente ácido em seu estado natural, que vem sendo utilizado como alisante desde a proibição do formol. É um líquido claro, encontrado em solução aquosa a 50%. Sua atividade deve-se à alquilação de grupos sulfidríla, hidroxila, carboxila e amino, alterando DNA, RNA e síntese de proteínas. A mutagenicidade do glutaraldeído é extremamente similar àquela do formaldeído. A exposição por inalação ao glutaraldeído e ao formaldeído resulta em danos aos tecidos do trato respiratório superior. O glutaraldeído é de seis a oito vezes mais forte do que o formaldeído para produzir ligações cruzadas na proteína do DNA e cerca de dez vezes mais intenso do que o formaldeído na produção de danos teciduais no interior do nariz após a inalação. A International Agency for Research on Cancer (IARC) classifica a substância no grupo 2A, ou seja, como provável carcinógeno humano. Já a New Zealand Nurses Organization considera o glutaraldeído neurotóxico, levando à perda de memória e à dificuldade de concentração, além de cansaço e fadiga.

A preferência pelos alisamentos com aldeídos deve-se à incompatibilidade entre clareamento dos cabelos ou reflexos com os alisantes químicos éticos. Portanto, alguém que tornou seus cabelos louros de modo artificial não poderá alisá-los de modo convencional com tioglicolato, guanidina ou HS ou lítio, pois os fios imediatamente se partirão e cairão. Por isso, estas pessoas escolhem correr riscos desnecessários à saúde ao alisar os cabelos com formol ou glutaraldeído.

Um dos efeitos colaterais mais comuns para alérgicos ao formaldeído é o aparecimento de lesões eritematodescamativas pruriginosas na área pré-auricular, exatamente a área da pele da face tocada pelos cabelos tratados com os aldeídos (Figura 60.16).



Figura 60.16 Lesão eritematodescamativa na região pré-auricular: eczema de contato ao formaldeído.

O couro cabeludo também pode apresentar certo grau de eritema e descamação, variando de intensidade. Na dermatoscopia observam-se escamas brancacentas em formato de bulbo de cebola envolvendo o folículo piloso semelhante ao aspecto observado na dermatite seborreica, porém localizadas em áreas circunscritas (Figura 60.17). Os cabelos, mesmo limpos e recém-lavados, apresentam aspecto brilhoso e lustroso, como que revestidos por plástico.

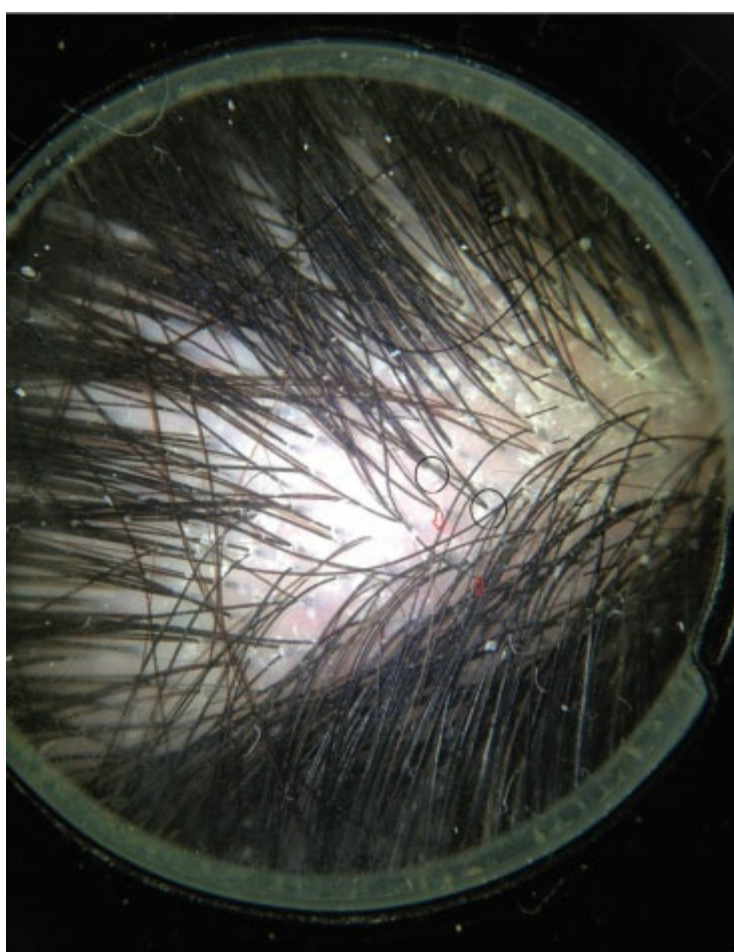


Figura 60.17 Alergia ao formaldeído. Na dermatoscopia observam-se escamas brancacentas em formato de bulbo de cebola envolvendo o folículo piloso semelhante ao aspecto observado na dermatite seborreica.

## ■ Coloração

A coloração permanente (oxidação) é feita por meio de soluções alcalinas (pH 9 a 10) à base de amônia que penetram pela cutícula. Podem escurecer ou clarear os fios, sendo mais eficazes para os fios grisalhos ou brancos. O pigmento é permanente, não sendo removido jamais por lavagens. A raiz deve ser tingida a cada 4 ou 6 semanas. A coloração permanente resulta de uma reação de oxidação entre paraminofenóis, metaminofenóis, fenilenodiaminas e peróxido de hidrogênio. É recomendado que procedimentos de alisamento ou permanente sejam realizados pelo menos 2 semanas antes da coloração.

A diferença entre a coloração com tintura permanente ou semipermanente (tonalizante) está somente na presença de amônia na primeira. A amônia atua elevando o pH do fio, o que provoca seu intumescimento. Com isso, o produto consegue penetrar profundamente pela cutícula, podendo chegar ao córtex. Popularmente, credita-se à amônia algum grau de toxicidade ao fio, fato que não é verdadeiro, pois a amônia não é tóxica, apenas aumenta a penetração de substâncias comuns aos dois tipos de tingimento. Portanto, os tonalizantes também contêm resorcina, resorcinol, parafenilenodiaminas e paraminofenóis, assim como as tinturas permanentes. Os dois diferem entre si pela presença ou ausência da amônia, ou seja, maior ou menor pH de atuação.

## **Descoloração**

Refere-se à remoção parcial ou total da melanina natural do cabelo (luzes, mechas). O método mais comum envolve o uso de peróxido de hidrogênio a 12% em base alcalina (amônia). Inicialmente, os grânulos de melanina são dissolvidos, e o fio tende à cor marrom-avermelhado. Em seguida, existe uma etapa de descoloração mais lenta. O mecanismo de ação não é totalmente explicado, porém acredita-se que a primeira fase envolva a destruição de diferentes ligações químicas que mantêm as partículas dos pigmentos, enquanto a segunda etapa parece envolver a ruptura da estrutura polimérica da melanina. O processo também destrói algumas pontes dissulfeto da queratina, o que leva a um enfraquecimento do fio. Também ocorre dano à cutícula, o que faz com que os cabelos fiquem porosos.

## ■ **Xampus**

O principal objetivo dos xampus é a remoção de sebo, suor, restos celulares, íons, ácidos graxos dos produtos de cabelo, partículas metálicas oxidadas e impurezas do couro cabeludo. Mas, para as pessoas em geral, os xampus devem contribuir positivamente para a estética dos cabelos. Um xampu pode ter mais de 40 ingredientes em sua fórmula, pois, além dos surfactantes, que são os agentes limpadores, existem os agentes condicionantes para minimizar a agressão ao fio. Esses agentes podem ser lipídios, ácidos carboxílicos, agentes catiônicos e silicones (dimeticona, amodimeticona). O principal elemento de um xampu é o surfactante ou detergente.

## **Surfactantes**

São agentes de limpeza que substituíram o sabão para higienização. Os surfactantes solubilizam estas impurezas, impedindo-as de se depositarem novamente na haste ou no couro cabeludo. Os detritos são gorduras lipossolúveis (sebo) que não se misturam com a água. Para que sejam retirados da haste capilar, os surfactantes apresentam uma porção molecular hidrofóbica e outra hidrofílica. A primeira liga-se quimicamente com a gordura e a outra parte, com a água. Os surfactantes compõem-se de uma cadeia lipídica de hidrocarbonetos com uma extremidade polar no final da cadeia lipídica e uma cauda apolar. A extremidade polar é capaz de dar a esta porção da molécula características hidrofílicas que tornam possível solubilizar em água e enxaguar tais detritos. Os surfactantes em contato com a água adquirem a formação estrutural de uma micela. Sua estrutura torna-se esférica com o exterior hidrofílico que pode ser enxaguado pela água, e o interior hidrofóbico, no qual se ligam as gorduras e os detritos. Dependendo da carga elétrica da extremidade polar, os surfactantes são classificados em quatro grupos: aniônicos, catiônicos, anfotéricos e não iônicos. Os principais agentes de limpeza são os aniônicos. O sabão, que também é um detergente aniônico, em contato com a água deixa um depósito alcalino muito danoso ao cabelo e à pele e que se precipita em forma de sais de cálcio os quais se acumulam nos fios, deixando-os opacos e embaraçados. Isso não acontece com os novos surfactantes aniônicos derivados da sulfatação de ácidos graxos e análogos polioxietilenos (alquil sulfatos, alquil éter sulfatos), que são higienizadores suaves e cosmeticamente superiores. São exemplos: lauril sulfato

de sódio, lauril sulfato de amônio, laureto sulfato de amônio, alfa olefin sulfonato. A expressão atual “xampu sem sulfato” refere-se a uma preparação sem o surfactante aniônico, o que diminui a capacidade higienizadora do xampu.

Surfactantes catiônicos, anfotéricos e não iônicos são acrescentados a algumas fórmulas de xampus para minimizar os efeitos geradores de eletricidade estática provocados pelos surfactantes aniônicos. São agentes limpadores mais suaves. Os surfactantes catiônicos, por terem a carga elétrica positiva, ligam-se rapidamente aos fios que estão carregados negativamente pelo uso do surfactante aniônico, diminuindo o efeito *frizz*. Além disso, melhoram a formação de espuma e a viscosidade do produto final. A eletricidade estática verificada ao final da utilização do xampu resulta exatamente do equilíbrio entre as cargas elétricas durante a retirada do sebo e dos resíduos. A carga elétrica negativa das fibras capilares repele a carga elétrica, também negativa, da micela. A repulsão das cargas viabiliza o enxágue pela água. Mas, o resultado é um aumento na negatividade preexistente dos fios e a formação de complexos estáveis que se ligam com a queratina, provocando uma repulsão entre os fios por excesso de eletricidade estática. Apesar de os agentes catiônicos tentarem neutralizar este efeito, há a interferência do pH do xampu, que pode acentuar a eletricidade estática e diminuir a neutralização das cargas. O pH do couro cabeludo é 5,5 e do fio de cabelo é de 3,67. Há variações nos cabelos quimicamente tratados. Quando um xampu é alcalino em relação ao pH do pelo, ocorre a abertura das escamas, entrada de água excessiva e aumento da eletricidade estática entre os fios. O *frizz* intensifica-se e os fios apresentam-se mais ásperos e difíceis de pentear (Quadro 60.5).

Quadro 60.5		Surfactantes utilizados nos xampus.
Tipo	Exemplos	Características
Aniônico	Lauril sulfato, lauril éter sulfato, sarcosinas, sulfossuccinatos	Limpeza profunda Deixam o cabelo ressecado, duro, opaco
Catiônico	Sais de amônio quaternário	Limpeza fraca, produzem pouca espuma Deixam o cabelo macio e maleável
Não iônico	Álcool polioxietileno, éster sorbitol polioxietileno, alcanolamidas	Limpeza leve Deixam o cabelo maleável
Anfotérico	Betaínas, sulfateínas	Limpeza moderada, não irritam os olhos Deixam o cabelo maleável

## ▪ Condicionadores

São substâncias que visam desembaraçar, facilitar o penteado, reduzir a agressão dos efeitos físicos e químicos aos quais os cabelos são submetidos diariamente, como o simples ato de pentear, mantendo o aspecto cosmético do fio, sua maciez e diminuindo o aspecto esvoaçado (efeito *antifrizz*). Os condicionadores compõem-se de óleos vegetais e minerais, ceras, álcool de cadeia longa, substâncias catiônicas (carregadas positivamente), triglicerídios, ésteres, silicones e ácidos graxos. As ligações e interações dos componentes dos cosméticos com a queratina são



influenciadas por carga elétrica do ingrediente, tamanho da molécula, ponto isoelétrico do fio e pelos ingredientes previamente aderidos à cutícula. São ingredientes comuns aos condicionadores: cloreto de esteralcônio, cloreto de cetrimônio, cloreto de dicetilamônio, polímero JR (poliquaternário 10), polímeros quaternários, guar catiônico, acrilamida, metacrilato, polímeros neutros (copolímeros, polivinil) e ácidos graxos (ácidos láurico, mirístico e palmítico) e, especialmente, os silicones.

Os ingredientes podem agir tanto na superfície do fio quanto na profundidade do córtex. As substâncias que atuam na cutícula têm alto potencial de adsorção, que significa um modo de adesão ou revestimento, também denominado efeito filme. Substâncias de peso molecular alto atuam mais na cutícula, enquanto as de peso molecular baixo penetram até as camadas mais internas do fio. Também existe influência do pH, pois substâncias de pH ácido atuam com mais rapidez, com efeito desembaraçante, por diminuírem a carga eletrostática. Já as substâncias alcalinas penetram mais no interior da haste e agem mais lentamente. As primeiras são os condicionadores e outros produtos de ação rápida (1 a 3 min) e as outras são as máscaras que necessitam de pelo menos 15 min de aplicação. O condicionador ideal deve ter pH entre 4,1 e 4,9. Uma categoria muito difundida entre os agentes condicionantes são os polímeros – substâncias encontradas nos xampus, condicionadores, cremes com e sem enxágue, mousses e fluidos. Sua função é diminuir a carga eletrostática dos fios e aumentar a substantividade do fio, formando um filme protetor.

Os polímeros ligam-se ao cabelo por três tipos de ligação (iônica e covalente, pontes de hidrogênio e forças de atração de Van Der Waals) e são classificados em: (1) catiônicos: poliquaternário de amônio, dimetil amônio, cloreto de estearalconium ou de cetrimonium; (2) mono e polipeptídios: hidrolisado de proteínas (aminoácidos), polipeptídios derivados do colágeno. O tamanho e o peso molecular do polímero influenciam em sua absorção e dispersão pela fibra capilar e sua ligação com a queratina. Os polímeros de baixo peso molecular difundem-se no interior da fibra (peso molecular de 10 mil a 250 mil), enquanto os de alto peso molecular difundem-se na superfície da fibra (acima de 250 mil). Além disso, a carga elétrica dos fios possibilita maior ou menor ligação dos polímeros. Os polímeros catiônicos têm difícil remoção por xampus comuns (resíduos). Os polipeptídios ligam-se à fibra por terem muitos pontos iônicos e locais de ligações polares. São moléculas grandes e dispõem de áreas para ligações de Van Der Waals. Já os monômeros de proteínas (metionina, tirosina, triptofano), quando em soluções aquosas, têm peso molecular baixo e penetram no interior da fibra. Atualmente, o agente mais utilizado como condicionador é o silicone. Os silicones como ciclopentassiloxane, dimeticonol, dimeticona e amodimeticona têm efeito de filme e protegem o fio das altas temperaturas do secador e da prancha, pois difundem o calor ao longo da fibra.

## ► Bibliografia

## Afecções dos pelos

- Dawber RPR, De Berker D, Wojnarowska F. Disorders of hair. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds.). *Rook/Wilkinson/Ebling – Textbook of Dermatology*. 6<sup>+</sup> ed. Oxford: Blackwell, 1998; Vol. 4, Chap. 66, pp. 2869-973.
- Hoffmann R. TrichoScan: combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth *in vivo*. *Eur J Dermatol*. 2001 Jul-Aug;11(4):362-8.
- Hordinsky MK. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL & Rapini RP (eds.). *Dermatology*. London: Mosby, 2003; Vol. 1, Chap. 69, pp. 1033-50.

## Alopecias

- Alarcon-Segovia D, Cetina JA. Lupus hair. *Am J Med Sci*. 1974 Apr;267(4):241-2.
- Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Dec;47(6):809-18; quiz 818-20.
- Chong AH, Sinclair R. Loose anagen syndrome: a prospective study of three families. *Australas J Dermatol*. 2002 May;43(2):120-4.
- Das NK, Dutta RN, Sengupta SR. Skin lesions in lupus erythematosus: a marker of systemic involvement. *Indian J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;56(5):537-40.
- Decico JE, Furlan F. Scarring alopecias. *RBM Especiais*. 2008 Out; 65:20-6.
- Elston DM, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia (and other causes of permanent alopecia). In: Olsen EA (ed.). *Disorders of hair growth. Diagnosis and treatment*. McGraw Hill, 1994. pp. 285-313.
- Hordinsky M. Cicatricial alopecia: discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2008 Jul-Aug; 21(4):245-8.
- Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D *et al*. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Oct;39(4 Pt 1):578-89.
- Lei Y, Nie Y, Zhang JM *et al*. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol*. 1991 Dec;127(12):1851-2. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):549-66.
- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Apr;42(4):549-66; quiz 567-70.
- Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T *et al*. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil *versus* 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Sep;47(3):377-85.
- Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D *et al*. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride *versus* finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec;55(6):1014-23.
- Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol*. 2005 Sep-Oct;4(5):637-40.
- Price VH. Treatment of hair loss. Price VH. Treatment of hair loss. *NEJM*. 1999;341(13):964-73.
- Price VH, Roberts JL, Hordinsky M *et al*. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Nov;43(5 Pt 1):768-76.
- Sonthemeir RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Sontheimer RD, Provost TT (eds.), *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*. Baltimore, MD: William & Wilkins, 1996. p. 1-72.
- Strober BE, Siu K, Alexis AF. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-

label study. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jun;52(6):1082-4.

Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999 May;12(3):205-14.

Trüeb RM. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1078-86.

Trüeb RM; Swiss Trichology Study Group. Finasteride treatment of patterned hair loss in normoandrogenic postmenopausal women. *Dermatology*. 2004;209(3):202-7.

Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001 Mar-Apr;19(2):211-25.

## **Hipertricose e hirsutismo**

Camacho-Martinez F. Hypertrichosis and hirsutism. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby, 2003; Vol. 1, Chap. 70, pp. 1051-9.

Pérez-Losada E, Pujol RM, Domingo P *et al*. Hypertrichosis lanuginosa acquisita preceding extraskeletal Ewing's sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Mar;26(2):182-3.

Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb;48(2):161-79; quiz 180-1.

## **Antiandrogênios e inibidores androgênicos**

Carmina E, Lobo RA. Peripheral androgen blockade *versus* glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 1991 Nov;78(5 Pt 1):845-9.

Falsetti L, Gambera A, Platto C *et al*. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Mar-Apr;1(2):89-99.

Falsetti L, Ramazzotto F, Rosina B. Efficacy of combined ethinyloestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 1997 Nov;17(6):565-8.

Feldman D. Ketoconazole and other imidazol derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocr Rev*. 1986 Nov;7(4):409-20.

Marcondes JA, Wajchenberg BL, Abujamra AC *et al*. Monthly cyproterone acetate in the treatment of hirsute women: clinical and laboratory effects. *Fertil Steril*. 1990 Jan;53(1):40-4.

McConnell JD, Wilson JD, George FW *et al*. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Mar;74(3):505-8.

Overstreet JW, Fuh VL, Gould J *et al*. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1295-300.

Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct;59(4):547-66; quiz 567-8.

Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med*. 1994 Jan 13;330(2):120-5.

Sawaya ME. Antiandrogens and androgen inhibitors. In: Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 2<sup>+</sup> ed. Elsevier, 2007. pp. 417-35.

Sawaya ME. Novel agents for the treatment of alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 1998 Dec;17(4):276-83.

Shum KW, Cullen DR, Messenger AG. Hair loss in women with hyperandrogenism: four cases responding to finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Nov;47(5):733-9.

Wilson J. Androgens. In: Hardman JC, Limbird LE, Molinoff PB *et al*. (eds.). *Goodman & Gilman's the*

## Tratamento estético dos cabelos

- Abraham LS, Moreira AM, Moura LH, Dias MFG. Hair care: a medical overview (part 1). *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(3):130-6.
- Abraham LS, Moreira AM, Moura LH, Dias MFG. Hair care: a medical overview (part 2). *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(4):178-185.
- Bulengo-Ransby SM, Bergfeld WF. Chemical and traumatic alopecia from thioglycolate in a black woman: a case report with unusual clinical and histologic findings. *Cutis*. 1992 Feb;49(2):99-103.
- Callender VD, McMichael AJ, Cohen GF. Medical and surgical therapies for alopecias in black women. *Dermatol Ther*. 2004;17(2):164-76.
- de Sá Dias TC, Baby AR, Kaneko TM *et al*. Relaxing/straightening of Afro-ethnic hair: historical overview. *J Cosmet Dermatol*. 2007 Mar;6(1):2-5.
- Draelos ZD. Commentary: healthy hair and protein loss. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):409-10.
- Draelos ZD. Essentials of hair care often neglected: hair cleansing. *Int J Trichology*. 2010 Jan;2(1):24-9.
- Draelos ZD. Hair care: an illustrated dermatologic handbook. London. 2005; 217.
- Draelos ZD. Shampoos, conditioners, and camouflage techniques. *Dermatol Clin*. 2013 Jan;31(1):173-8.
- Draelos ZD, Kenneally DC, Hodges LT *et al*. A comparison of hair quality and cosmetic acceptance following the use of two anti-dandruff shampoos. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec;10(3):201-4.
- Draelos ZK. Hair cosmetics. *Dermatol Clin*. 1991 Jan;9(1):19-27.
- Fox GN, Stausmire JM, Mehregan DR. Traction folliculitis: an underreported entity. *Cutis*. 2007 Jan;79(1):26-30.
- Gao T, Pereira A, Zhu S. Study of hair shine and hair surface smoothness. *J Cosmet Sci*. 2009 Mar-Apr;60(2):187-97.
- Gray J, Thomas J. Hair care. In: Baran R, Maibach HI (eds.). *Textbook of cosmetic dermatology*. 4<sup>+</sup> ed. New York: Informa Healthcare, 2010. pp. 218-28.
- Gruber JV, Lamoureux BR, Joshi N *et al*. The use of x-ray fluorescent spectroscopy to study the influence of cationic polymers on silicone oil deposition from shampoo. *J Cosmet Sci*. 2001 Mar-Apr;52(2):131-6.
- Gummer CL. Cosmetics and hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Jul;27(5):418-21.
- Halder RM. Hair and scalp disorders in blacks. *Cutis*. 1983 Oct;32(4):378-80.
- Jones LN, Rivett DE. The role of 18-methyleicosanoic acid in the structure and formation of mammalian hair fibres. *Micron*. 1997 Dec;28(6):469-85.
- LaTorre C, Bhushan B. Nanotribological characterization of human hair and skin using atomic force microscopy. *Ultramicroscopy*. 2005 Nov;105(1-4):155-75. Epub 2005 Jul 14.
- Nicholson AG, Harland CC, Bull RH *et al*. Chemically induced cosmetic alopecia. *Br J Dermatol*. 1993 May;128(5):537-41.
- Obukowho P, Birman M. Hair curl relaxers: a discussion of their function, chemistry, and manufacture. *Cosmetics & Toiletries*. 1995;110:65-9.
- O'Lenick T. Anionic/cationic complexes in hair care. *J Cosmet Sci*. 2011 Mar-Apr;62(2):209-28.
- Persaud D, Kamath YK. Torsional method for evaluating hair damage and performance of hair care ingredients. *J Cosmet Sci*. 2004;55 Suppl:S65-77.

- Robbins CR. The physical properties and cosmetic behavior of hair. In: Robbins, ed. *Chemical and Physical Behavior of Human Hair*. 5<sup>+</sup> ed. New York: Springer-Verlag.
- Robbins CR, Crawford RJ. Cuticle damage and the tensile properties of human hair. Robbins CR, Crawford RJ. Cuticle damage and the tensile properties of human hair. *J Soc Cosmet Chem*. 1991 Jan-Feb; 42,59-67.
- Ruetsch SB, Kamath YK, Kintrup L *et al*. Effects of conditioners on surface hardness of hair fibers: an investigation using atomic force microscopy. *J Cosmet Sci*. 2003 Nov-Dec;54(6):579-88.
- Rushton H, Gummer CL, Flasch H. H. 2-in-1 shampoo technology: state-of-the-art shampoo and conditioner in one. *Skin Pharmacol*. 1994; 7(1-2):78-83.
- Savitha A, Sacchidanand S, Revathy T. Bubble hair and other acquired hair shaft anomalies due to hot ironing on wet hair. *Int J Trichology*. 2011 Jul;3(2):118-20.
- Scott DA. Disorders of the hair and scalp in blacks. *Dermatol Clin*. 1988 Jul;6(3):387-95.
- Sinclair RD. Healthy hair: what is it? *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007 Dec;12(2):2-5.
- Swee W, Klontz KC, Lambert LA. A nationwide outbreak of alopecia associated with the use of a hair-relaxing formulation. *Arch Dermatol*. 2000 Sep;136(9):1104-8.
- Trüeb RM. Hair loss. *Praxis (Bern 1994)*. 2003 Sep 3;92(36):1488-96.
- Trüeb RM. Shampoos: composition and clinical applications. *Hautarzt*. 1998 Dec;49(12):895-901.
- Trüeb RM. Swiss Trichology Study Group. The value of hair cosmetics and pharmaceuticals. *Dermatology*. 2001;202(4):275-82.

## Parte 17 ■ Pele nas Doenças Sistêmicas

- 61 ■ Manifestações Cutâneas Reveladoras de Neoplasia, 754
- 62 ■ Doenças Autoimunes de Interesse Dermatológico, 761
- 63 ■ Doenças Metabólicas, 786
- 64 ■ Imunodeficiências, 809

# Manifestações Cutâneas Reveladoras de Neoplasia

*Mônica Manela-Azulay, Luna Azulay-Abulafia, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

Um médico bem treinado e atento pode chegar ao diagnóstico de uma neoplasia extracutânea por meio de alterações que ocorrem na pele. As manifestações cutâneas relacionadas com neoplasias subjacentes podem ser classificadas em quatro grupos:

- metástases cutâneas de câncer visceral
- linfomas ou infiltrações leucêmicas
- doenças potencialmente reveladoras de malignidade interna
- dermatoses paraneoplásicas.

O primeiro e o segundo grupos diferenciam-se dos demais pela presença de células neoplásicas nas lesões. Nos outros dois, as lesões clinicopatológicas não são de natureza neoplásica e apresentam-se sob a forma de dermatoses bem conhecidas, algumas hereditárias e/ou congênitas e outras adquiridas. A maioria dos autores não percebe com clareza as diferenças entre eles nem a importância de saber distingui-los e tendem a agrupá-los ora com a denominação de sinais cutâneos marcadores de malignidade, ora sob o nome de dermatoses paraneoplásicas (DP), com os quais os autores do presente trabalho não concordam pelas razões apresentadas.

As doenças potencialmente reveladoras de malignidade interna (DPRMI) indicam a possibilidade da existência de neoplasia, sem que haja, entretanto, uma correlação íntima entre os dois processos, enquanto na DP essa correlação é íntima e imprescindível.

A importância na distinção entre esses dois grupos se faz no sentido da conduta a ser tomada pelo médico, que pode, inclusive, determinar a sobrevivência dos pacientes. Uma conduta investigatória agressiva nas DP e uma conduta mais expectante e dirigida, dependendo do contexto, nas DPRMI.

## ► **Metástases cutâneas de câncer visceral**

Corresponde a metástases de tumores malignos de qualquer origem. A ocorrência de metástase cutânea em pacientes com carcinoma de outro órgão é relativamente infrequente, em torno de 3%. A disseminação geralmente ocorre por via hematogênica, com exceção dos carcinomas metastáticos de mama e da cavidade oral, nos quais as metástases ocorrem principalmente por via linfática; é rara a invasão secundária direta da pele por carcinoma (contiguidade).

As seguintes etapas devem ser obedecidas pelas células neoplásicas para que as metástases se estabeleçam: (1) desprendimento do tumor primitivo; (2) invasão da parede vascular; (3) circulação através do sangue ou linfa; (4) estase em vaso do leito vascular receptor; (5) extravasamento através da parede vascular; e (6) invasão do tecido receptor.

Clinicamente, são nódulos subcutâneos ou intradérmicos de consistência em geral pétreo, de crescimento rápido, aderidos, de cor variável, que às vezes ulceram; podem ser únicos ou múltiplos (Figuras 61.1 e 61.2).



Figura 61.1 Carcinoma metastático de trato gastrointestinal – localização periumbilical. Quando de ovário, nessa localização, recebe a denominação de Sister Mary Joseph's nodules.





Figura 61.2 Câncer metastático, não identificada a localização primária.

Na mulher, a metástase cutânea mais comum é a do carcinoma de mama (70%), seguida de melanoma (12%), ovário (3,3%) e de localização desconhecida (3%). Outras formas de apresentação mais peculiares, porém não exclusivas ao de mama são: carcinoma *erisipelatoide*, *erisipeloide* ou *inflamatório*, que se caracterizam por lesões eritematoedematosas acompanhadas de calor que simulam erisipela (Figura 61.3); carcinoma *em couraça*, que ocorre quando o processo obstrutivo linfático torna-se mais crônico e infiltrativo e a pele torna-se esclerótica e com aspecto em “casca de laranja” (*peau d’orange*); carcinoma *telangiectásico*, no qual predominam áreas purpúricas mescladas com telangiectasias e pseudovesiculação, simulando um linfangioma circunscrito.



Figura 61.3 Melanoma erisipelatoide. (Cortesia do Dr. Luiz Eduardo Galvão.)

No homem, as metástases cutâneas ocorrem com a seguinte frequência: melanoma (32%), carcinoma de pulmão (12%), intestino grosso (11%), de cavidade oral e localização desconhecida (8,7%). É curioso, embora comum, que praticamente não haja relatos de metástase cutânea de tumor de próstata, sobretudo para outras regiões que não a inguinal (quatro casos). A incidência do câncer de mama no homem em relação à na mulher é de 1/100.

Na criança, o tumor que mais produz metástase cutânea é o neuroblastoma.

Algumas localizações são mais frequentes para metástases de certos carcinomas, tais como: o couro cabeludo, no qual, além dos nódulos clássicos, é possível ocorrer alopecia cicatricial (alopecia neoplástica), que é uma apresentação incomum devido à esclerose dérmica; os principais são os do trato geniturinário, pulmão, estômago e pâncreas. A parede torácica, para o de mama; a parede abdominal, em especial em torno do umbigo, para câncer principalmente do estômago e de outras localizações do tubo gastrintestinal, bem como ovários (*Sister Mary Joseph's nodules*); e do andar inferior do abdome e da genitália externa, para cânceres do trato geniturinário. As metástases de tumor renal e da tireoide podem ter aspecto angiomatoso e, inclusive, serem pulsáteis.

Muitas vezes, o grau de desdiferenciação das células tumorais é tal que não é possível fazer o diagnóstico da localização primária do tumor, sendo, portanto, necessário o uso de técnicas como imunoperoxidase, anticorpos monoclonais, imunoenzimáticas e PCR para esclarecimento etiológico. A histopatologia revela, na maioria das vezes, que se trata de um carcinoma espinocelular ou adenocarcinoma; no entanto algumas peculiaridades merecem ser ressaltadas: adenocarcinoma com células “em sinete” (trato gastrintestinal); adenocarcinoma de ovário com padrão papilar e corpos psammoma; células claras com estroma vascular proeminente (carcinoma renal). É muito característico também o achado de células neoplásicas “em fila indiana” por entre as fibras colágenas.

Metástase cutânea é sinal de péssimo prognóstico, com morte ocorrendo 3 a 6 meses após seu aparecimento. Excepcionalmente, a metástase cutânea pode ser a primeira manifestação de câncer interno, à exceção dos de pulmão (*oat cell carcinoma*) e de rim.

As estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para as principais neoplasias no Brasil relativas ao biênio 2012/2013 estão demonstradas nas Figuras 61.4 e 61.5. O carcinoma do colo do útero é mais prevalente nos países subdesenvolvidos do que nos desenvolvidos.

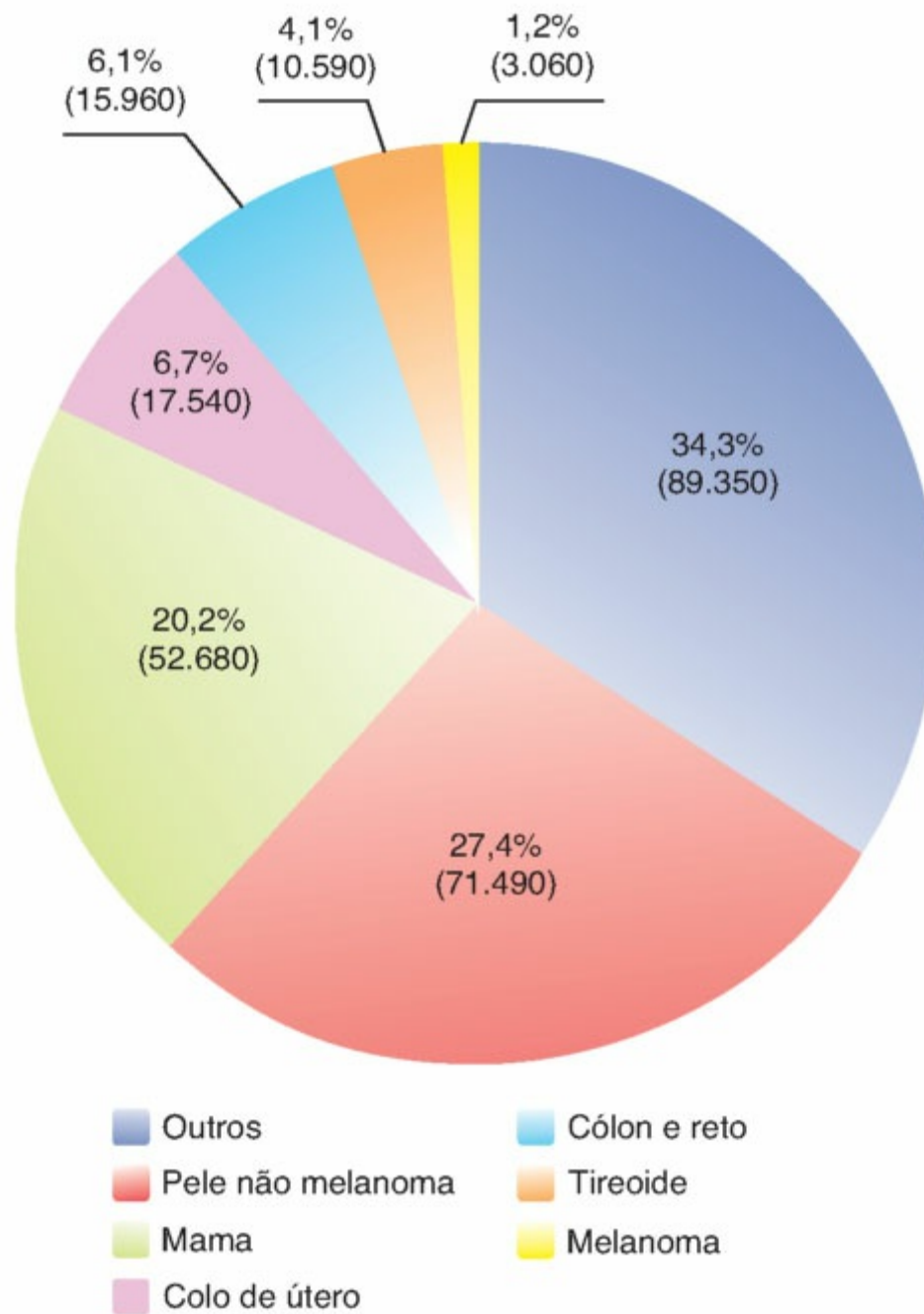


Figura 61.4 Incidência de neoplasias (INCA) – 2012/2013: sexo feminino.

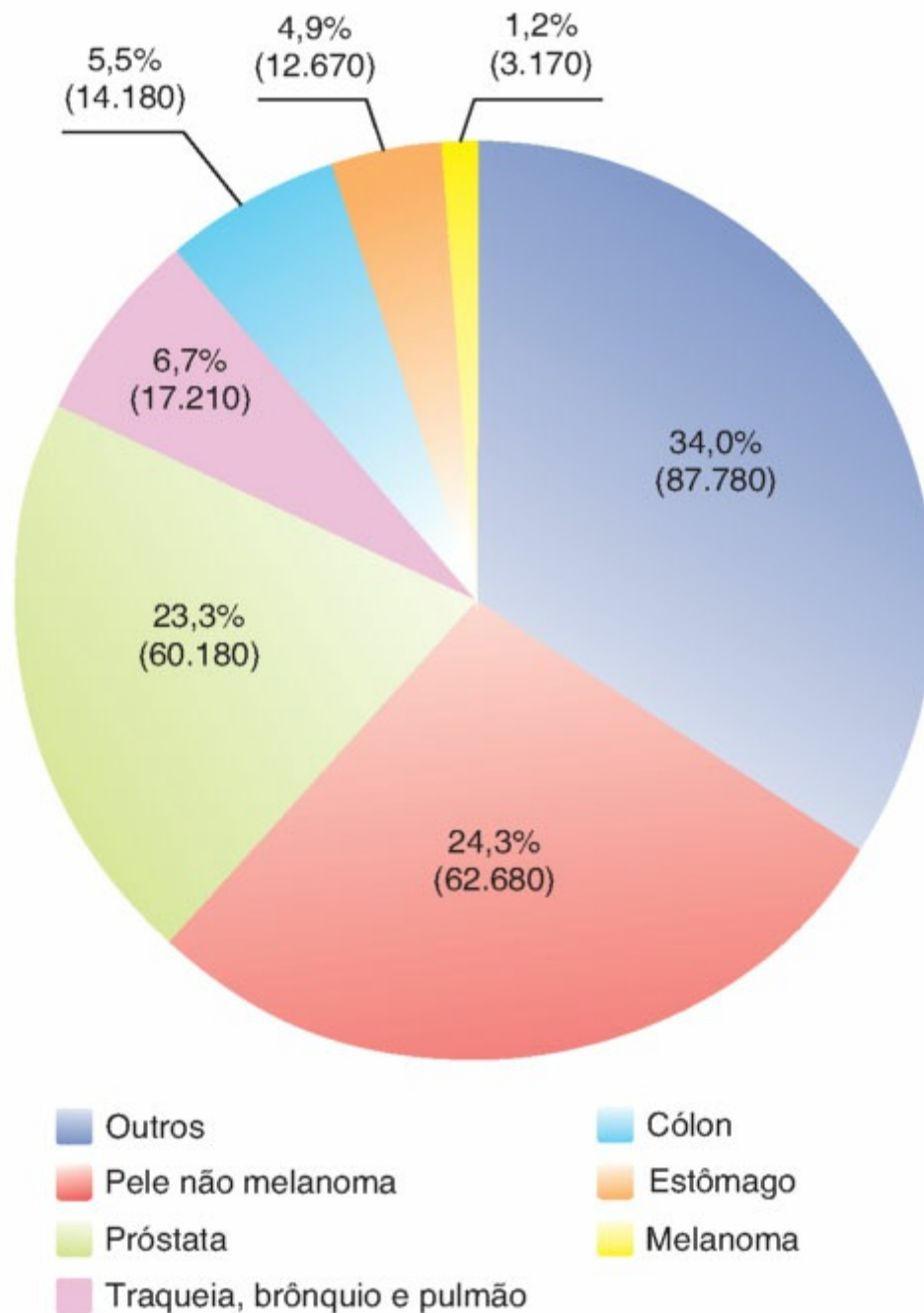


Figura 61.5 Incidência de neoplasias (INCA) – 2012/2013: sexo masculino.

## ▶ Linfomas e infiltrações leucêmicas

As infiltrações correspondem a acúmulos de células neoplásicas que podem ser de origem linfomatososa ou leucêmica (Capítulo 53).

## ▶ Doenças potencialmente reveladoras de malignidade interna

São incluídas nesse grupo dermatoses ou doenças com expressão dermatológica que, quando presentes, revelam o potencial a desenvolver ou a coexistência de malignidade visceral sem que haja, entretanto, uma relação direta entre a neoplasia interna e a manifestação cutânea. O conceito

desse grupo tem como base os quatro critérios apresentados a seguir.

▶ **Terreno (predisposição).** O terreno que predispõe, hereditariamente ou não, à dermatose é o mesmo que leva à instalação, mais cedo ou mais tarde, da malignidade interna. Como exemplo tem-se a síndrome de Howel-Evans (ceratoderma palmoplantar familiar), cujos pacientes evoluem tardiamente com câncer de esôfago (100%).

▶ **Concomitância.** A frequência do aparecimento da dermatose com a malignidade visceral é variável, podendo ir de 2 a 6%, como ocorre na síndrome de Peutz-Jeghers, a até 100%, como na síndrome de Muir-Torre.

▶ **Independência etiopatogênica.** Na malignidade visceral ocorre mutação do DNA, enquanto nas dermatoses desse grupo a patogenia é variada.

▶ **Independência evolutiva.** A evolução da dermatose é inteiramente diferente da apresentada pelo câncer visceral; a dermatose pode estar presente desde o nascimento e o câncer visceral aparecer na idade adulta. Em outros casos, a dermatose aparece e desaparece independentemente da persistência do câncer e, por último, a extirpação do câncer não acaba necessariamente com a dermatose.

Como exemplo maior dessa confusão tem-se o herpes-zóster no idoso. Quem não o conheceu nos tempos de faculdade como exemplo de DP? Com certa frequência, no idoso, revela uma neoplasia interna, principalmente quando exuberante e quando não respeitar a disposição metamérica e dimidial, inclusive com lesões a distância. Nesse caso, ainda que o quadro perdure um pouco mais, desaparecerá; no entanto, a neoplasia seguirá o seu curso. Um exemplo contrário é a cura cirúrgica do câncer de mama ou de tireoide não modificando a evolução das demais manifestações da doença de Cowden.

As DPRMI são divididas em dois subgrupos: *genéticas* ou *adquiridas*.

▶ **Genéticas.** Síndrome de Howel-Evans (ceratoderma palmoplantar familiar), com praticamente 100% de câncer de esôfago; síndrome de Gardner (osteomas, fibromas, cistos, polipose intestinal, fundo ocular pigmentado), com quase 100% de carcinoma de cólon; síndrome de Cowden (tricolemoma, fibromas), com cerca de 50 a 70% de câncer de mama (30%) e tireoide; síndrome de Muir-Torre (adenomas sebáceos), com elevada porcentagem de carcinoma do tubo digestivo; síndrome de Werner (estatura pequena e pangeria), com cerca de 10% de linfoma.

▶ **Adquiridas.** Arsenicismo (ceratoses das mãos e dos pés, com hiperpigmentação punctuada generalizada) com frequência elevada de câncer de pulmão, bexiga, fígado, laringe e outros; doença de Bowen, com cerca de 30% de câncer interno; herpes-zóster do idoso, com 4,2% de linfomas; sarna crostosa e outras entidades.

Para que as DPRMI manifestem-se, há necessidade, em certo sentido, de coincidência de eventos, ou seja: exposição prévia a certos patógenos ou a agentes iniciadores/promotores de carcinogênese (Capítulo 49, item *Carcinogênese*). As DPRMI adquiridas estariam mais

associadas à primeira, enquanto as genéticas estariam mais associadas à segunda. Inúmeras são as doenças que se enquadram nesse grupo; porém, o objetivo principal deste capítulo é apenas de ordem conceitual. Outros exemplos: parapsoríase, síndrome de neoplasia endócrina múltipla, síndromes de von Hippel-Lindau e de Wiskott-Aldrich, neurofibromatose etc.

## ► **Dermatoses paraneoplásicas**

### ■ **Conceito**

São dermatoses as mais variadas, que, com frequência acima da simples casualidade, antecedem e/ou acompanham o aparecimento de um câncer interno. São, pois, reveladoras de um quadro grave; se diagnosticadas precocemente, é possível, em muitas ocasiões, graças a uma conduta investigatória mais agressiva, mudar radicalmente o prognóstico dos pacientes. Para que uma dermatose possa ser enquadrada como paraneoplásica, é necessário que preencha os seguintes critérios:

- anteceda ou acompanhe um câncer não cutâneo
- tenha frequência muito acima da mera casualidade
- desapareça com a cura do câncer e reapareça quando houver recidiva
- apresente aspectos morfológicos diversos, simulando quadros dermatológicos bem conhecidos
- ocorra ausência de especificidade celular tumoral nas alterações patológicas cutâneas.

### ■ **Etiopatogenia**

Vários são os mecanismos em jogo; entretanto, para a compreensão de certos aspectos aparentemente desconhecidos, deve-se estudar o mecanismo de carcinogênese. A transformação de uma célula diferenciada em célula neoplásica implica uma desdiferenciação, ou seja, a volta a um estado primitivo; essa célula passa, então, a produzir substâncias hormônio-símiles que podem justificar o aparecimento de pigmentação, ceratoses, hiperplasia epitelial, aparecimento de lanugo, de tromboflebite migratória superficial devido à produção de fatores da coagulação etc. Outro mecanismo é a instalação de processos imunopatológicos contra a célula neoplásica ou contra antígenos produzidos por esta, ora do tipo de imunidade mediada por células, ora do tipo humoral (dermatomiosite). Um terceiro mecanismo refere-se à compressão de canais ou órgãos pelo crescimento da neoplasia (paniculite eosinofílica multicêntrica) ou, até mesmo, pela infiltração neoplásica de determinados órgãos, como seja, a infiltração da medula óssea, levando à plaquetopenia e à conseqüente instalação de lesões purpúricas.

O que resta explicar é como pode ocorrer uma DP meses ou anos antes do real aparecimento do câncer. A explicação reside no fato de que, no desenvolvimento do câncer, há duas fases principais: uma em nível molecular e celular, para a qual até agora, na maioria das vezes, não se dispõe de meios de diagnóstico, e outra, tecidual, facilmente diagnosticável pelo exame histopatológico. Ora, as alterações de ordem molecular que ocorrem no início da carcinogênese

podem induzir a formação da DP antes, portanto, do diagnóstico (fase histopatológica) da neoplasia.

## ■ Prognóstico e tratamento

O que importa não é propriamente a cura da DP, mas, sim, da neoplasia, que está intimamente ligada ao diagnóstico precoce; daí o grande interesse no diagnóstico de DP bem como o seu valor prognóstico. Sabe-se que a DP desaparece com a cura da neoplasia, porém seu reaparecimento denuncia a recidiva desta.

## ■ Classificação

Não é fácil fazer uma classificação das DP, considera-se possível, entretanto, dividi-las em dois grupos:

- dermatoses altamente reveladoras de câncer interno
- dermatoses eventualmente reveladoras de câncer interno.

O primeiro grupo é, evidentemente, o mais importante e restringe-se às seguintes dermatoses: eritema *gyratum repens*, acantose *nigricans* maligna, síndrome do glucagonoma, síndrome carcinoide, dermatomiosite do adulto, ictiose adquirida, tromboflebite migratória, paniculite eosinofílica multicêntrica, hipertricose lanuginosa adquirida e síndrome de Bazex.

O segundo grupo é constituído por dermatoses eventualmente reveladoras de câncer interno. Como a listagem é extensa, são citadas aqui apenas as de maior interesse:

- eritrodermia (linfomas) (diferindo das demais eritrodermias), caracteristicamente pode haver algumas áreas de pele sã no dorso
- melanodermia (tumores de suprarrenais, hipófise e ovários)
- mucinose folicular (micose fungoide)
- amiloidose primária sistêmica (mieloma múltiplo, paraproteinemias)
- paquidermoperiostose (carcinoma broncogênico – Capítulo 68, item *Genodermatoses, aplásicas e hiperplásicas*)
- síndrome de Sweet (leucemias, câncer de mama)
- urticária pigmentosa (linfoma)
- pioderma gangrenoso (mieloma múltiplo, leucemias)
- eritema nodoso, multiforme e anular (leucoses, carcinomas)
- doença de Bowen (carcinoma gastroduodenal, respiratório)
- pênfegos (timoma, linfoma)
- prurido (linfomas, leucemias policitemia vera etc.). Possíveis explicações são: produtos de células necróticas e produção de mediadores ou de antígenos pelas células tumorais ou aumento da atividade proteolítica por compressão do trato biliar ou por tumores cerebrais (Capítulo 9).

## ***Eritema gyratum repens***

O eritema *gyratum repens* (Gammel, 1952) caracteriza-se por erupção generalizada de lesões eritematoescamosas, com desenhos bizarros migratórios (arabescos, nervuras de folhas), em vagas sucessivas, com descamação marginal (Figura 61.6). É DP por excelência, pois cerca de 85% dos casos descritos, até o presente momento, estão relacionados com câncer interno (pulmão, mama, estômago, próstata, faringe, útero, mieloma múltiplo), sendo mais frequente o broncopulmonar. Alguns casos estão associados à tuberculose.



Figura 61.6 Eritema gyratum repens.

## ***Acantose nigricans associada à neoplasia***

*Mariana Carvalho Costa e David R. Azulay*

A acantose *nigricans* (AN) na maior parte dos casos está associada a condições benignas. De etiologia incerta, acredita-se que a insulina possa ter papel preponderante. Há relatos de que o padrão de proliferação epidérmica seja resultante de mutações nos receptores do fator de crescimento do fibroblasto. Além disso, os fatores de crescimento insulina-símile, fator de crescimento epidérmico e TGF- $\alpha$ , entre outros, têm sido também implicados.

A AN é rara como marcador paraneoplásico e, quando isso acontece, costuma acometer indivíduos mais velhos. A acantose *nigricans* associada à neoplasia (ANAN) também é referida na literatura médica como AN maligna, termo inadequado uma vez que não é uma dermatose maligna e sim associada à malignidade. Cerca de 90 a 95% dos casos relacionam-se com adenocarcinomas da cavidade abdominal, e em mais da metade dos casos, com tumores gástricos (Figura 61.7). Há também relatos isolados de carcinomas epidérmicos (carcinoma espinocelular do pulmão e do colo uterino) e sarcomas.



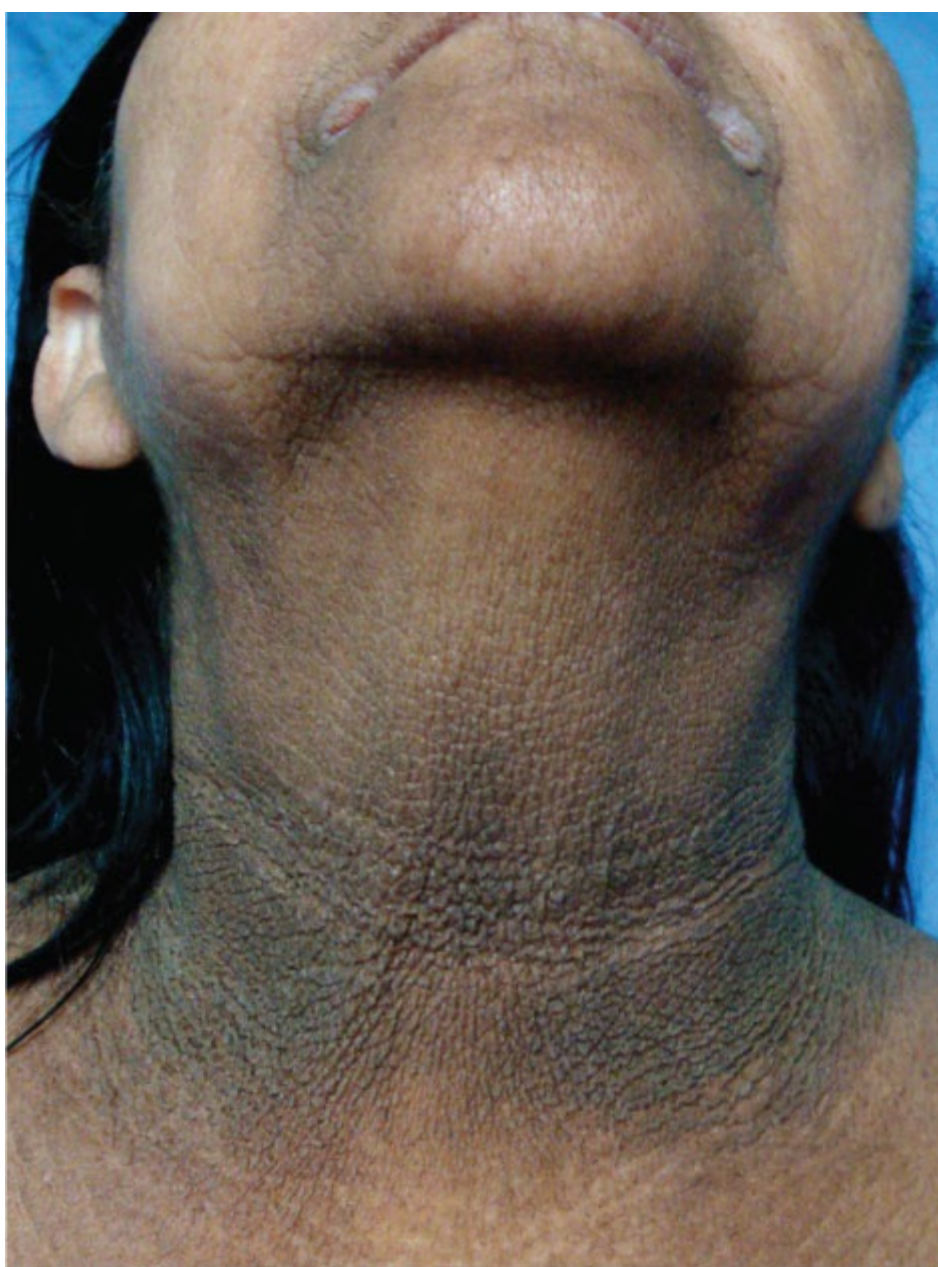


Figura 61.7 Acanthose nigricans, associada a adenocarcinoma de ovário. Observe o não tão frequente acometimento mucoso. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

A apresentação clínica da AN é caracterizada por placas de lesões vegetantes, papilomatosas, de tonalidade castanho-escuro, simétricas, com localizações preferenciais nas dobras cutâneas como pescoço, axilas e virilha. A proliferação epidérmica pode levar à presença de papilomas (acrocórdons; Figura 61.8). Na forma associada à neoplasia, as mesmas características permanecem, mas seu aparecimento costuma ser súbito e de disseminação rápida. Além das áreas intertriginosas, podem estar acometidos mucosas, lábios, aréolas mamárias, margens orbitais, áreas de traumatismo e áreas de metástases cutâneas. Prurido e hiperpigmentação generalizados podem estar presentes, bem como ceratoderma palmoplantar. O seu aparecimento pode ser antes (20%), durante (60%) ou após (20%) a detecção do tumor primário.



Figura 61.8 Acanthose nigricans e acrocórdons. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

A histopatologia da ANAN não difere da forma associada a condições benignas e é caracterizada por hiperqueratose e papilomatose; algum grau de acantose pode estar presente. O diagnóstico de AN é eminentemente clínico.

O tratamento da ANAN associa-se à terapia do próprio tumor. A evolução dessa manifestação paraneoplásica, assim como as demais, relaciona-se intimamente com o seu prognóstico.

Convém chamar a atenção para a existência de outras formas clínicas não paraneoplásicas, que são, em sua maioria: *benigna infantil* (dominância irregular), *sintomática* (presente em várias síndromes, como as de Bloom, Rud, Lawrence e outras), *pseudoacantose nigricans* (relacionada com obesidade e algumas síndromes endócrinas, como diabetes, síndrome dos ovários policísticos – SOP – e síndrome de Cushing), *medicamentosa* (doses altas de ácido nicotínico, corticoide, dietilestilbestrol e ácido fusídico tópico) e *idiopática* (Capítulo 58, assunto *Síndrome HAIR-AN*).

No tratamento das formas relacionadas com obesidade e distúrbios hormonais em que geralmente há resistência insulínica periférica, a primeira medida a ser tomada visa ao emagrecimento, preferentemente associado a exercícios físicos. A metformina tem sido proposta como terapia de primeira linha no tratamento de mulheres com SOP (manifestações clínicas e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo, distúrbios menstruais, inclusive anaovulação e metabólicos). A dose inicial é 500 mg no jantar, que pode ser aumentada a cada semana até a dose máxima de 2.000 mg/dia, divididas em duas doses. O efeito é perdido após 3 meses da suspensão do fármaco. Os efeitos colaterais mais frequentes são náuseas e diarreia, e são dose-dependentes. A acidose láctica é rara, sendo desprezível quando avaliada a população com SOP, que é jovem e

saudável. Esses efeitos também podem ser encontrados com uma nova classe de hipoglicemiantes orais (tiazolinedionas), na qual se destacam pioglitazona e rosiglitazona. O *laser* de alexandrita de pulso longo (5 ms) nas fluências de 16 a 23 J/cm com ponteira de 10 a 12,5 mm foi eficaz e duradouro (sem lesão após 2 anos), com 7 sessões.

## “Palma em tripa”

*Mariana Carvalho Costa e David R. Azulay*

O termo “palma em tripa”, do inglês *tripe palm*, deve-se à semelhança dos dermatóglifos acentuados com a face interna do trato gastrintestinal bovino (Figura 61.9). Acantose palmar, AN das palmas e paquidermatoglia adquirida são sinônimos dessa dermatose ainda pouco relatada, com cerca de 100 casos na literatura.



Figura 61.9 “Palma em tripa”. Observe a acentuação dos dermatóglifos. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

Para a maioria dos autores, a “palma em tripa” é uma variante da AN, embora possa ocorrer isoladamente. Parece acometer mais homens, principalmente quando acontece de maneira isolada. Cerca de 90% dos casos estão associados à malignidade, principalmente câncer de pulmão (se isolado) e, em seguida, carcinoma gástrico (se associado à AN). O aspecto clínico é caracterizado

pelo aumento da demarcação dos sulcos dermatoglíficos palmares e, por vezes, também plantares. Não deve ser confundida, no entanto, com a tilose palmoplantar hereditária (Capítulo 66, item *Ceratodermias palmoplantares*). Pode aparecer antes e durante o diagnóstico de um tumor ou da sua recorrência. Algumas condições benignas como psoríase, penfigoide bolhoso, dermatite esfoliativa e prurido podem cursar com esse achado. A patologia, o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento são os mesmos da ANAN.

## **Síndrome do glucagonoma**

Ver Capítulo 16, item *Eritema necrolítico migratório/síndrome do glucagonoma*.

## **Tromboflebite migratória (síndrome de Trousseau)**

Caracteriza-se por ataques recorrentes de flebite, em geral de vasos superficiais, com duração média de 2 semanas cada surto. Está relacionada, com frequência elevada (um terço dos casos), com o câncer de pâncreas, além de outros (linfomas, carcinomas de tubo gastrointestinal, brônquicos, bexiga e outros), também está associada a doenças do colágeno, doença de Behçet, policitemia *vera*, tromboangiite obliterante, uso de anticoncepcional etc. Pode ocorrer, ainda, associada às vasculites. As flebites fixas podem, entretanto, por exceção, ser paraneoplásicas. A patogenia está relacionada com o aumento dos níveis sanguíneos de vários dos fatores de coagulação. Clinicamente, se apresenta como nódulo único ou múltiplos nódulos, geralmente dolorosos e alongados, seguindo o trajeto venoso (Figura 61.10). O tratamento é feito sobretudo com heparina, pois costuma ser refratário à varfarina.



Figura 61.10 Tromboflebite superficial. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

## **Síndrome carcinoide**

Caracteriza-se por sintomas cutâneos (rubor facial, telangiectasia e pele pelagroide), abdominais (dor abdominal, diarreia, borborigmo), pulmonares (asma) e cardíacos (estenose pulmonar e insuficiência tricúspide em função do espessamento do tecido conjuntivo; na pele leva a alterações esclerodermoides). Essa sintomatologia decorre de tumor das células argentafins da mucosa do aparelho digestório; o tumor localiza-se, na maioria das vezes, no intestino e, em metade dos casos, no apêndice. As manifestações da síndrome carcinoide não implicam, necessariamente, metástase hepática; localização extraintestinal também ocorre. Menos de 10% dos pacientes desenvolvem carcinoide maligno.

É tumor derivado das células enterocromafins que produzem mediadores neuroendócrinos como a serotonina que está implicada, na maioria dos casos, na gênese da sintomatologia; no entanto, outras substâncias (aminas vasoativas, catecolaminas etc.) eventualmente também têm sido apontadas como causa (Capítulo 63, item *Pelagra*).

## **Dermatomiosite**

Suas características clínicas são estudadas no Capítulo 62; cabe ressaltar aqui que a frequência de câncer visceral na dermatomiosite do adulto é 5 vezes maior que a na população normal, sendo mais comumente associada aos cânceres de ovário, estômago, mama e brônquios.

## **Paniculite de origem pancreática**

Ver Capítulo 32.

## **Hipertricose lanuginosa adquirida**

Caracteriza-se clinicamente pelo crescimento excessivo de lanugem, cobrindo praticamente toda a face, pescoço, tronco e, eventualmente, as extremidades; já foi descrita associada a carcinoma de pulmão, bexiga, cólon, útero e mama. Em cerca de 50% dos casos, ocorre glossite dolorosa. A forma congênita está associada a anormalidades dentárias, deformidades das orelhas e retardo mental. Minoxidil, fenitoína, ciclosporina e corticoide também podem ser causas dessa alteração.

## **Pitiríase rotunda**

É considerada por alguns uma forma localizada de ictiose vulgar, inclusive com patologia idêntica. Não é de ocorrência excepcional entre japoneses ou sul-africanos. Em caucasianos pode ser transmitida geneticamente. A etiologia é desconhecida, com a maior incidência ocorrendo entre 20 e 45 anos. As lesões são redondas ou ovais, bem delimitadas, descamativas, discretamente hipercrômicas, persistentes e de tamanho variável (1 a 25 cm). Na maioria das vezes, é acompanhada por alguma doença crônica ou neoplásica: tuberculose, hanseníase, doenças ginecológicas, diabetes (configurando o tipo I), leucemia, mieloma múltiplo e carcinoma hepatocelular.

É, portanto, eventualmente doença paraneoplásica, visto que a cura de neoplasia leva ao

desaparecimento da doença. No diagnóstico diferencial, devem-se considerar: pitíriase versicolor, eritrasma, dermatofitose e parapsoríase. O tratamento é insatisfatório.

### ***Ictiose adquirida***

Surge na idade adulta, de maneira insidiosa ou abrupta, caracterizando-se por ressecamento cutâneo com grandes escamas (Figura 61.11), às vezes circunscritas aos membros e outras, acometendo praticamente todo o corpo; pode ser reveladora de linfomas, em especial doença de Hodgkin, e também de adenocarcinoma de mama. Medicamentos como agentes hipocolesterolêmicos (ácido nicotínico, triparanol e diazcolesterol), clofazimina, butirofenona (antipsicótico), nafoxidina (antiestrogênio) e cimetidina são causas de ictiose adquirida, assim como numerosas doenças (hanseníase virchowiana, AIDS, sarcoidose, lúpus eritematoso, insuficiência renal, síndromes disabsortivas, deficiência de zinco e disfunção tireoidiana, em especial hipotireoidismo etc.).



Figura 61.11 Ictiose adquirida em paciente com mieloma múltiplo.

### ***Doença de Bazex (acroceratose paraneoplásica)***

É uma síndrome rara, reveladora de neoplasia, cuja clínica é característica por lesões eczematosas e, sobretudo, psoriasiformes, localizadas principalmente nos dedos, no nariz e nas orelhas; as unhas tornam-se distróficas, ceratóticas e pode ocorrer onicólise. Posteriormente,

observa-se o surgimento de ceratodermia palmoplantar e, mesmo, disseminação das lesões.

Na quase totalidade dos casos, está associada ao carcinoma espinocelular originário da porção superior do trato aerodigestivo.

O diagnóstico diferencial da acroceratose inclui psoríase, *tinea*, doença de Reiter e acrodermatite contínua. Aspectos importantes incluem o aparecimento súbito, distribuição atípica, evolução e resposta ruim à terapêutica. Não deve ser confundida com a síndrome de Bazex (Capítulo 50, item *Carcinoma basocelular*).

## **Pioderma gangrenoso**

Ver Capítulo 22.

## **Doença de Paget extramamária**

Ver Capítulo 55.

## ► **Bibliografia**

### **Metástases cutâneas de câncer visceral**

Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol*. 1972 Jun;105(6):862-8.

Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumors to the skin. *Arch Dermatol*. 1973 Jan;107(1):80-6.

Campbell IT, Friedman H, Alchorne M. Metástases cutâneas de neoplasias: estudo de 27 casos. *An Bras Dermatol*. 1995 Sep-Oct;70(5):409-18.

Lookingbill D, Spengler N. Cutaneous metastases in 4020 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Aug;29(2 Pt 1):228-36.

Lupi O, Azulay DR. Manifestações dermatológicas do câncer de mama. In: Ribeiro RC, Saltz R. *Cirurgia da Mama Estética e Reconstructiva*. 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.

Ramos STS. *Metástases cutâneas: revisão da literatura e estudo de dois casos de carcinoma metastático de mama*. Tese de Especialização em Dermatologia. Faculdade Técnico-Educacional Souza Marques, 1996.

Wu JJ, Huang DB, Tyring SK. Cutaneous metastasis to the chest wall from prostate cancer. *Int J Dermatol*. 2006 Aug;45(8):946-8.

### **Dermatoses paraneoplásicas**

Araujo LM, Porto MV, Netto EM, Ursich MJ. Association of acanthosis nigricans with race and metabolic disturbances in obese women. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Jan;35(1):59-64.

Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Sinais malignos na pele *versus* síndromes paraneoplásicas. *An Bras Dermatol*. 2000 Sep-Oct;75(5):621-30.

Azulay RD, Azulay MM, Azulay DR. Dermatoses paraneoplásicas, seção V. In: Neves RG, Lupi O, Talhari S. *Câncer da pele*. 1 ed. Medsi, 2001.

Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1992 May;26(5 Pt 1):757-62.

Brantsch KD, Moehrle M. Acanthosis nigricans in a patient with sarcoma of unknown origin. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):527-8.

- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer*. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- Chung VQ, Sci M, Moschella SL, Zembowicz A. Clinical and pathological findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May;54(5):745-62.
- Guimarães GC, Bastos Filho AF, Arruda LHF. Caso para diagnóstico. Pitiríase rotunda. *An Bras Dermatol*. 2007 May-Jun;72(3):276-9.
- Hayden RJ, Sullivan LG, Jebson PJJ. The hand in metastatic disease and acral manifestations of paraneoplastic syndromes. *Hand Clin*. 2004 Aug;20(3):335-43.
- Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008 Jan;26(1):17-29.
- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin*. 2008 Jan;26(1):1-15.
- Reis VNS, Pires MC, Martins SR. Acroceratose paraneoplásica de Bazex: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 1997 Nov-Dec;72(6):551-3.
- Ribas J, Peixoto LFAA, Almeida MF, Lima WC. Dermatologia comparativa: paquidermatoglifia adquirida associada a carcinoma gástrico avançado. *An Bras Dermatol*. 2007 Nov-Dec;82(6):582-3.
- Rosenbach A, Ram R. Treatment of Acanthosis nigricans of the axillae using a long-pulsed alexandrite laser. *Dermatol Surg*. 2004 Aug;30(8):1158-60.
- Shah KR, Boland R, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):189-210.
- Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Sep;18(7):273-9.
- Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr;59(2):73-98.
- Weger W. Florid cutaneous papillomatosis with acanthosis nigricans in a patient with carcinomas of the lung and prostate. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):907-8.



# Doenças Autoimunes de Interesse Dermatológico

*Sueli Carneiro, Leonardo Spagnol Abraham, Larissa Hanauer, Maria Victória Quaresma, Luna Azulay-Abulafia e David R. Azulay*

Deve-se ao dermatologista Pautrier (1941) a ideia inicial de doenças do colágeno com base nas alterações físico-químicas da substância fundamental do tecido conjuntivo. Coube, entretanto, ao grupo do Hospital Mount Sinai, liderado por Klemperer, a difusão de uma nova conceituação sobre as doenças do colágeno, com base, sobretudo, histopatológica – a alteração fibrinoide (edema mixomatoide, degeneração e, finalmente, necrose fibrinoide).

Às vezes é difícil, diante de um quadro clínico, definir qual o diagnóstico correto, lúpus eritematoso, dermatomiosite ou esclerodermia, sobretudo com as “formas *borderline*”, as de superposição e as mistas. Sharp *et al.* (1969, 1971) destacaram a doença mista do tecido conjuntivo com características clínicas e imunológicas bem definidas. Em algumas situações, o diagnóstico se faz com o passar do tempo.

Neste livro preferiu-se a designação *doenças autoimunes* e, apenas por motivos óbvios e didáticos, limitar-se-á ao estudo daquelas de maior interesse para o especialista: lúpus eritematoso, esclerodermia, dermatomiosite, doença mista do colágeno, doença enxerto *versus* hospedeiro e doença autoagressiva hansênica. As buloses serão estudadas no Capítulo 19.

## ► Lúpus eritematoso

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença de etiologia ainda não completamente elucidada, multissistêmica. Afeta a pele, as articulações, os rins, o sistema nervoso central e, principalmente, caracteriza-se pela presença de autoanticorpos de padrão antinuclear, relacionados com

fenômenos de autoagressão.

As manifestações cutâneas podem ser específicas ou inespecíficas. Dentre as primeiras temos: o lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), o lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) e o lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC). Estas três apresentações cutâneas específicas do lúpus eritematoso serão estudadas separadamente. Há acometimento imunopatológico comum às diferentes formas. A deficiência da fração C<sub>2</sub> do complemento e a presença de antígenos de histocompatibilidade HLA-B8 podem ocorrer nos portadores de LE e em seus familiares. Este mesmo HLA-B8 pode estar presente em outras colagenoses. Irradiação actínica, frio, trauma, infecção e medicamentos são fatores precipitantes comuns a todas as formas.

## ▪ **Lúpus eritematoso cutâneo crônico**

### **Conceito**

O lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) é uma forma de apresentação do lúpus em que as lesões são eritematoatróficas, com ceratose característica dos infundíbulos pilosos, também chamado de lúpus eritematoso discoide (LED). Em geral estas lesões estão presentes em quadros de evolução benigna restritos à pele, apesar de, em 5 a 10% dos casos, estarem associadas ao lúpus eritematoso sistêmico (LES).

### **Epidemiologia**

Mais frequente na mulher, sobretudo, na adulta jovem (2:1); não tem preferência racial ou geográfica; parece ter conotação genética (casos familiares em até três gerações; casos gemelares univitelinos).

### **Etiopatogenia e imunologia**

Causa desconhecida, com fatores genéticos e predisponentes já relatados. Os anticorpos antinucleares (ANA), mais frequentemente do tipo homogêneo (anticorpos anti-DNA), podem chegar a um terço dos casos (ver adiante, em *Autoanticorpos*). Excepcionalmente, realiza-se a imunofluorescência direta da biopsia da lesão cutânea (ver item *Imunofluorescência direta*, adiante).

### **Clínica**

As lesões são eritematoedematosas no início, com evolução para a atrofia central e crescimento centrífugo; ao mesmo tempo, há discreta ceratose folicular, o que confere a sensação de aspereza; frequentemente, há telangiectasias. Dependendo da intensidade do processo de vacuolização da camada basal e da incontinência pigmentar resultante, teremos acromia ou hipercromia como achados secundários. As lesões têm aspecto discoide ou arredondado, medem de alguns milímetros a alguns centímetros de diâmetro; às vezes atingem áreas maiores, desfigurando a pessoa quando a localização é facial, o que ocorre com frequência. As áreas mais acometidas são as fotoexpostas, como o dorso do nariz, a região malar, orelhas, pálpebras, pescoço e couro

cabeludo, no qual ocorre alopecia cicatricial; outras localizações são o tronco e os membros. O dorso das mãos e dos pés pode ser acometido, bem como as regiões palmares e plantares. As lesões, em geral, não são simétricas e seu número varia entre uma, poucas (o que é a regra) e muitas (Figuras 62.1 a 62.3).



Figura 62.1 Lesão discoide na concha auricular – localização muito característica.



Figura 62.2 Lúpus eritematoso cutâneo crônico – aspecto típico das lesões: eritema, descamação e atrofia.



Figura 62.3 Lúpus eritematoso. A. Alopecia cicatricial. B. Acromia e alopecia não são raras. As lesões do LECC podem ser observadas também no LES, portanto, há necessidade de dados clínicos e/ou laboratoriais para definir a forma clínica.

Em alguns casos ocorrem certas peculiaridades, como a predominância de ceratose, causando lesões verrucosas, que são muito pruriginosas ou consequência do prurido (*lúpus verrucoso* ou *hipertrófico*); discromia (despigmentação – hipo ou acromia, conferindo aspecto vitiligoide,

*lúpus vitiligoide*; hiperpigmentação residual é também um achado frequente); acentuação do edema e infiltração, originando lesões túmidas (*lúpus túmido*), que caracteristicamente é acompanhado de maior grau de fotossensibilidade; *lúpus pérmio* (*chilblain*) que se caracteriza por apresentar pequenos nódulos eritematosos; surge após traumas ou exposição ao frio, sobre protuberâncias ósseas, em especial dedos das mãos e pés, e, na sua evolução, tende a apresentar-se como lesão discoide; aspecto iridiforme, lembrando o eritema multiforme; predominância de telangiectasia; comprometimento das pontas dos dedos com ceratose do leito ungueal e distrofia ungueal e, excepcionalmente, bolhas (após exposição solar). Lesões eritematosas discretamente infiltradas, às vezes erosivas, e até mesmo ulceradas, que podem ser observadas na boca (lábios, palato, língua e mucosa jugal), conjuntiva, vulva e ânus (Figura 62.4).



Figura 62.4 Lúpus eritematoso cutâneo crônico – lúpus hipertrófico.

Nos pacientes com LECC, em geral, não há prurido e não ocorrem manifestações extrategumentares; mas, ocasionalmente, são descritos fenômenos de Raynaud e artralgia.

## **Histopatologia**

A histopatologia é característica e revela hiperqueratose da camada córnea com rolhas córneas dos folículos pilosos, atrofia epidérmica, liquefação da camada basal da epiderme e pelos, infiltração linfocitária focal perianexial e perivascular, edema do estroma com deposição característica de mucina e vasos dilatados (telangiectasias) (Figura 62.5). Na variante conhecida como *lúpus túmido* não existem alterações epidérmicas, mas há uma grande quantidade de mucina. Vale ressaltar a possibilidade de ocorrência de tais achados também em pacientes com LES.

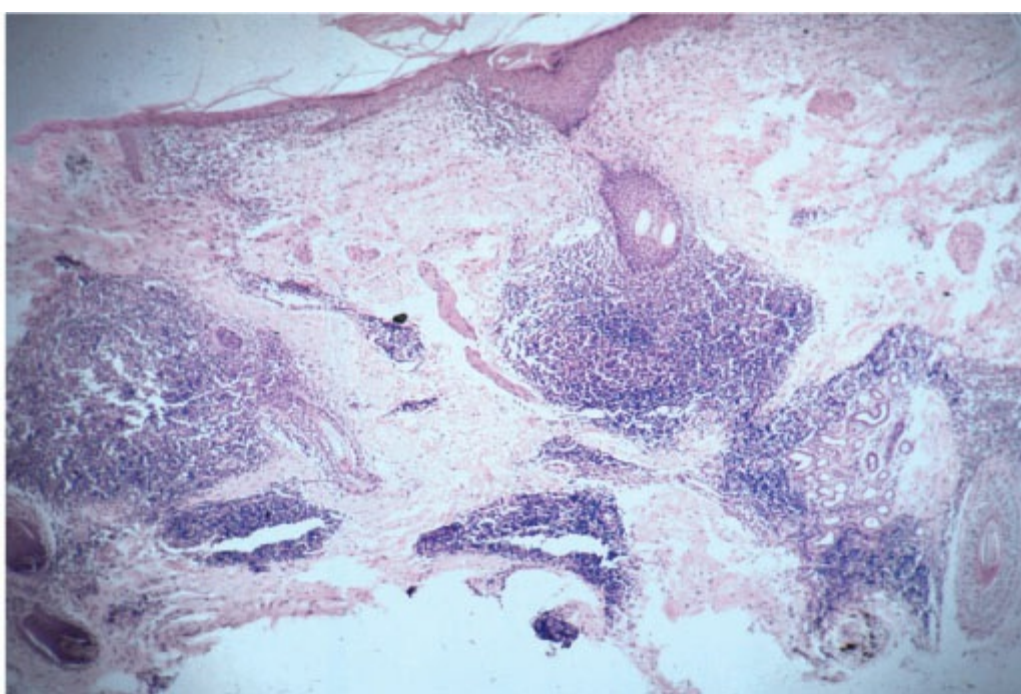


Figura 62.5 Lúpus eritematoso. Hiperkeratose com espícula córnea, atrofia da camada de Malpighi, vacuolização da camada basal da epiderme e pelo e infiltrado mononuclear perianexial e perivascular.

## **Diagnóstico**

Com base no aspecto morfológico característico das lesões; a histopatologia e a imunofluorescência direta estabelecem o diagnóstico (ver item *Lúpus eritematoso cutâneo agudo*, subitem *Diagnóstico*, adiante).

## **Diagnóstico diferencial**

Infiltração linfocítica de Jessner, com infiltrado linfocítico mais evidente, não apresenta atrofia da epiderme e tampouco a faixa de IgG na membrana basal; erupção polimorfa solar, que se repete a cada exposição solar, sem resíduo cicatricial e imunofluorescência direta negativa; mucinose eritematosa reticulada, que não apresenta vacuolização da camada basal; vitiligo, que se caracteriza por manchas acrômicas sem descamação ou atrofia; líquen plano, pelo prurido intenso que acompanha esta doença. Há casos de diagnóstico diferencial extremamente difícil com o líquen, inclusive com formas de superposição. A alopecia cicatricial do LECC deve ser diferenciada das demais alopecias cicatriciais. Alguns autores consideram o lúpus uma das causas da pseudopelada de Brocq.

## **Evolução e prognóstico**

Basicamente crônica, com aparecimento de lesões em períodos diferentes e, portanto, com morfologias diversas; alguns casos são desfigurantes, porém nunca há morte. Pode surgir carcinoma espinocelular em lesões discoides de longa duração. O aparecimento de febre, artralgias, fenômeno de Raynaud, alopecia difusa e outros sintomas, assim como velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada persistente, fator antinuclear (FAN) positivo com variação do padrão inicial e títulos, anemia persistente sem causa aparente e leucopenia, indicam provável

transformação para a forma sistêmica (Figura 62.6).



Figura 62.6 Lúpus eritematoso – ocorrência de carcinoma espinocelular sobre lesão de lúpus.

## **Tratamento**

Fotoproteção é fundamental. Nos casos de poucas lesões, os corticoides locais, sob oclusão ou intralesionais, dão bons resultados, assim como o tacrolimo a 0,1%; nos casos de múltiplas lesões, os antimaláricos, por via oral, são ideais; a hidroxicloroquina (200 a 400 mg/dia) é a mais usada. Por ser fármaco de saturação, a dose pode ser diminuída após 3 a 6 meses ou quando as lesões regredirem, alcançando a dose de manutenção de 200 a 400 mg/semana, até a retirada total. Deve-se ter o cuidado de realizar exame oftalmológico anual ou semestral (retinopatia e depósito do fármaco na córnea); outros efeitos colaterais são: erupção liquenoide, eritrodermia esfoliativa, pigmentação de unhas e palato, miastenia, miopatia, alterações neurológicas e mentais. Há um número razoável de pacientes, sobretudo fumantes, que não respondem aos antimaláricos, pois o fumo dificulta a absorção do medicamento.

A talidomida dá bons resultados (100 a 200 mg/dia), devendo ser evitada em mulheres em idade de procriação (teratogenia); tem boa indicação nas formas verrucosas do lúpus eritematoso. A clofazimina (100 mg/dia) também é ativa; erupção ictiosiforme e pigmentação são os seus efeitos colaterais mais expressivos, porém desaparecem tardiamente ao término do uso. Os sais de ouro também podem ser usados. O micofenolato de mofetil, associado também à terapia tópica, mostrou eficácia nos casos resistentes aos antimaláricos. A dose inicial utilizada é de 500 a 1.000 mg, variando entre 1.500 e 3.500 mg/dia ao longo do tratamento, com evidência de melhora clínica no segundo mês de terapia. Nos casos de lesões residuais, quando necessário, está indicada a cirurgia reparadora.

### **▪ Lúpus eritematoso cutâneo subagudo**



## **Conceito**

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) foi descrito por Sontheimer *et al.* em 1979. A fotossensibilidade é marcante e as lesões estão localizadas principalmente nas áreas fotoexpostas. Pode ser induzida tanto pelo espectro da UVA como pelo da UVB.

## **Epidemiologia**

É observado em 5 a 10% dos pacientes com LE. Quase a metade dos pacientes com LECSA apresenta a doença sistêmica. As mulheres são mais afetadas do que os homens (3:1). As manifestações extracutâneas são mais graves e frequentes em homens com LECSA.

## **Etiopatogenia e imunologia**

É característica a existência de autoanticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B. Em mais de 75% dos pacientes há associação à HLA-D3. Esta forma clínica está mais relacionada com a deficiência congênita de C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub>. A incidência de síndrome de Sjögren e artrite reumatoide é elevada neste subgrupo de LE.

## **Clínica**

As lesões cutâneas são policíclicas, anulares ou psoriasiformes, generalizadas ou não. A fotossensibilidade é caracteristicamente marcante e as manifestações sistêmicas são discretas. Observa-se pouca incidência de nefrite ou de sintomas neuropsiquiátricos. Também é típico o aspecto vitiligoide com descamação, o que torna possível a diferenciação com o vitiligo. Eventualmente pode haver coexistência de vitiligo e LE. A gravidade das manifestações sistêmicas não se correlaciona com qualquer das lesões cutâneas. As lesões seguem principalmente dois padrões: papuloescamosa ou psoriasiforme e anulares policíclicas. Na variante papuloescamosa, as lesões progridem e confluem formando placas psoriasiformes, em arranjo muitas vezes reticulado; na variante anular ocorre progressão periférica das lesões, com eritema e fina descamação na borda. Ocasionalmente surgem hipopigmentação e telangiectasias no centro das lesões anulares, podendo ainda ocorrer arranjos policíclicos ou formas girada (Figura 62.7).



A



B



C

Figura 62.7 Lúpus eritematoso subagudo. A. Lesões eritematoescamosas e policíclicas em áreas fotoexpostas. B. Lesões vitiligoides que, por apresentarem discreta descamação, possibilitam o diagnóstico diferencial com vitiligo. C. Lesões vitiligoides; o paciente também apresenta ictiose.

## **Histopatologia**

A epiderme é retificada e atrófica. A liquefação da camada basal é muitas vezes intensa, causando vesículas subepidérmicas. Os tampões córneos são discretos ou inexistentes. Na derme observam-se edema do estroma e infiltração linfocitária, algumas vezes do tipo liquenoide.

## **Diagnóstico**

A metade dos pacientes tem anticorpos antinucleares; o anti-Ro/SS-A é observado em 65% dos casos, especialmente naqueles com lesões policíclicas exuberantes. O anti-La/SS-B também é frequente. A histopatologia e a imunofluorescência direta estabelecem o diagnóstico, apesar de esta raramente ser realizada, por sua baixa especificidade.

## **Diagnóstico diferencial**

Os principais são psoríase, dermatofitose e vitiligo.

## **Evolução e prognóstico**

O curso clínico é relativamente benigno. As formas subagudas progridem basicamente com lesões cutâneas e articulares que têm boa reação ao tratamento. A doença renal é pouco frequente e menos grave quando ocorre.

## **Tratamento**

Fotoproteção absoluta e retirada do medicamento implicado, se houver. Topicamente o corticosteroide pode ser empregado, mas se as lesões forem muito extensas isto se torna impraticável. O uso de antimaláricos é obrigatório; o tabagismo diminui sua efetividade. Em caso de não ser eficaz está indicado o corticosteroide sistêmico. Outros medicamentos empregados são o micofenolato mofetil, a dapsona e o metotrexato.

## **▪ Lúpus eritematoso cutâneo agudo**

### **Conceito**

O lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) representa as lesões cutâneas da doença sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico – LES). O LES é uma doença de etiologia desconhecida, com períodos de exacerbação e acalmia, caracterizada por comprometimento multissistêmico (pele, articulações, rins, coração, serosas, pulmões e outros), com exuberância de autoanticorpos e, em muitos casos, torna-se letal.

### **Epidemiologia**

É doença universal, 3 vezes mais frequente em negros do que em brancos, e tem marcada

prevalência no sexo feminino (6 a 8 mulheres para 1 homem) elegendo, preferencialmente, o grupo etário entre a segunda e a quarta década, podendo ocorrer em crianças e velhos; parece haver predisposição genética com maior incidência em membros da mesma família.

## ***Etiopatogenia e imunologia***

Ainda que a etiologia não esteja esclarecida, a disfunção imune, os fatores precipitantes e o caráter familiar são bem conhecidos.

Os imunocomplexos atuam junto com o complemento como fatores decisivos na doença. Faz parte da própria patogênese do LES o consumo do complemento. Isto é verificado pela avaliação laboratorial do  $CH_{50}$  e das frações  $C_{1q}$  e  $C_4$  que estão diminuídos. A deficiência da fração  $C_2$  do complemento é observada nos casos familiares (Quadro 64.6).

A patogênese parece estar muito relacionada com o tamanho de tais imunocomplexos, tendo a nefrite lúpica como exemplo. A prova é que os aspectos imunológicos relacionados com os linfócitos B são exuberantes. Autoanticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos ocorrem de forma muito variada (ver item *Autoanticorpos*, adiante). Também podem estar presentes anticorpos antieritrocíticos (por isso o Coombs positivo), antiplaquetários, antilinfócitos e antitireoidianos. Imunorreação lipídica (VDRL, Kahn) é positiva; os anticorpos antifosfolípidios estão presentes em 50% dos casos. O fator reumatoide ocorre em 40% dos pacientes. A velocidade de hemossedimentação está elevada nos períodos de atividade do LES.

Ocorre deficiência da imunidade celular, demonstrada pela baixa positividade ao derivado de proteína purificada (PPD), vaccínia, estreptoquinase/estreptodornase, candidina e tricofitina. Outro aspecto a considerar é a positividade (80 a 90% dos casos) de teste intradérmico com leucócitos homólogos e autólogos.

A existência de elementos virais em células endoteliais, os títulos séricos de anticorpos antivirais, a deflagração de quadro de LES por fármacos, tais como hidralazina, anticoncepcionais orais, griseofulvina, difenil-hidantoína, terapia biológica (anticorpos monoclonais para o tratamento da psoríase), alguns antibióticos (Capítulo 18, item *Lúpus induzido por fármacos*) e pela radiação actínica parecem ser elementos de importância na etiologia da doença. Os níveis de andrógenos encontram-se alterados em homens e mulheres com LES, sendo o hipogonadismo considerado fator envolvido na doença. O ataque inicial ou a recorrência da doença frequentemente ocorrem na menarca, durante a gravidez ou no pós-parto, ou, ainda, com o uso de contraceptivos orais que contêm estrogênio.

A alta frequência entre gêmeos univitelinos, os casos familiares da doença, inclusive por deficiência de alguns fatores do complemento, a associação de outras doenças imunológicas e a presença de antígenos de histocompatibilidade HLA-B8, DR3 e DR2 sugerem predisposição genética.

## ***Clínica***

O início pode ser polissintomático (fadiga, febre, lesões cutâneas, dores articulares e emagrecimento), oligo ou monossintomático. Neste caso, o diagnóstico pode permanecer obscuro por longo tempo, até que outras manifestações revelem a doença. Às vezes, existe apenas febre de origem desconhecida, em outras, predomina inicialmente a sintomatologia articular (58% dos casos). O quadro pode iniciar-se como abdome agudo, motivando cirurgia intempestiva e prejudicial. Com quadro bem estabelecido, predominam febre, lesões cutâneas e articulares, entretanto, pode não haver lesões cutâneas (*lupus erythematosus sine erythema*). Embora possam ser encontradas eventualmente lesões típicas do lúpus discoide, outras manifestações cutâneas de LE estão presentes. O tamanho das lesões varia de alguns milímetros a alguns centímetros, as localizações preferenciais são na face, sobretudo com a morfologia em asa de borboleta (dorso do nariz e regiões malares), polpas digitais e áreas periungueais, nas quais se observam telangiectasias; as áreas expostas são as mais acometidas, porém as lesões podem ter quaisquer localizações: como o couro cabeludo, orelhas, pescoço, tronco e membros. Também são observadas lesões de mucosa (um quinto dos casos) com apenas eritema como no LED ou mesmo ulceração. A alopecia é difusa, às vezes intensa, porém não cicatricial, como na forma discoide. Lesões de natureza diversa devido à vasculite podem estar presentes, como púrpura palpável, necrose, ulceração, lesões urticariformes ou tipo eritema multiforme. O fenômeno de Raynaud pode ser a primeira manifestação da doença ou surgir durante a evolução desta; a eritromelalgia também pode ocorrer. Livedo reticular é comum. Fenômenos trombóticos também ocorrem (Figura 62.8).



Figura 62.8 Lúpus eritematoso sistêmico – vasculite.

### **Lúpus eritematoso sistêmico e lesões bolhosas**

O LES pode apresentar lesões bolhosas, sendo classificado como lúpus com bolhas ou como lúpus bolhoso (item *Síndrome do anticorpo fosfolípido*, adiante).

**Lúpus com bolhas.** Ocorre por dano extenso na membrana basal secundário à exposição solar intensa naqueles pacientes anti-Ro positivos. Nesses casos surgem lesões vesicobolhosas na periferia das lesões anulares do lúpus subagudo ou podem assumir aspecto NET-símile.

**Lúpus bolhoso.** Ocorre formação de bolhas tensas subepidérmicas, sugestivas de dermatite herpetiforme, porfiria cutânea tarda e epidermólise bolhosa adquirida. As bolhas não estão circunscritas às áreas fotoexpostas. Elas são decorrentes da presença de autoanticorpos contra componentes da zona de membrana basal, sobretudo contra o domínio não colágeno (NC-1) do colágeno VII que se situa no lado dérmico da junção dermoepidérmica. A histopatologia é compatível com a da dermatite herpetiforme (presença de neutrófilos) e deve ser diferenciada da bolha que pode advir de um processo intenso de vacuolização da camada basal e pela imunofluorescência. É importante lembrar que epidermólise bolhosa adquirida (EBA) e o lúpus bolhoso apresentam anticorpos contra o colágeno tipo VII presente na sublâmina densa da zona de membrana basal, além de apresentarem características genéticas semelhantes, pois têm associação com HLA-DR2. Contudo, diferem na evolução da doença já que o lúpus bolhoso, com frequência, resolve-se dentro de 1 ano, enquanto a EBA tem curso mais prolongado, além de não preencher critérios para LES.

Existem alguns critérios propostos para o diagnóstico de lúpus bolhoso:

- diagnóstico de LES com base nos critérios estabelecidos pela Colégio Americano de Reumatologia (ver adiante)
- presença das vesículas ou bolhas em áreas expostas ao sol, porém, não limitadas a esses locais
- histologia compatível com o diagnóstico de dermatite herpetiforme
- imunofluorescência indireta para anticorpos circulantes antimembrana basal negativa
- imunofluorescência direta positiva linear para igG, igM ou ambos, e positiva também para igA na zona da membrana basal (Figura 62.9).



Figura 62.9 Lúpus eritematoso bolhoso.

### Manifestações extracutâneas

O *comprometimento articular* é a mais frequente manifestação do LES, podendo iniciar ou acompanhar a doença em toda a sua evolução; ocorre em 90% dos casos. Há dor, efusão articular e edema dos tecidos moles adjacentes. Artralgia e/ou artrite podem preceder as manifestações multissistêmicas por muitos anos. As articulações mais comprometidas são as interfalangianas proximais, joelhos, punhos e metacarpofalangianas. Raramente ocorre deformidade articular, e a artrite desaparece com o tratamento. Mialgia pode ocorrer em 30% dos casos.

Quanto ao *comprometimento cardiovascular*, pericardite ocorre em 35% dos pacientes, raramente efusão pericárdica e tamponamento. Têm sido descritas isquemia miocárdica, taquicardia persistente, arterite coronariana por aterosclerose ou cardite lúpica, insuficiências aórtica e mitral, causadas por espessamento e ruptura da cordoalha tendinosa. A endocardite asséptica verrucosa de Libman-Sacks é observada pela necropsia em praticamente todos os pacientes.

O *comprometimento pleuropulmonar* aparece em aproximadamente metade dos casos, sendo o derrame pleural discreto a manifestação mais frequente. Podem ocorrer infiltrações transitórias, recidivantes ou não, localizadas de preferência nas bases; a alveolite fibrosante e a “pneumonite lúpica”, com dispneia, dor torácica, atelectasia com elevação e fixação do diafragma podem ocorrer, além de pneumonias bacterianas e fúngicas.

É pouco frequente (1/5 dos casos), o comprometimento dos órgãos do *aparelho gastrintestinal*; o quadro doloroso que simula o abdome agudo ocorre devido à serosite da parede ou de órgãos abdominais; disfagia, diarreia, hemorragia intestinal, hepatoesplenomegalia e pancreatite são

ocasionalmente observadas. Hepatite crônica ativa, degeneração gordurosa do fígado e insuficiência hepática são muito raras.

O comprometimento do *sistema nervoso* inclui neuropatia periférica sensorial ou mista, mielopatia, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia cranial (diplopia, ptose, paresia facial, neurite óptica), cefaleia persistente, pseudotumor cerebral, convulsões, doença orgânica cerebral e distúrbios psicológicos (alteração do humor, depressão, euforia) dependentes de vasculite, de anticorpos antineuronais ou, até mesmo, da terapêutica com esteroides. O anticorpo antissubstância P está presente na psicose do próprio lúpus, à diferença do que ocorre quando a psicose é desencadeada pela corticoterapia sistêmica; neste caso o anticorpo é negativo.

O *comprometimento ocular* caracteriza-se por edema periorbitário, hemorragias subconjuntivais, corpos citoides retinianos, esclerite, irite e conjuntivite.

As *alterações hematológicas* incluem anemia normocítica, normocrômica, anemia hemolítica, diminuição do número de plaquetas, levando ao aparecimento de púrpura trombocitopênica; também são observadas leucopenia e diminuição dos eosinófilos no sangue.

A doença *renal* geralmente acontece dentro dos primeiros 3 anos de evolução e tende ser tanto mais grave quanto mais jovem for o paciente. A forma mais comum de nefrite lúpica é a glomerulonefrite difusa proliferativa e também de pior prognóstico.

## **Histopatologia**

No que concerne aos aspectos anatomopatológicos, observam-se as seguintes alterações:

- na pele, pode-se observar lesão idêntica à da forma discoide, porém com acentuação dos fenômenos de degeneração fibrinoide e com acúmulo de mucopolissacarídeos ácidos, especialmente o ácido hialurônico, assim como lesões de vasculite leucocitoclástica
- corpúsculos hematoxinófilos, encontrados nas válvulas do coração, baço, rins, gânglios e mesmo na pele
- endocardite asséptica de Libman-Sacks
- lesões em “alça de arame”, que correspondem ao espessamento e homogeneização da membrana basal dos capilares dos glomérulos renais e, também, nos capilares pulmonares
- lesões em “bulbo de cebola”, ou seja, fibrose concêntrica íntima das artérias peniciladas no baço.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico clínico de LES foi padronizado pelo Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology – ACR) em 1982 e revisado em 1997. Os critérios apresentados são uma orientação para o estabelecimento do diagnóstico, havendo situações em que este se mantém indefinido durante algum tempo, necessitando do acompanhamento do paciente, até que o quadro se estabeleça. Nos casos uni ou oligossintomáticos, o diagnóstico é



difícil; entretanto, nos casos completos, o aspecto das lesões cutâneas, a febre, o acometimento geral e articular possibilita, com muita facilidade, chegar ao diagnóstico.

O diagnóstico é confirmado se forem observados 4 ou mais critérios:

- lesão em “asa de borboleta” (eritema malar)
- lesões discoides
- fotossensibilidade
- ulcerações orais ou nasofaríngeas
- artrite não erosiva comprometendo duas ou mais articulações periféricas
- serosite, pleurite ou pericardite
- alterações renais persistentes: proteinúria. 0,5 g/dia persistente, cilindrúria
- alterações neurológicas: convulsões ou psicose
- alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia,  $4.000/\text{mm}^3$  ou trombocitopenia,  $100.000/\text{mm}^3$
- alterações imunológicas: presença de anti-DNA de cadeia dupla ou anti-Sm ou de anticorpos antifosfolipídios
- títulos elevados de anticorpos antinucleares em qualquer época da investigação.

Outras alterações laboratoriais são encontradas no sangue de pacientes com LES. A velocidade de hemossedimentação das hemácias está elevada em todos os pacientes em atividade e, na maioria deles, cai quando a doença se torna inativa. Os níveis de proteína C reativa estão elevados quando há infecção concomitante. Crioglobulinas do tipo misto IgG-IgM estão presentes em 11% dos casos. Hipergamaglobulinemia é observada em 80% dos pacientes, enquanto o fator reumatoide só é encontrado em 14%. Os níveis séricos do complemento estão deprimidos na doença ativa ( $C_3$ ,  $C_4$  – mais sensível – e  $CH_{50}$ ). Cabe ressaltar a inversão da relação albumina/globulina observada nos pacientes.

Em 2012 o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) propôs novos critérios classificatórios para o LES:

- critérios clínicos:
  - lúpus cutâneo agudo: *rash* malar (exceto *rash* malar discoide), lúpus bolhoso, necrose epidérmica tóxica variante do LES, *rash* maculopapular do lúpus, *rash* relacionado com fotossensibilidade (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo
  - lúpus cutâneo crônico: lesão discoide clássica, lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica, perniose lúpica, lúpus de mucosa, lúpus tímido, sobreposição de lúpus discoide/líquen plano
  - úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais (na ausência de outras causas como vasculite, doença de Behçet, infecção herpética, doença inflamatória intestinal, artrite reativa)

- alopecia não cicatricial (rarefação difusa ou fragilidade capilar na ausência de outras causas
- como uso de medicações, alopecia areata, deficiência de ferro e alopecia androgenética)
- sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por edema ou derrame articular ou artralgia em duas ou mais articulações com rigidez matinal de duração de pelo menos 30 min)
- serosite: pleurite ou pericardite
- renal: relação proteína/creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 h) indicando proteinúria  $\geq$  500 mg nas 24 h, ou cilindros hemáticos
- neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite multiplex/neuropatia craniana ou periférica/estado confusional agudo (na ausência de outras causas conhecidas)
- anemia hemolítica
- leucopenia  $< 4.000/\text{mm}^3$ , pelo menos uma vez, na ausência de outra causa conhecida
- trombocitopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$ , na ausência de outra causa conhecida

■ critérios imunológicos:

- FAN positivo
- anti-DNA positivo
- anti-Sm positivo
- positividade de anticorpos antifosfolípidios
- complemento reduzido ( $C_3$ ,  $C_4$ ,  $CH_{50}$ )
- Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Segundo o SLICC, um paciente é classificado como LES caso sejam observados quatro dos critérios acima, incluindo necessariamente um critério clínico e um imunológico; ou uma biopsia renal compatível com nefrite lúpica associada a FAN ou a anti-DNA positivos.

## Autoanticorpos

As anormalidades do sistema imune que caracterizam tão bem o LES manifestam-se devido aos muitos autoanticorpos, dos quais os de maior significado são aqueles contra antígenos nucleares. A introdução das células HEp-2 como substrato da reação de imunofluorescência possibilitou a investigação de anticorpos contra antígenos do núcleo, da membrana nuclear, do nucléolo, de estruturas citoplasmáticas, estruturas proteicas expressas no aparelho mitótico e no núcleo nas diferentes fases do ciclo celular, como, por exemplo, as proteínas do centrômero, além da marcação dos cromossomos na placa metafásica. Consequentemente, o II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em células HEp-2 propôs a troca da nomenclatura busca de anticorpos antinucleares (ANA) por *pesquisa de autoanticorpos contra antígenos intracelulares*.

Os ANA no LES podem ser divididos em quatro grandes grupos:

- contra DNA nativo ou de cadeia dupla
- contra DNA desnaturado ou de cadeia simples, presentes em 90% dos pacientes com LES, mas também encontrado em outras doenças reumáticas e não reumáticas

- contra histona, família de proteínas básicas presentes no núcleo, encontrados em 70% dos pacientes e relacionados com o lúpus induzido por fármacos
- anticorpos contra antígenos associados ao RNA, como anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B.

O modo como o ANA se deposita é denominado padrão do ANA. Assim, pode-se observar ANA periférico quando forma uma linha ao redor do núcleo; ANA homogêneo quando cobre todo o núcleo; ANA pontilhado quando apresenta pontos variados não uniformes; ANA centromérico quando está depositado no centrômero; além de outros padrões (Quadro 62.1).

**Quadro 62.1**

Autoanticorpos, relevância clínica e padrões de autoanticorpos contra antígenos intracelulares HEp-2 (FAN"/ANA").

Autoanticorpo	Relevâncias clínicas	Padrões de "ANA"*
<b>Lúpus eritematoso</b>		
Anti-DNA ou dsDNA	Específico, positivo > 75%, associado à nefrite lúpica	Nuclear homogêneo
Anti-histonas	LE induzido por medicamentos	Nuclear homogêneo
Anti-Sm	Mais específico mas menos frequente no LE, proteção renal	Nuclear pontilhado grosso
Anti-Ro/SS-A	Fotossensibilidade, LECSA, lúpus neonatal, bloqueio cardíaco congênito, ANA negativo, síndrome de Sjögren	Nuclear pontilhado fino
Anti-La/SS-B	Proteção renal, lúpus neonatal, síndrome de Sjögren	Nuclear pontilhado fino
Anti-PCNA	Específico para LES e encontrado em 5 a 10% dos pacientes	Nuclear pontilhado pleomórfico
Anti-P	Psicose lúpica	Misto do tipo citoplasmático pontilhado fino, denso homogêneo e nucleolar homogêneo
<b>Esclerodermia</b>		
Antitopoisomerase 1 ou Scl-70	Na forma difusa; 13% em CREST; na polimiosite/esclerodermia (12%), prognóstico ruim	Misto do tipo nuclear e nucleolar pontilhado com placa metafásica positiva
Anticentrômero	Esclerodermia cutânea limitada, CREST, fenômeno de Raynaud, doença menos grave	Nuclear pontilhado centromérico
Antifibrilarina ou U3-RNP	Na forma difusa (5%); CREST (10%), alterações do músculo esquelético, intestino delgado e hipertensão pulmonar	Nucleolar em acúmulos
Anti-RNA polimerase I, II e III	Esclerose sistêmica difusa, doença mais grave	Nucleolar pontilhada
Anti-Ku	PM/esclerose sistêmica, esclerodermia	Misto do tipo nucleolar homogêneo e nuclear pontilhado grosso com placa metafásica em forma de anel (cromossomo-negativo)
Anti-PM/ScI	PM/esclerose sistêmica	Nucleolar homogêneo
<b>Dermatomiosite/polimiosite (PM)</b>		
Antissintetase (Jo-1)	Mais associado à polimiosite no adulto (5 a 15%)	Citoplasmático pontilhado fino

Anti-Mi-2 ( <i>nuclear helicase/ATPase</i> )	Dermatomiosite clássica de prognóstico favorável	–
Anti-SRP ( <i>signal recognition particle</i> )	Dermatomiosite com acometimento sistêmico grave (pulmonar) sem <i>rash</i> cutâneo	–
Doença mista do tecido conjuntivo		
Anti-U1 RNP	Critério diagnóstico de DMTC, pode ocorrer em outras doenças do colágeno	Nuclear pontilhado grosso

\*Adaptados de Dellavance A et al. (2003). LE = lúpus eritematoso; LECSA = lúpus eritematoso cutâneo subagudo; ANA = anticorpos antinucleares; LES = lúpus eritematoso sistêmico; CREST = calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasia; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo.

Quando o padrão de ANA não é periférico ou homogêneo, faz-se necessária a avaliação da especificidade desse achado, correlacionando-se com a suspeita clínica. Títulos elevados do padrão periférico são encontrados em 50% dos casos em atividade.

Títulos baixos de ANA (até 1/20) podem ser encontrados em pessoas normais, porém o achado de títulos elevados em pessoas normais sugere instalação futura da doença.

Quando as manifestações clínicas do LES sugerem fenômenos tromboembólicos, a pesquisa de autoanticorpos antifosfolípidios é fundamental. São eles: (1) o anticorpo anticardiolipina pode ser detectado pela técnica de ELISA. Este apresenta reação cruzada com o VDRL; (2) o anticorpo anticoagulante lúpico pode ser identificado na presença de discreto aumento no tempo de protrombina e intenso aumento no tempo parcial de tromboplastina, não sendo corrigidos pela adição de volumes iguais aos do plasma normal. O anticorpo anticoagulante lúpico não está clinicamente relacionado com aumento de sangramento. Os tempos de sangramento e coagulação são normais. O anticorpo anticardiolipina é 5 vezes mais frequente do que o anticorpo anticoagulante lúpico.

**Anticorpo anti-DNA nativo (anti-DNAn) ou de cadeia dupla (anti-dsDNA).** Relaciona-se com o padrão de ANA homogêneo. É bastante específico e está presente em mais de 75% dos pacientes com doença sistêmica. Indica, em geral, juntamente com a hipocomplementemia, lesão visceral, em especial renal. É utilizado como controle da atividade da doença e mostra títulos decrescentes em sua remissão.

**Anticorpo anti-Sm.** Relaciona-se com o padrão de ANA nuclear pontilhado grosso. É considerado o mais específico para o LE, mas com baixa positividade; ocorre em cerca de 20% dos pacientes. Parece conferir proteção renal mesmo na presença de anti-dsDNA, indicando doença sistêmica de bom prognóstico.

**Anticorpos anti-U1-RNP.** Relacionam-se com o padrão de ANA nuclear pontilhado grosso. É indicador da doença mista do tecido conjuntivo.

**Anticorpo anti-Ro/SS-A.** Relaciona-se com o padrão de ANA nuclear pontilhado. É

próprio do LECSA, em que a fotossensibilidade é a característica mais marcante. Foi relacionado com LES ANA-negativo em até 15% dos casos no passado, por conta do emprego de substrato de células de fígado de rato e, hoje, com as células HEp-2, este número caiu para menos de 1%. Atravessa a barreira placentária e é considerado o antígeno indicador LE neonatal, estando relacionado com o bloqueio cardíaco congênito, seguido do anti-La/SS-B e do anti-U1-RNP. É característico, juntamente com anti-La/SSB, da síndrome de Sjögren.

**Anticorpo anti-La/SS-B.** Relaciona-se com o padrão de ANA pontilhado. Também está secundariamente envolvido no LECSA e no LE neonatal. Parece conferir também proteção renal, como o anti-Sm.

**Anticorpo anti-histona.** Relaciona-se com o padrão de ANA homogêneo e é característico do LE induzido por medicamentos.

**Anticorpo antissubstância P.** Apresenta um padrão misto de ANA imunofluorescência positivo no citoplasma e nucleolar. Está relacionado com a psicose lúpica.

**Anticorpo antiproteína do centrômero.** Esta proteína é expressa nas células em proliferação e é denominada antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA). É considerado um marcador específico do LES. O ANA é representado pelo padrão pontilhado pleomórfico.

### **Imunofluorescência direta/banda lúpica**

Na imunofluorescência direta da lesão com mais de 6 semanas de duração pode ser encontrada uma faixa de IgG, IgM, IgA e complemento na junção dermoepidérmica, constituindo a *banda lúpica* completa. Está presente na pele acometida em 60 a 80% dos pacientes com LED, 60% com LECSA e 50 a 94% dos com LES. A pesquisa da banda lúpica pode ser realizada na pele não lesionada e não fotoexposta. Nesses casos, quando positiva, é mais sugestiva de LE. A banda lúpica pode ser positiva em regiões fotoexpostas de 20% de pessoas saudáveis, revelando assim a falta de especificidade.

### **Diagnóstico diferencial**

As lesões cutâneas do LES devem ser diferenciadas da rosácea pela presença de pústulas nesta última; do líquen plano, havendo casos de coexistência de ambas as doenças; das farmacodermias (a dermatite esfoliativa por cloroquina é semelhante à lesão NET-símile do próprio LE); das lesões das extremidades da perniose; de síndrome de Bloom pela fotossensibilidade e pelo *rash* malar. Exantemas virais febris, dermatomiosite e formas reacionais de hanseníase devem ser considerados. Algumas doenças bolhosas como a dermatite herpetiforme e o penfigoide bolhoso também entram no diagnóstico diferencial.

### **Evolução e prognóstico**

Dependem, fundamentalmente, dos órgãos afetados. As formas agudas associadas a nefropatia e lesões do sistema nervoso central têm prognóstico mais reservado.

# Tratamento

A fotoproteção é um ponto em comum na terapêutica de todos os LE. O antimalárico é o segundo fundamento comum no LE. Este deve ser utilizado pelo seu mecanismo de ação, que interfere diretamente na patogênese da doença, funcionando:

- na fotoproteção
- na dissociação do complexo antígeno-anticorpo
- como anti-inflamatório
- como estabilizador da membrana lisossomal
- como estimulador direto das suprarrenais (ACTH)
- como antiagregador plaquetário
- na inibição da replicação do DNA
- diminuindo a replicação blástica de linfócitos *in vitro*.

As doses preconizadas são: cloroquina/difosfato de cloroquina – 4 mg/kg/dia, com dose mínima eficaz e máximo de 500 mg/dia (em média 250 mg/dia); hidroxicloroquina – 4 a 5 mg/kg/dia, com dose máxima de 600 mg/dia (em média 400 mg/dia). A retinopatia é o efeito adverso mais grave, porém é muito rara; deve-se ao fato de a substância acumular-se nos locais em que há melanina, como, por exemplo, na retina e na pele, chegando a concentração na pele até 15 vezes maior do que no sangue. Os antimaláricos são fundamentais e devem ser mantidos por um período mínimo de 3 meses após a remissão clínica e/ou sorológica do paciente e deverá ser reintroduzido aos primeiros sinais de recidiva.

Os corticosteroides estão indicados nas formas agudas e iniciais da doença, de preferência a prednisona, por ser mais efetiva do que os demais. Pode ser utilizada na dose de 0,125 mg/kg/dia até 1 a 2 mg/kg/dia, nos casos graves. Estas doses são gradualmente diminuídas com a regressão dos sintomas, a diminuição dos títulos de ANA e a normalização do complemento, e deve-se passar ao seu uso em dias alternados. O antimalárico funciona como um poupador de corticosteroide.

Quando houver comprometimento renal, o período de administração da prednisona não deve ser inferior a 6 meses. A pulsoterapia tem sido preferida por alguns autores, tendo, porém, indicação precisa na doença renal, cerebral ou hematológica grave. Atualmente o uso de imunossuppressores, entre os quais os mais usados têm sido ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, clorambucil e micofenolato de mofetil; visam à redução das doses da corticoterapia.

Rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 do linfócito B, tem se mostrado muito útil nos casos refratários às terapias vigentes. Embora não se tenha ainda estabelecido a dose desse medicamento, tem sido mais frequentemente empregado da seguinte maneira: aplicação única semanal por 4 semanas IV, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea ou 1.000 mg a cada 15 dias, 2 semanas. O uso de ciclofosfamida na dose de 750 mg IV, nas semanas 1 e 4 potencializa os

resultados. A corticoterapia sistêmica associada é indicada, e inclusive, pode ser feito pulso de metilprednisolona IV que pode levar à indução. Cerca de 90% dos pacientes tiveram remissão; efeitos adversos, sobretudo infecção, ocorreram em cerca de 20%. Neste levantamento houve 4 óbitos (3 por progressão da doença e 1 por leucoencefalopatia multifocal progressiva). Recorrência ocorreu em 27% dos pacientes em um período médio de 12 meses.

A plasmaférese tem sua indicação, sobretudo, pela eliminação de imunocomplexos, o que diminui a atividade da doença.

Os anti-inflamatórios não hormonais, como a indometacina e os derivados do ácido salicílico, podem ser indicados nos casos com predomínio de manifestações articulares.

## ▪ **Formas especiais de lúpus eritematoso**

### ***Lúpus eritematoso profundo (paniculite lúpica)***

É uma forma pouco frequente de LE que afeta principalmente as mulheres de meia-idade. Caracteriza-se por apresentar nódulos inicialmente duros, dolorosos ou não, medindo alguns centímetros de diâmetro, evoluindo em surtos e ulcerando-se frequentemente. Geralmente estão associados a traumatismo. As lesões podem involuir espontaneamente e deixar grandes depressões. A pele suprajacente pode estar poupada ou apresentar-se com lesão de lúpus discoide, poiquiloderma, eritema, atrofia ou ulceração. Sua localização mais frequente é a região geniana, mas também ocorre nos membros superiores, tórax e nádegas. À histopatologia, observa-se infiltrado linfocitário na porção profunda da derme e hipoderme, podendo estar associado a alterações do LE na epiderme. A paniculite lúpica pode estar associada tanto ao lúpus eritematoso cutâneo crônico (30 a 70% dos casos) quanto ao LES, sendo a associação ao primeiro maior do que à forma sistêmica. Anormalidades imunológicas semelhantes às do LES podem ocorrer. A deficiência parcial de  $C_4$  pode ocorrer em alguns casos, especialmente nos familiares. O acometimento da região mamária é chamado de mastite lúpica e faz diagnóstico diferencial com o carcinoma ductal. A cloroquina dá resultados satisfatórios. Após estabilizado o processo, pode ser feita reparação por gordura autóloga (Figuras 62.10 e 62.11).



Figura 62.10 Lúpus eritematoso profundo.



Figura 62.11 Lúpus eritematoso profundo – lesões cicatriciais características.

## ***Lúpus túmido***

Sua ocorrência é mais frequentemente em pacientes sem comprometimento sistêmico, nas áreas expostas ao sol e eventualmente no tronco; há grande fotossensibilidade. As lesões são eritematosas, papulosas, nodulares ou em placa, de aspecto urticariforme, sem dano na superfície, não havendo atrofia ou ceratose folicular. Na histopatologia o comprometimento é dérmico, com infiltrado linfocitário perivascular superficial e profundo, com depósito de mucina em maior



quantidade. O diagnóstico diferencial principal dá-se pelo infiltrado linfocítico de Jessner.

## **Lúpus neonatal**

As lesões são anulares e são características lesões eritematosas na região periorbitária e no couro cabeludo. Pode ocorrer *cutis marmorata* congênita. Raramente ocorrem lesões discoides, paniculite lúpica, ulceração e alopecia. Atrofia e cicatrizes são pouco frequentes, mas hipopigmentação e telangiectasias são observadas em 25% dos casos. A fotossensibilidade é marcante, mas a exposição solar não é necessária para o aparecimento da lesão. As lesões cutâneas surgem nas primeiras semanas de vida e desaparecem espontaneamente depois do sexto mês. A importância do reconhecimento desta forma deve-se ao aparecimento de bloqueios cardíacos em cerca de 15% dos casos que são permanentes e definem o prognóstico do paciente. Podem ocorrer, com certa frequência, hepatite colestática, trombocitopenia e acometimento neurológico variado. A mãe pode ser assintomática ou ter LE subagudo ou síndrome de Sjögren. Em alguns casos, porém, não se encontra a evidência de lúpus materno. A patogenia do processo está relacionada com a passagem de anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B através da placenta. Os anticorpos comumente presentes são anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B e anti-U1-RNP; este último anticorpo está mais relacionado com as lesões cutâneas.

## **Síndrome de Rowell**

Trata-se da concomitância de lesões de eritema multiforme com lúpus eritematoso, sobretudo LED ou subagudo. Em alguns casos, as lesões do eritema multiforme são intensas, formando bolhas e, até mesmo, necrose, com conseqüente ulceração. As mucosas podem estar afetadas. É interessante ressaltar que, nas lesões de eritema multiforme, nunca se observa a faixa de IgG na junção dermoepidérmica. A imunofluorescência é negativa nas primeiras semanas. É característica a presença de anticorpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e fator reumatoide.

## **▪ Lúpus induzido por drogas**

### **Conceito**

Lúpus induzido por fármacos (LID) é uma reação adversa rara a medicamentos com características clínicas semelhantes às do lúpus eritematoso idiopático. Recentemente, com a introdução de novos medicamentos na prática clínica, tem sido relatado aumento no número de substâncias relacionadas com a doença. A lista atual inclui quase uma centena de substâncias relacionadas com a ocorrência de LID (Quadro 62.2). Estima-se que mais de 10% dos casos de LES sejam fármaco-induzidos. Os anticorpos anti-histonas são considerados marcadores desta condição, apesar de não serem encontrados em todos pacientes.

<b>Quadro 62.2</b>	
Fármacos relacionados com a ocorrência de lúpus induzido por drogas.	
<b>Grupo</b>	<b>Fármacos</b>
Fármacos que	Hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina, quinidina, minociclina

induzem lúpus	
Fármacos provavelmente capazes de induzir lúpus	Sulfasalazina, anticonvulsivantes (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, difenil-hidantoína, primidona, trimetadiona, valproato), fármacos antitireoidianos (propiltiouracila, metimazol), terbinafina, estatinas (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina), penicilamina, betabloqueadores (propranolol, atenolol, acebutolol, labetalol, pindolol, metoprolol, timolol), hidroclorotiazida, interferon- $\alpha$ , (IFN- $\alpha$ ), fluorouracila
Fármacos possivelmente capazes de induzir lúpus	Sais de ouro, antibióticos (penicilina, estreptomicina, tetraciclina, ciprofloxacino, rifampicina), griseofulvina, fenilbutazona, estrógenos (anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal), reserpina, lítio, ácido para-aminossalicílico, captopril, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, hidroxiureia, genfibrozila
Fármacos recentemente relatados como capazes de induzir lúpus	Interleucina-2, clobazam, clozapina, tocainida, lisinopril, anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe), efalizumabe, zafirlucaste, bupropiona

Adaptado de Mota LMH *et al.* (2007).

## Etiopatogenia

Embora a patogênese não seja completamente elucidada, a predisposição genética tem importante papel na doença, os antígenos leucocitários humanos (HLA) DR4 e HLA-DR0301. Entre as hipóteses possíveis para a imunopatogênese do LID estão: a inibição da acetilação do DNA, ocasionando a ativação das células T; a ação de metabólitos ativos que poderiam interferir com a tolerância imunológica; a seleção tímica e/ou a ativação das células apresentadoras de antígenos, o que torna possível a ativação generalizada e inapropriada do sistema imunológico e a exposição a antígenos ocultos que poderiam desencadear a resposta imune.

## Clínica

O quadro clínico é de instalação insidiosa e pode ser semelhante ao do LES, lúpus eritematoso cutâneo subagudo ou crônico. Os sintomas mais frequentes são artralgia e artrite, que acompanham o quadro em mais de 80% dos casos, independentemente da substância desencadeadora. Mais comumente, as lesões cutâneas surgem nas áreas fotoexpostas, semelhante a um quadro de lúpus eritematoso subagudo. Envolvimento sistêmico grave é raro, com menor evidência de alterações no sistema nervoso central, renal e hematopoiético.

## Diagnóstico, evolução e tratamento

Frente a dificuldade diagnóstica, foram propostos critérios para facilitar o diagnóstico do LID (Quadro 62.3).

### Quadro 62.3

Critérios para o diagnóstico do lúpus induzido por drogas.

Relacionar fármacos de uso contínuo há pelo menos 60 dias

Ocorrência de eritemas súbitos e persistentes acompanhados de artrite/artralgias, febre, perda de peso e mialgias

Anticorpos anti-histona positivos, FAN nuclear homogêneo com anti-dsDNA negativo; ou FAN com títulos acima de 1/160 mesmo se nuclear pontilhado fino denso

Leucopenia, trombocitopenia e anemia podem estar presentes

Dosagem de complemento normal/ausência de positividade para Sm, dsDNA, U1-RNP, Ro/SS-A e La/SS-B; imunobiológicos podem positivar o dsDNA

Desaparecimento das lesões e sintomas após, pelo menos, 2 semanas da suspensão da medicação.

Observação: a presença conjunta dos itens 1, 2 e 3 estabelecem o diagnóstico de LID e pode ser corroborado pelos demais critérios. Adaptado de Duarte AA (2012).

O reconhecimento do fato de a doença ser fármaco-induzida evita a realização de investigações desnecessárias e permite o manejo adequado do paciente, com suspensão da medicação desencadeadora. A maioria dos casos evidencia uma doença autolimitada, entretanto, nos quadros clínicos mais graves, a administração de corticosteroides sistêmicos pode ser indicada. Em alguns casos, a não remissão dos sintomas após a suspensão da medicação implicada, demonstra a possibilidade da atuação da substância como desencadeante da doença.

## ▶ Esclerodermia

### ■ Conceito

Sob o nome *esclerodermia* é estudado um grupo de doenças de etiologia desconhecida, de evolução longa, tendo como característica clínica fundamental o endurecimento da pele devido à fibrose. Divide-se em esclerodermia localizada (morfeia) e esclerose sistêmica (esclerodermia sistêmica), cada uma admitindo subdivisões em sua classificação. Os métodos histopatológicos, histoquímicos e de microscopia eletrônica não conseguiram distinguir as lesões de ambas as formas. A ausência do fenômeno de Raynaud, de manifestações sistêmicas, e o mesmo padrão de acometimento cutâneo separam as formas localizadas das formas sistêmicas. A observação, ainda que rara, da concomitância de lesões da forma localizada em pacientes com esclerose sistêmica nos possibilita estudá-las em conjunto. A esclerodermia cutânea e a esclerodermia sistêmica constituem formas polares de uma mesma doença, entretanto, a manifestação cutânea pode ser a lesão primária de uma doença sistêmica.

### ■ Epidemiologia

Não há preferências raciais e geográficas; há predomínio do sexo feminino nas várias formas clínicas, exceto na forma cutânea difusa, em que não há predileção por sexo; em geral, é doença do adulto jovem, mas há casos infantis (tipo linear infantil, ou mesmo casos sistêmicos infantis).

### ■ Etiopatogenia

A etiologia da esclerodermia é ignorada; no entanto, na patogenia, interferem fatores relativos à síntese do colágeno, alterações vasculares e alterações da imunidade. O processo de fibrose e oclusão microvascular caracteriza os achados patológicos vistos em todos os órgãos envolvidos de pacientes com a forma de esclerose sistêmica.

Em 13% das crianças o aparecimento da morfeia foi precedido por trauma físico, inclusive nos locais de vacinação prévia ou outras injeções. A irradiação para tratamento do câncer de mama

induz o aparecimento da morfeia em 1/500 casos.

Todas as hipóteses da patogênese da doença devem considerar os mecanismos de acúmulo de matriz extracelular (colágeno, fibronectina, tenascina e glicosaminoglicanos), as células imunes ativadas e sua consequência na lesão endotelial vascular. O mRNA dos colágenos I e III está aumentado e há evidências de aumento dos colágenos tipos I, II, III, V e VI. Recentemente foi também verificado o aumento do colágeno tipo VII. É sabido que ocorre aumento dos mucopolissacáridios na derme e que os fibroblastos provenientes de pacientes produzem, em cultura, maior quantidade de colágeno do que os fibroblastos das pessoas saudáveis. Na esclerose sistêmica há perda de capilares tanto nos músculos quanto na pele, o que é observado pela capilaroscopia. A lesão vascular típica mostra a proliferação da íntima e o estreitamento da luz. Está demonstrado aumento dos níveis de endotelina-1 (ET-1), e conseqüentemente aumento do tônus vascular, o que causa isquemia. Este tônus vasoespástico acarreta também alteração estrutural da microcirculação verificada por proliferação da íntima, isquemia e conseqüente obstrução. A ativação dos receptores  $ET_A$ -1 estaria relacionada com a vasoconstrição, enquanto os receptores  $ET_B$ -1 estimulariam ainda a proliferação fibroblástica de células da musculatura lisa e a biossíntese de colágeno. Recentemente se observou que a atrofia muscular lisa dos órgãos do tubo digestivo tem estreita relação com fenômenos vasoespásticos nesse nível. A hipoperistalse esofágica decorre da atrofia dos músculos lisos; na realidade, as anormalidades pulmonares, renais e cardíacas também seriam decorrentes de verdadeiros fenômenos de Raynaud nessas áreas; está demonstrado que as primeiras manifestações da disfagia esofágica ocorrem em qualquer paciente com colagenose que tenha fenômeno de Raynaud; as fibras musculares entram em atrofia e são substituídas pela fibrose; não é esta última, pois, a lesão primária que explicaria a disfagia esofágica.

Nas lesões recentes de esclerodermia, observam-se focos de linfócitos T que, quando cultivados em presença de colágeno, produzem fator quimiotático para monócitos, além de sofrerem transformação blástica, o que demonstra uma hipersensibilidade celular específica. Por outro lado, lesões esclerodermiformes ocorrem em certos indivíduos que sofreram transplante de medula como consequência de reação enxerto *versus* hospedeiro.

As alterações da imunidade humoral (fator reumatoide, hipergamaglobulinemia, anticorpos antinucleares e antimúsculo liso) parecem ser secundárias. A observação da associação de esclerodermia a outras doenças autoimunes (lúpus eritematoso, dermatomiosite, artrite reumatoide) é outro argumento em favor da patogenia imunológica da doença.

Vários autoanticorpos são detectados e têm valor preditivo (ver item *Autoanticorpos*, adiante).

## ■ **Classificação clínica**

As esclerodermias podem ser classificadas como:

- morfeia (esclerodermia localizada):

morfeia em placas:

- *morfeia en plaque*
- generalizada
- em gotas
- nodular ou queloidiana
- atrofodermia de Pasini e Pierini
- líquen escleroso e atrófico

morfeia bolhosa

morfeias lineares ou em faixa:

- *en coup de sabre* (em golpe de sabre)
- síndrome de Parry-Romberg ou hemiatrofia facial progressiva

morfeias profundas:

- morfeia profunda
- morfeia subcutânea (paniculite)
- fasciite eosinofílica (síndrome de Shulman)
- morfeia pan-esclerótica incapacitante infantil

■ esclerose sistêmica (esclerodermia sistêmica):

limitada:

- acroesclerose
- CREST e variantes

difusa.

## ■ Morfeia (esclerodermia localizada)

### ***Morfeia em placas***

As formas circunscritas caracterizam-se por lesões cutâneas (uma ou várias) localizadas e, em geral, sem outras manifestações clínicas; entretanto, em alguns casos, pode haver artralgia e, até mesmo, fenômeno de Raynaud; depósitos de cálcio são vistos em raros casos. Pode haver algumas apresentações clínicas como a seguir.

#### **Morfeia en plaque**

Esta forma é a mais frequente e a lesão pode chegar a vários centímetros de diâmetro, com uma fase inflamatória que se inicia como placa eritematosa, bem delimitada, com centro de cor amarelo-marfim, de superfície lisa e brilhante, pregueamento difícil e halo violáceo (*lilac ring*). Quando a doença encontra-se instalada, este halo desaparece, caracterizando a fase de estado. A sudorese está diminuída e às vezes nota-se certo grau de hipoestesia. Há alopecia definitiva em

áreas pilosas. As placas podem ser únicas ou múltiplas, e podem afetar qualquer área do corpo (Figura 62.12).



Figura 62.12 Esclerodermia localizada. Observe o halo eritematovioláceo ao redor da placa de cor amarelo-marfim (lilac ring).

### **Generalizada**

Forma grave da morfeia *en plaque* e acomete aproximadamente 13% dos pacientes com esclerodermia localizada. Caracteriza-se por coalescência das lesões em mais de dois locais anatômicos distintos. Tem início insidioso e pode se estender para áreas diferentes do corpo e maior probabilidade de evoluir para esclerose sistêmica.

### **Em gotas (gutata)**

Variante clínica em que as lesões tendem a ser múltiplas e de pequenas dimensões (alguns milímetros), com localização preferencial no pescoço e tronco. A fase inflamatória é curta e logo passa à forma de estado, com placas hipocrômicas, atróficas e com depressão central. Faz diagnóstico diferencial com líquen escleroso e atrófico.

### **Nodular ou queloidiana**

Variante rara que se manifesta sobre uma placa de esclerodermia típica, apresentando-se como pápulas ou placas da cor da pele que lembram queloides. Podem ocorrer somente sobre algumas placas e não sobre outras no mesmo paciente.

### **Atrofodermia de Pasini e Pierini**

Variante assintomática, caracterizada por lesões maculoatróficas, bem delimitadas, hipercrômicas, em geral localizadas no tronco e na raiz dos membros de indivíduos jovens, principalmente do sexo feminino. Alguns a consideram como o estágio final de morfeia e outros como forma abortiva de morfeia (Capítulo 29).

### **Líquen escleroso e atrófico**

Classificado por muitos autores como uma forma de esclerodermia localizada. Esta ideia é reforçada pela existência da doença associada muitas vezes a outras formas de esclerodermia (Capítulo 29).

### **Morfeia bolhosa**

Esta variante é caracterizada por apresentar bolhas subepidérmicas tensas, de conteúdo citrino, sobre uma placa de esclerodermia e quase sempre associada ao líquen escleroso e atrófico. Deve-se ao intenso edema observado na interface dermoepidérmica.

### **Morfeias lineares ou em faixa**

Caracterizam-se por áreas de induração linear com comprometimento da derme e do tecido subcutâneo e, frequentemente, estendendo-se ao músculo. Afetam preferencialmente as crianças e os adolescentes, representando quase 65% dos casos nesta faixa etária e 20% de todas as formas de morfeia. As lesões tendem a ser unilaterais e únicas em alguma extremidade. A frequência de afecção em ordem decrescente é: membros inferiores, superiores, frente e parte anterior do tronco. Pode estar associada a espinha bífida, flebectasias e *pes cavus* (Figura 62.13). A seguir serão apresentadas algumas variantes clínicas em regiões peculiares.



Figura 62.13 Esclerodermia em faixa.

### **En coup de sabre (em golpe de sabre)**

Lesão na região frontal ou frontoparietal, formando um sulco que pode ser progressivo, afetando toda a hemiface. Inicia-se no couro cabeludo, com alopecia cicatricial, estendendo-se ao nariz, lábio e até língua. As complicações oculares são observadas em até 15% dos casos. Pode ocorrer acometimento neurológico, com convulsões (Figura 62.14).





Figura 62.14 Esclerodermia en coup de sabre, região frontal.

### **Síndrome de Parry-Romberg ou hemiatrofia facial progressiva**

A lesão acomete primariamente o tecido subcutâneo, o músculo e o osso, resultando em hemiatrofia da face. Pode ser difícil a diferenciação com a forma em golpe de sabre, porém esta variante afeta as partes mais inferiores da face; não se observa esclerose cutânea. Uma grande parte dos autores acredita que esta forma clínica faz parte da esclerodermia localizada, já que em muitos casos são observadas lesões típicas de esclerodermia em outras regiões do corpo. Outros acreditam que esta condição ocorre devido à inervação regional anormal do simpático, um processo inflamatório subjacente ou um distúrbio na migração neuronal. Deformidades importantes podem ocorrer, assim como as alterações neurológicas da forma em golpe de sabre (Figura 62.15).



Figura 62.15 Síndrome de Parry-Romberg. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

## ***Morfeias profundas***

Estas variantes refletem a esclerose da derme profunda e do tecido subcutâneo e podem envolver estruturas subjacentes (fáscia e osso). Os pacientes podem desenvolver uma ou poucas placas endurecidas, ocasionando imobilidade da pele, em alguns casos.

### **Morfeia profunda**

Caracteriza-se por placas difusas, escleróticas, deprimidas, aderidas aos planos profundos com acometimento de todos os planos da pele. A cor típica das formas em placas está ausente, pois a inflamação é profunda. As lesões podem calcificar-se, causando um osteoma *cutis* profundo.

### **Morfeia subcutânea (paniculite)**

Nesta variante o panículo adiposo está primariamente comprometido e os pacientes tipicamente apresentam início rápido das lesões endurecidas e aderidas a planos profundos, com bordas bem definidas e distribuição assimétrica (Capítulo 32, item *Morfeia profunda [paniculite da esclerodermia]*).

### **Fasciite eosinofílica (síndrome de Shulman)**

Foi inicialmente descrita por Shulman em 1974. Cerca de 50% dos pacientes relatam excesso de

atividade física ou esforço físico inusitado anterior ao início da doença. Caracteriza-se por dor e edema cutâneo abruptos das mãos, braços, pernas e pés e, menos frequentemente, do tronco, seguidos de induração da pele e subcutâneo, exibindo aspecto de *peau d'orange* ou ondulado. Esclerodactilia e acometimento da face, bem como fenômeno de Raynaud, não são observados. A fasciite eosinofílica pode progredir para esclerodermia ou coexistir com lesões de morfeia. Complicações hematológicas, como trombocitopenia, anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas, podem ocorrer em menor porcentagem de pacientes; podem ocorrer em qualquer fase da doença e não se correlacionam com a gravidade desta. Portanto, deve-se considerar a biopsia de medula óssea nesses casos, que deve ser profunda e incluir a fáscia e o músculo. A derme reticular e profunda está fibrosada, com enclausuramento das glândulas sudoríparas. O principal acometimento está na fáscia, que mostra espessamento e esclerose e infiltrado inflamatório crônico, com número variável de eosinófilos. Na maioria dos casos, há elevada velocidade de hemossedimentação, eosinofilia e hipergamaglobulinemia, geralmente da IgG. Responde prontamente à corticoterapia, com remissão completa, mas há casos de recorrência e outros que evoluem para contratura articular.

### **Morfeia pan-esclerótica incapacitante infantil**

Tem sido descrita na infância, antes dos 14 anos de idade, e segue um curso crônico. Esta variante compromete pele, tecido celular subcutâneo, fáscia, músculo e osso. Pode afetar tronco, membros, face e couro cabeludo, causando limitações que incapacitam o movimento das articulações. Podem ocorrer ulcerações crônicas, que podem se desenvolver em carcinoma espinocelular; o fenômeno de Raynaud não é observado, mas pode apresentar acrocianose com grave acometimento das extremidades.

### **■ Esclerose sistêmica**

A esclerose sistêmica, anteriormente chamada de esclerodermia sistêmica, é classificada segundo o acometimento cutâneo em esclerose sistêmica limitada (com acometimento cutâneo limitado) ou esclerose sistêmica difusa (com acometimento cutâneo difuso). Entretanto, o acometimento visceral é idêntico nas duas formas, com diferentes níveis de gravidade. Raramente pode haver uma forma de esclerose sistêmica sem acometimento cutâneo (forma visceral pura).

À diferença da esclerodermia localizada (morfeia), o endurecimento cutâneo apresenta limites imprecisos e não existe *lilac ring*; lesões telangiectásicas são comuns e apresentam-se sob dois aspectos: a telangiectasia linear na cutícula e base da unha (também observada no lúpus eritematoso sistêmico e na dermatomiosite) e a telangiectasia macular plana medindo de 1 a 6 mm de diâmetro e de localização variável (cutânea e mucosa), lembrando a doença de Rendu-Osler-Weber.

O critério considerado maior para a classificação é a ocorrência de esclerodermia proximal. Critérios menores para o diagnóstico de esclerose sistêmica são: esclerodactilia, depressões ou

perda de substância nas pontas dos dedos e fibrose pulmonar basal, bilateral. O critério maior e dois menores definem o diagnóstico.

Rodnan definiu escore para avaliar o endurecimento da pele na esclerose sistêmica. Este escore foi modificado e atualmente utiliza-se uma graduação de 0 a 3, em 17 locais anatômicos, e o máximo de 51 pontos (grau máximo de endurecimento). Realiza-se a palpação da pele e atribuem-se valores que variam: 0 – pele normal; 1 – endurecimento leve; 2 – moderado; e 3 – grave. O escore de Rodnan possibilita acompanhar a evolução da doença e dos tratamentos indicados, sendo útil em ensaios clínicos. O durômetro é outro meio empregado para a avaliação do grau de endurecimento da pele.

Dado o acometimento cutâneo e sistêmico, os pacientes devem ser acompanhados por uma equipe multiprofissional.

### ***Esclerose sistêmica limitada***

O espessamento da pele é distal, restrito a face, antebraços, pés, mãos e dedos, em particular os dedos das mãos. O fenômeno de Raynaud pode ocorrer como manifestação inicial, mas a esclerose ocorre ao longo de muitos anos. A calcinose desenvolve-se precocemente. A esclerose sistêmica limitada (ESL) inclui acroesclerose (doença restrita à face e aos dedos dos pés e das mãos, que se tornam duros e afilados), síndrome CREST (*calcinose, fenômeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias*) e algumas variantes desta última. Os pacientes com essa síndrome parecem ter um prognóstico bom, e raramente apresentam acometimento pulmonar. Podem ocorrer manifestações parciais da síndrome (CST, RST, ST) (Figura 62.16).



Figura 62.16 Esclerose sistêmica limitada (CREST) – telangiectasias nos dígitos.

## **Esclerose sistêmica difusa**

Na esclerose sistêmica difusa (ESD), o espessamento da pele ocorre na porção proximal das extremidades e do tronco. No quadro inicial há edema das mãos, endurecimento cutâneo, artralgia, com ou sem fenômeno de Raynaud. Este pode surgir 1 ano após o início da doença. O prognóstico é mais grave nesta forma de esclerose sistêmica, com evolução para a morte em 1 a 4 anos.

A despigmentação (hiper e/ou hipoacrômica) ocorre de forma circunscrita ou generalizada. A hiperpigmentação é generalizada e mais intensa nos locais de pressão. A despigmentação, por sua vez, caracteriza-se por acromia e retenção de pigmento no nível dos folículos pilosos, podendo ocorrer sobre pele esclerótica ou não. Esta discromia tem aspecto de sal e pimenta, sendo mais observada no tronco superior e na face. A pele é seca devido à diminuição do fluxo sebáceo e sudoríparo (atrofia das glândulas). Além disso, podem ocorrer ausência de pelos e certo grau de hipoestesia. Ulcerações, sobretudo das pontas dos dedos, podem ocorrer nos casos antigos, bem como reabsorção óssea dos dedos e, inclusive, autoamputação. Quando a pele da face está acometida, há tendência ao desaparecimento dos sulcos naturais, a abertura da boca é reduzida e os lábios se fixam. A microstomia dificulta o ato de comer e a higiene adequada dos dentes; a eversão da pálpebra inferior é dificultada, originando a “fácies inexpressiva” ou mumificada (Figuras 62.17 e 62.18).

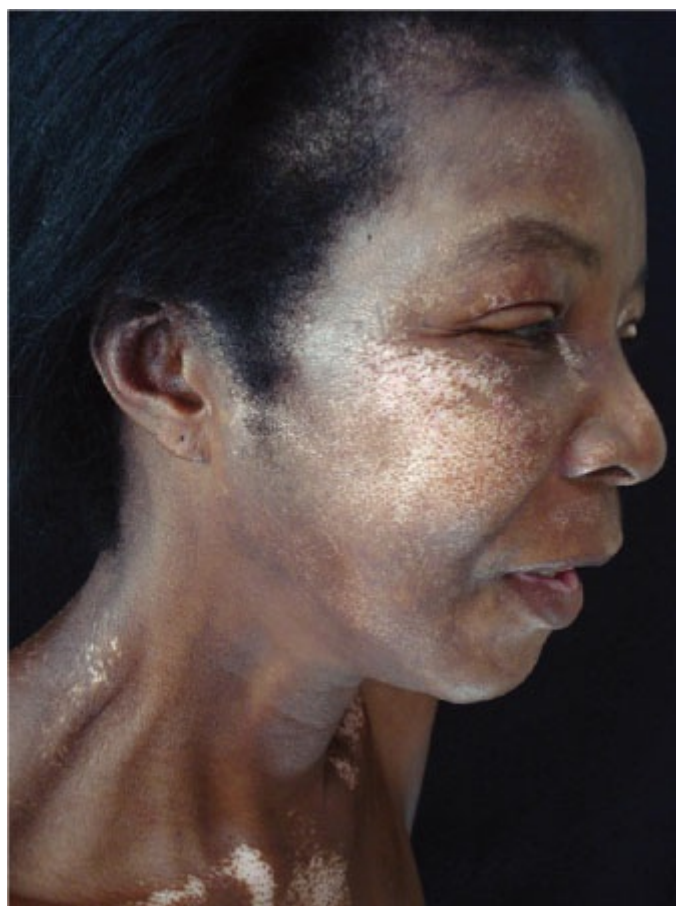


Figura 62.17 Esclerose sistêmica difusa – discromia em sal e pimenta.

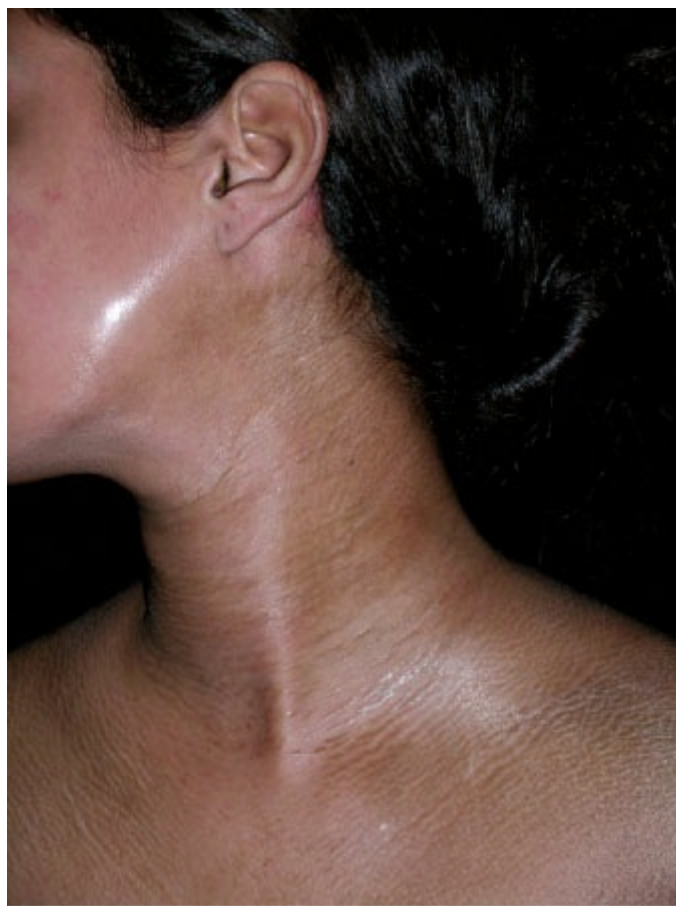


Figura 62.18 Esclerose sistêmica difusa.

A febre é rara e, quando ocorre, é discreta; observam-se emagrecimento, mal-estar, dores articulares e musculares com elevada frequência.

O comprometimento das articulações distais faz-se de maneira lenta, mas pode evoluir para contratura dos dedos, transformando-os em verdadeiras garras. Sinovite mimetizando a artrite reumatoide é incomum, mas pode ser a primeira manifestação. A crepitação tendínea é altamente específica da ESD. A polimiopatia geralmente é proximal e observada em 20% dos casos.

O comprometimento do aparelho gastrointestinal manifesta-se por disfagia (o paciente informa necessidade de ingerir líquidos para deglutir alimentos sólidos), esofagite péptica por refluxo gastroesofágico, diarreia, sinais e sintomas de má absorção e constipação intestinal. A disfagia é um sintoma frequente (80%) e precoce, ocorrendo por comprometimento dos 2/3 inferiores do esôfago, no qual há atrofia da mucosa e aumento do colágeno na lâmina própria da *muscularis*, que pode ser quase totalmente substituída por tecido fibroso (na dermatomiosite, a disfagia é alta). O espessamento da membrana periodontal ( *sinal de Blackburn*) é sinal radiológico de grande valor diagnóstico e ocorre em aproximadamente 1/4 dos casos.

No aparelho respiratório, a alteração mais usual é a fibrose, considerada critério menor, quando é bilateral e basal; muitas vezes, manifesta-se simultaneamente com formações císticas (pulmão em favo de mel), levando a uma síndrome restritiva com distúrbios de perfusão dos gases. A dispneia observada na metade dos casos não decorre da rigidez muscular da parede torácica, mas sim das alterações intrínsecas dos pulmões, como a fibrose pulmonar.

O acometimento do coração pode ser primário ou secundário à disfunção pulmonar. Pode instalar-se uma insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*). A fibrose do miocárdio é frequente. Pericardite também é observada em 15% dos casos. A morte súbita pode ocorrer provocada por isquemia do miocárdio.

O comprometimento renal sintomático é raro, porém o assintomático é frequente. A insuficiência renal com quadro de hipertensão maligna pode causar a morte. Dados preditivos de crise renal são hipertensão arterial de início súbito, elevação rápida da creatinina, hematúria e proteinúria.

O comprometimento ocular é raro, porém, pode haver retinopatia hipertensiva. O sistema nervoso é acometido por neuropatia periférica (síndrome do túnel do carpo), alteração dos nervos cranianos e disautonomia (dismotilidade gastrointestinal, fenômeno de Raynaud, arritmias cardíacas e impotência).

## ▪ **Histopatologia**

Em termos gerais, o exame histopatológico de biopsias da pele lesionada não consegue distinguir as alterações da esclerodermia localizada e as da esclerose sistêmica. Ela mostra espessamento e hialinização das fibras de colágeno, ao lado de aumento dos mucopolissacarídeos na substância fundamental; focos de linfócitos T são encontrados nas lesões cutâneas iniciais. A ausência de anexos e colagenização no pânículo adiposo é característica da doença.

## ▪ **Diagnóstico**

O endurecimento da pele é muito característico; as telangiectasias auxiliam o diagnóstico, que se torna difícil nos casos sem lesão cutânea, ou seja, nos casos viscerais primitivos. Para a caracterização do acometimento pulmonar são solicitados radiografia, tomografia computadorizada do tórax e testes da função pulmonar. A manometria e a cintigrafia estão indicadas para avaliar a motilidade esofágica. A capilaroscopia é uma forma de avaliar o acometimento vascular. É feita em uma prega ungueal e caracteriza-se por capilares dilatados e espaços vazios, cujos capilares já foram destruídos.

Hipergamaglobulinemia policlonal (principalmente IgG) ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes. Além disso, verifica-se o fator reumatoide em títulos baixos em 25% dos pacientes; a VHS pode estar elevada.

## **Autoanticorpos**

Ver Quadro 62.1.

### **Anticorpo anti-Sci-70 ou anti-DNA topoisomerase I**

Encontrado em um número significativo de pacientes com esclerose sistêmica difusa, sendo muito específico para doença pulmonar intersticial, manifestações renais, acro-osteólise e complicações intestinais, apresentando manifestações precoces e prognóstico reservado. São discrepantes os valores de sua positividade em revisão da literatura, variando entre 20 e 93%.

## **Anticorpos antifibrilarina (U3-nRNP)**

Relacionados com a esclerose sistêmica, especialmente com acometimento visceral grave, entre outros hipertensão pulmonar em homens, sem acometimento articular.

## **Anticorpos anti-RNA polimerase I, II e III**

Associados à esclerose sistêmica difusa, com acometimento visceral mais intenso e grave. São altamente específicos desta doença. Há prevalência de complicações em órgãos internos, principalmente coração e rins.

## **Anticorpos anticentrômero**

São dirigidos contra a porção centromérica dos cromossomos e estão presentes em 40 a 80% dos pacientes com esclerodermia cutânea limitada e na síndrome CREST (52 a 82%). Podem ser detectados em pacientes que apresentem fenômeno de Raynaud isolado (25%) ou na esclerodermia difusa (8%). São indicadores de doença provavelmente limitada à pele e encontrados geralmente em pacientes com doença menos grave.

## **Anticorpo anti-Ku**

Mais associado à síndrome de superposição polimiosite/esclerodermia em 25 a 50% dos casos e 14% na esclerodermia.

## **Anticorpo anti-PM/Sci**

Também está mais associado à síndrome de superposição polimiosite/esclerodermia em 24% dos casos e 10% na esclerodermia.

## **Anticorpo anti-U1-RNP**

Presente em 10% na esclerodermia. É próprio da doença mista do tecido conjuntivo.

## **Imunofluorescência direta**

Há depósito de IgG e complemento na parede dos capilares renais, o que não é observado nos capilares da pele.

## **▪ Diagnóstico diferencial**

É feito com as outras doenças do tecido conjuntivo, escleredema, escleromixedema, certas formas de porfíria e hanseníase. Merece destaque o quadro denominado *stiff skin syndrome* (SSS). Descrito inicialmente como alteração do metabolismo dos mucopolissacarídeos restrita à pele, sem mucopolissacaridúria. Sua etiologia é desconhecida. Caracteriza-se por pele endurecida como pedra e limitação da mobilidade articular com início na infância, em geral no primeiro ano de vida. Há casos familiares descritos, sugerindo doença de herança autossômica recessiva. Os pacientes não apresentam história prévia de infecções, paraproteinemia ou diabetes melito. A pele, principalmente na região das nádegas e membros inferiores, apresenta endurecimento não progressivo e simétrico, podendo ter também hipertricose e hiperpigmentação associadas. O envolvimento articular causa contraturas e postura característica com flexão coxofemoral e dos



joelhos bilateralmente e lordose lombar acentuada. Não há envolvimento sistêmico e retardo mental.

A *síndrome Paraná*, descrita em famílias brasileiras do sul do Paraná, é considerada uma variante da SSS e caracteriza-se pelo endurecimento difuso da pele com hipertricose, hiperpigmentação e várias alterações sistêmicas, incluindo atraso do crescimento, restrição dos movimentos abdominais e torácicos, levando à insuficiência respiratória.

O exame histopatológico revela espessamento não inflamatório da fáscia (alguns autores consideram como sinônimo da SSS o termo distrofia congênita da fáscia) com ou sem esclerose da derme. Em alguns casos observa-se depósito de mucopolissacarídeos. A microscopia eletrônica demonstra fibras de colágeno alteradas. O diagnóstico diferencial é feito pela constatação de escleredema, esclerodermia e fasciite eosinofílica. O tratamento é insatisfatório, mas podem ser tentados D-penicilamina, hialuronidase, corticosteroide intralesional ou ácido etilenodiaminotetracético (EDTA).

## ▪ **Evolução e prognóstico**

Doença arrastada, crônica, de evolução progressiva. A ESD causa morte em alguns anos, diferentemente da morfeia, que tem bom prognóstico.

## ▪ **Tratamento**

### ***Esclerose sistêmica***

Há poucas opções de tratamento; não há indicação para os corticoides, exceto quando há vasculite. De um modo geral, a medicação deve atender ao controle das manifestações, segundo o órgão afetado (anti-hipertensivos, vasodilatadores, anti-inflamatórios não hormonais, transplante renal). Há relatos de casos que se beneficiaram com plasmaférese. A D-penicilamina, o gamainterferon e a relaxina foram empregados por serem agentes que inibem a fibrose. A D-penicilamina tem sido usada iniciando-se com 250 mg, aumentando progressivamente até atingir 1 g; manter essa dose por 2 meses e, em seguida, reduzi-la à dose de manutenção de 250 a 500 mg/dia. Os outros dois agentes não mostraram eficácia comprovada. Outras substâncias são empregadas para inibir os fenômenos autoimunes e inflamatórios, como metotrexato, ciclofosfamida, clorambucil e 5-fluorouracila. Os mais empregados são a ciclofosfamida e o metotrexato. A ciclofosfamida é o medicamento mais utilizado na doença pulmonar restritiva, que se tornou a principal causa de morte associada à esclerodermia, em pulsos intravenosos mensais, na dose de 15 mg/kg por um período de 2 anos. O metotrexato é empregado em doses semanais de 15 mg. Para prevenir os danos vasculares (Raynaud com úlceras e hipertensão pulmonar) são usados análogos de prostaciclina, como o iloprost, ou antagonistas da endotelina-1, como o bosentana, com muito bons resultados (Capítulo 37, item *Fenômeno e doença de Raynaud*). O uso venoso de dextrana de peso molecular baixo tem sido recomendado para diminuir a viscosidade sanguínea e inibir o fenômeno de Raynaud. Evitar a exposição ao frio, não fumar, manter as

extremidades aquecidas são medidas para diminuir o fenômeno de Raynaud. Medicamentos como inibidores do canal de cálcio (nifedipino, por exemplo), inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril, enalapril) e inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil) também são empregados, com resposta insatisfatória.

Para a calcinose, pode-se realizar a remoção cirúrgica. Não existe terapia medicamentosa realmente eficaz, mas têm sido empregados bloqueadores do canal de cálcio. Baixas doses de varfarina também foram empregadas, diminuindo a reação inflamatória associada ao depósito de cálcio, por mecanismo ainda desconhecido.

Está constatada a eficácia da PUVA-terapia, especialmente com UVA1, para a esclerose cutânea, na forma sistêmica ou na forma localizada da doença; UVB-*narrow band* também é eficaz. Topicamente, têm sido empregados creme com colchicina a 10%, 2 a 3 vezes/dia, e calcipotriol, sem estudos controlados.

A fisioterapia é útil para prevenir incapacidades físicas, reduzindo a rigidez articular.

## **Esclerodermia localizada**

Variará de acordo com a forma clínica. Em 3 a 5 anos as lesões da morfeia podem envolver deixando hiperpigmentação e atrofia residuais. Diversos tratamentos têm sido propostos para aqueles casos em atividade e progressão. A terapia sintomática inclui emolientes e agentes antipruriginosos. A corticoterapia tópica, os análogos da vitamina D (calcipotriol, calcitriol) e o imiquimode a 5% são empregados. A fototerapia com UVA é empregada em cabine, ou topicamente, como nos banhos que utilizam o 8-metoxipsoraleno diluído em água. Na morfeia generalizada está indicada a associação da PUVA-terapia com corticoterapia sistêmica e metotrexato assim como acometimento facial importante ou para se evitar anquilose.

## ► **Síndromes esclerodermiformes**

### ■ **Síndrome mialgia-eosinofilia**

Esta síndrome foi descrita nos EUA em 1989, relacionada com a ingestão de aminoácido L-triptofano comercial, contaminado. Caracteriza-se por mialgia, dispneia, tosse de início abrupto e *rash* cutâneo, que varia de maculopapuloso a urticariforme, quase sempre transitório. Prurido intenso e alopecia podem ser encontrados. Mais tarde aparece edema com fasciite típica de extremidades e tronco com contraturas e, algumas vezes, placas de morfeia. Pode haver comprometimento do sistema nervoso periférico com parestesia e/ou paralisia. Eosinofilia periférica é extremamente comum. A biopsia do subcutâneo e da fáscia é indistinguível, histologicamente, daquela da fasciite eosinofílica. Alterações pulmonares intersticiais inflamatórias são encontradas e podem resultar em hipertensão pulmonar. Os corticoides são úteis para reduzir edema, *rash*, inflamação pulmonar e eosinofilia, mas não atuam na neuropatia e na fibrose.

## ▪ Síndrome do óleo tóxico

Ocorreu em 1981, na Espanha, pelo uso de óleo vegetal de canola contaminado, que é uma derivação transgênica da colza, a qual é da família da mostarda. Esta contaminação possivelmente se deu com a reutilização do óleo acrescida de anilina, empregado na culinária. Mais de 20.000 pacientes apresentaram artralgia, neuropatia periférica e mialgia, além de lesões esclerodermatóides, particularmente na face, tronco e extremidades. Alguns pacientes desenvolveram fenômeno de Raynaud e xerostomia.

## ▪ Dermopatia fibrosante nefrogênica

Condição esclerodermiforme relacionada com a doença renal de longa duração. Ocorre em pacientes em diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal), em pacientes transplantados ou com insuficiência renal. Com frequência é identificado na anamnese um procedimento cirúrgico prévio, como a colocação de cateter. Caracteriza-se pelo surgimento de placas eritematosas ou acastanhadas, que adquirem aspecto de *peau d'orange*, com limites irregulares, localizadas no tronco e/ou nos membros. Áreas de pele saudável em meio às lesões sugerem o diagnóstico. As lesões podem ser pruriginosas ou dolorosas, acompanhadas de sensação de queimação (Capítulo 52, item *Fibromatoses*).

## ▪ Outras síndromes esclerodermoides

São identificadas algumas síndromes induzidas por:

- medicamentos como bleomicina, cisplatina, pentazocina, bisoprolol, bromocriptina, inibidores do apetite, cocaína e injeção de vitamina K<sub>1</sub>. Com os medicamentos assinalados podem ocorrer também lesões localizadas de morfeia assim como com balicatib (inibidor da catepsina K, para osteoporose). Com vitamina K<sub>1</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e pentazocina só ocorreu nos locais das injeções. Os dois casos de associação de L-5-hidroxitriptofano à cardiodopa apresentavam também hipereosinofilia
- produtos químicos, nas pessoas que manipulam pesticidas, resinas de epóxi, cloreto de vinil e solventes orgânicos
- implantes de silicone ou parafina líquida usados para o aumento das mamas, glúteos e em cirurgias reconstrutoras
- doenças como fenilcetonúria, porfiria, progéria, doença enxerto *versus* hospedeiro e síndrome carcinoide
- infecção por *B. burgdorferi* (doença de Lyme).

## ▶ Dermatomiosite/polimiosite

### ▪ Conceito

Doença multissistêmica, de etiologia desconhecida, mas de patogenia imunológica,

caracterizada, de início, por fraqueza muscular, sobretudo das regiões proximais, com inflamação e degeneração da célula muscular estriada. As alterações cutâneas características são o eritema heliotrópico periorbitário e malar, pápulas de Gottron sobre as articulações interfalangianas e telangiectasia periungueal. Em cerca de 30 a 40% dos casos pode não haver comprometimento cutâneo, e, nesses casos, cabe a designação de polimiosite; a pele pode apresentar-se francamente poiquilodérmica.

## ▪ Epidemiologia

Não tem características geográficas, porém é 4 vezes mais frequente nas mulheres negras; é bimodal, com a forma infantil (5 a 12 anos) e a forma adulta (50 a 70 anos).

## ▪ Etiopatogenia

Na patogênese da dermatomiosite (DM) estão implicados fatores imunológicos e genéticos, podendo ser identificados fatores desencadeantes (infecções, medicamentos) ou associados (neoplasias).

As alterações imunológicas são tanto celulares quanto humorais. São encontrados anticorpos com especificidade para o tecido muscular e seus componentes. Células citotóxicas T CD8 e macrófagos invadem e podem destruir as fibras musculares; infiltrado inflamatório perivascular consiste em linfócitos B, enquanto nos locais (endomisiais) predominam os linfócitos T CD8.

Na DM, a alta porcentagem de células B e a elevada relação T CD4/CD8 refletem o estímulo das células T *helper* e produção de imunoglobulinas pelos linfócitos B. Na polimiosite, a aposição de linfócitos e macrófagos à membrana de miofibrilas e a invasão de células mononucleares às fibras musculares sugerem que a imunidade mediada por células tem papel fundamental.

Por outro lado, na DM infantil, parece que os imunocomplexos conduzem à necrose muscular através do processo de vasculite. Ainda na esfera humoral, podem-se observar: hipergamaglobulinemia, fator reumatoide, fenômeno LE e ANA.

Existe maior incidência de HLA-B8 em todas as idades, bem como HLA-B14 na forma adulta. Há evidência de que o HLA-DR3 esteja vinculado à DM do adulto e à infantil.

Frequentemente a DM é desencadeada por infecções, especialmente em crianças. A presença, em alguns casos, de partículas virais (mixovírus e picornavírus) sugere um mecanismo infeccioso inicial que despertaria uma patogenia imunológica específica à célula muscular estriada. Outros agentes infecciosos são *Escherichia coli*, *Toxoplasma gondii*, parvovírus B19 e coxsackie 9.

Outros agentes desencadeantes são alguns medicamentos (D-penicilamina, hidroxiureia, estatinas, antimaláricos e anti-inflamatórios não hormonais) e irradiação solar (UVA e UVB). O quadro se inicia em poucos meses após a introdução do medicamento, exceto com a penicilamina, que pode ocorrer após anos de tratamento. Provavelmente a irradiação solar isolada ou em

combinação com lesão tecidual local induz dano do DNA e aumento excessivo da apoptose de queratinócitos na epiderme (Capítulo 18, item *Dermatomiosite-símile*).

É reconhecida a associação de câncer visceral (10 a 30%) na forma adulta, o que sugere as implicações imunológicas de reação cruzada entre os antígenos da neoplasia e os do tecido muscular. Dentre as neoplasias relacionadas com a DM se destacam, nas mulheres, o câncer de ovário e, nos homens, o de estômago e linfoma, embora se encontrem também outros, como de mama, pulmão, neoplasias esofágicas, pancreáticas, colorretais, próstata, melanoma, entre outros. A remoção cirúrgica da neoplasia com a regressão da DM reforça a ideia de reação imune cruzada e o conceito de DM como doença paraneoplásica (Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*).

O diagnóstico da neoplasia pode anteceder a DM (40%), ser subsequente a ela (34%) ou as duas doenças podem ser diagnosticadas simultaneamente (26%).

## ■ Classificação

Em 1975, Bohan e Peter sugeriram critérios para a classificação e o diagnóstico da polimiosite/dermatomiosite. Estes se baseiam na correlação clinicopatológica em cinco categorias:

- polimiosite
- dermatomiosite
- dermatopolimiosite infantil
- polimiosite ou dermatomiosite associada à malignidade
- polimiosite ou dermatomiosite associada a outras colagenoses (síndrome de superposição – *overlap syndrome*).

## ■ Clínica

O início pode ser súbito ou insidioso, com ou sem febre, por comprometimento cutâneo e/ou muscular. A fotossensibilidade é marcante (lesões em V do decote ou na região superior do dorso, o chamado sinal do xale). As lesões cutâneas características são, principalmente, de duas ordens: o eritema-edema heliotrópico, de cor violáceo-lilás, periorbitário ou malar; e as *pápulas de Gottron* (pápulas violáceas, às vezes com atrofia e despigmentação na região dorsal das articulações interfalangianas e/ou metacarpofalangianas); o *sinal de Gottron* (máculas eritematovioláceas com ou sem edema sobre quaisquer articulações), lesões poiquilodérmicas (eritema, despigmentação salpicada ou reticulada com telangiectasia, que dão aspecto sujo; o eritema malar em asa de borboleta (nunca atróficas) e hipertrofia cuticular periungueal com telangiectasias. As lesões ceratóticas dão um aspecto de mão de mecânico a estes pacientes. Vesículas, bolhas, vasculite com ulceração subsequente, alopecia difusa e lesões de mucosa podem estar presentes, assim como o peculiar eritema flagelado desta enfermidade (Capítulo 12, item *Dermatite flagelada*). Na forma adulta, podemos ter fenômeno de Raynaud e aspectos

esclerodermiformes; a calcinose é muito mais comum na forma infantil, bem como a hemorragia intestinal (Figuras 62.19 a 62.21).



Figura 62.19 Dermatomiosite – marcada fotossensibilidade e heliotropo; forma paraneoplásica (tumor de ovário). (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 62.20 Dermatomiosite. A. Pápulas de Gottron e telangiectasias periungueais, mais bem observadas nas primeiras falanges. B. Sinal de Gottron. C. Observe o eritema no V do decote e a calcinose no braço direito.



Figura 62.21 Dermatomiosite infantil – a calcinose é mais frequente em crianças.

A associação a tumor maligno interno é encontrada na forma adulta (10 a 30%), sendo raríssima na forma infantil. A doença, quando associada a neoplasias, pode ter início mais agudo, com manifestações cutâneas precoces e intensas, com lesões vesiculares e/ou bolhosas, necrose cutânea, ceratose folicular, vasculite, VHS persistentemente elevada apesar da melhora clínica e localizações atípicas. As alterações musculares podem ser tardias, porém com gravidade rapidamente progressiva e refratária ao tratamento (Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*).

No adulto predomina a *polimiosite*, já que as lesões cutâneas só ocorrem em cerca de 35% desses casos. Em aproximadamente metade dos pacientes, as manifestações cutâneas antecedem em até 6 meses as alterações musculares. Para ser classificada como *dermatomiosite amiopática*, é necessário o mínimo de 1 ano de doença sem alterações musculares (10 a 20%); no entanto, alguns autores já consideram 6 meses como tempo suficiente para esta definição. Esta última comporta o subtipo hipomiopático, caracterizado por miosite subclínica, ou seja, sem fraqueza muscular, mas com alterações demonstráveis das enzimas musculares, ressonância magnética, biopsia muscular ou eletromiográfica; este subtipo é raro na infância.

A *síndrome de superposição* ocorre quando a DM se associa a outra colagenose, sendo mais



frequente a associação com esclerodermia. Os critérios diagnósticos para ambas as doenças devem estar presentes. A DM também pode estar associada a LES, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide.

Os sintomas musculares são mialgia intensa, fraqueza da musculatura proximal das articulações coxofemoral e escapuloumeral, que dificulta o ato de pentear-se e a movimentação; outros músculos, como os intercostais, diafragma, faríngeos podem estar comprometidos, induzindo alterações na mecânica respiratória e da fonação. A disfagia, que é alta, ao contrário da esclerodermia, na qual é baixa, resulta de vários fatores: diminuição da contração faríngea, alterações da peristalse esofágica e fraqueza da língua. Em casos graves, há necrose intensa das fibras musculares, com consequente mioglobinúria. Nos casos mais graves, pode haver abolição dos reflexos tendinosos.

Os sintomas extracutâneos e extramusculares incluem comprometimento articular, sobretudo na fase prodrômica; obliteração das artérias digitais; dispneia (fraqueza da musculatura); fibrose pulmonar (raramente), taquicardia e arritmia.

## ■ **Histopatologia**

Na pele, as alterações assemelham-se às do lúpus eritematoso (sem rolha córnea), porém menos intensas. No tecido muscular, observam-se aspectos degenerativos e inflamatórios, além de necrose da fibra muscular. Na forma infantil, a vasculite é comum. A calcinose também é mais frequente em crianças. O achado central de patologia do músculo é a morte dos miócitos (células musculares) e, como consequência, regeneração e hipertrofia do músculo, atrofia e substituição por fibrose e gordura. Quando a célula morre, células inflamatórias podem ser encontradas ao redor.

## ■ **Diagnóstico**

O aspecto clínico é muito característico, mas deve ser comprovado pela biopsia muscular orientada, classicamente, pela eletroneuromiografia, mas, atualmente, também pela ressonância magnética, que é mais adequada, e pelas alterações laboratoriais: aumento das transaminases glutâmico-oxaloacética e pirúvica, da fosfocreatinoquinase, da desidrogenase láctica, da aldolase, da creatinúria e da hemossedimentação. O diagnóstico depende da combinação de achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos. Depois do diagnóstico confirmado, deve-se avaliar se há acometimento sistêmico com testes de função pulmonar, motilidade do esôfago e eletrocardiograma. Todos os casos de DM devem ser investigados para a existência de neoplasia maligna associada; a investigação deve ser realizada anualmente nos 3 primeiros anos da doença ou quando surgirem novos sintomas.

Foram propostos critérios diagnósticos para a DM, sendo quatro deles relacionados com a doença muscular. A doença é considerada “possível” quando existem dois dos cinco critérios, “provável” com três e “definida” com a presença de quatro critérios (Quadro 62.4).

Perda de força muscular simétrica e proximal, com ou sem disfagia ou alteração da musculatura respiratória

Elevação de enzimas musculares séricas, especialmente da creatinoquinase, mas também das transaminases, da desidrogenase láctica e da aldolase

Eletroneuromiografia com unidades de potenciais motores polifásicos de pequena amplitude e curta duração; fibrilações, ondas pontiagudas positivas, aumento da irritabilidade após inserção da agulha; e descargas espontâneas, bizarras e de alta frequência

Exame anatomopatológico de biópsia muscular com alterações como degeneração, regeneração, necrose, fagocitose e infiltrado mononuclear intersticial

Alterações cutâneas típicas: heliótropa, pápulas de Gottron, eritema violáceo descamativo simétrico em ombros, joelhos, maléolos, dorso ou tronco

Adaptado de Quaresma MV, Bernardes F, Garcia EA, Quiroz MA, Timbó RPF, Luna Azulay-Abulafia L. Paraneoplastic dermatomyositis: delayed diagnosis. *Rev Bras Med.* 2012 Out;69:24-28.

## Autoanticorpos

Um terço dos pacientes apresenta autoanticorpos contra proteínas citoplasmáticas e RNA relacionado com a síntese proteica, sendo conhecidos como anticorpos antissintetase. Estes se relacionam com manifestações clínicas como artrite, mão de mecânico, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial. O principal exemplo é o anti-Jo-1, preditivo da afecção pulmonar, sendo mais frequente nos pacientes com polimiosite. O anti-Mi-2 (helicase) é um anticorpo antiproteína nuclear; está presente na DM clássica com exuberância de lesão cutânea (hipertrofia cuticular, sinal do xale e eritema por fotossensibilidade no V do decote), boa resposta ao tratamento e com bom índice de recuperação muscular. O anti-Mi-2 é positivo em 25 a 30% dos casos, apresenta alta especificidade e baixa sensibilidade.

## Imunofluorescência direta

A imunofluorescência direta (ID) da lesão cutânea revela depósito granular de imunoglobulinas e complemento na junção dermoepidérmica em aproximadamente 35% dos casos. Foi observado depósito de imunoglobulinas (IgG e IgM) e de componentes do complemento no músculo, apesar de tais achados serem controversos. A ID do músculo, em crianças, mostra depósito de IgM e C<sub>3</sub> nos vasos.

### ▪ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito pela constatação de outras doenças do tecido conjuntivo, distrofia muscular progressiva, miastenia *gravis*, doenças neurológicas ou da tireoide e infecções virais (HIV-1, HTLV-1 e outras). A investigação de toxoplasmose está indicada em alguns casos, tendo em vista a hipótese de que a infecção poderia desencadear a doença. O uso de determinados fármacos, sobretudo citostáticos em especial o uso crônico de hidroxiureia, pode causar quadro semelhante (Capítulo 18). Não se pode prescindir da pesquisa de câncer visceral na forma adulta.

### ▪ Evolução e prognóstico

Nas formas agudas pode haver morte em 2 anos ou recuperação; há formas crônicas que se arrastam por prazo longo, mas podem também causar a morte; formas recorrentes e flutuantes também são observadas. Em alguns pacientes, a DM e, raramente, a polimiosite podem ser doenças de curta duração seguidas de remissão, não requerendo terapia continuada. A maioria dos pacientes tem múltiplas exacerbações e remissões, necessitando do uso de corticoide cronicamente ou de imunodepressores. Cada episódio de miosite tem potencial para perda de massa muscular, que difere em cada paciente. A mortalidade pode ir até 85% nos casos com câncer visceral e em torno de 15 a 20% nos demais casos.

Indicadores de mau prognóstico incluem doença recalcitrante, demora no diagnóstico e início do tratamento, idade avançada, associação com malignidade, febre, astenia, doença pulmonar intersticial, disfagia e leucocitose.

## ▪ **Tratamento**

O corticoide é a medicação de escolha; usa-se prednisona, 60 a 80 mg/dia, por prazo longo. Com a melhora do quadro e a estabilização das enzimas por 6 semanas, deve-se diminuir a dose gradativamente até a manutenção de 10 mg/dia e, finalmente, em dias alternados. A cloroquina é útil no tratamento das lesões cutâneas, e a dapsona, nos casos amiopáticos refratários a outras terapias. Nos casos com pouca resposta, pode-se adicionar o metotrexato (15 mg/semana); azatioprina e ciclofosfamida também têm sido usadas como segunda escolha. A terapêutica com imunoglobulina humana deve ser considerada nos pacientes que não apresentaram resposta às substâncias anteriores ou devido a efeitos colaterais insustentáveis. A fisioterapia deve ser precoce, adequada e continuada. Recentemente, o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20 contra os linfócitos B, mostrou-se eficaz não só com relação às alterações musculares, como às alterações cutâneas, sendo alternativa eficiente nos casos refratários ou graves (ver item *Lúpus eritematoso*, subitem *Tratamento*, anteriormente).

## ▶ **Doença mista do tecido conjuntivo**

### ▪ **Conceito**

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) foi descrita em 1972 como um quadro sindrômico que apresentava as características clínicas de mais de uma doença do colágeno, com a combinação de achados similares aos do lúpus eritematoso sistêmico, da esclerose sistêmica, da dermatopolimiosite e da artrite reumatoide. Paralelamente são encontrados títulos elevados de anticorpo antirribonucleoproteína nuclear (anti-U1-nRNP ou RNP), caracterizando a chamada *doença mista do tecido conjuntivo* (DMTC), sendo a primeira síndrome reumática comprovada por teste sorológico. Desde a época de sua descrição discute-se se a DMTC é uma entidade clínica distinta e ainda hoje permanece a dúvida.

## ▪ Etiopatogenia e epidemiologia

A etiologia não é completamente desconhecida; tem sido relacionada com a exposição ocupacional ao cloreto de vinil. Muitos estudos demonstraram a associação com o HLA-DR4. É mais comum no sexo feminino (84%), na terceira década de vida.

## ▪ Clínica

As manifestações clínicas mais comuns são: artrite/artralgia (95%); fenômeno de Raynaud (85%); acometimentos esofágico (67%) e pulmonar (67%); edema difuso das mãos (66%), cujos dedos adquirem o aspecto de “salsicha”; miosite (63%); lesões esclerodermiformes (33%); serosite (27%); doença renal (10%); e afecção cerebral (10%).

O paciente que apresente este quadro clínico e no qual foi encontrado ANA com padrão pontilhado grosso deve ser investigado quanto a autoanticorpos que tenham maior valor diagnóstico (Quadro 62.1).

## ▪ Diagnóstico

Inicialmente, foram descritos os anticorpos anti-ENA (antígenos extraíveis do núcleo). Verificou-se então que o sistema ENA é composto basicamente de 2 frações antigênicas: RNP (ribonucleoproteína) e Sm (Smith). O anti-U1-RNP em títulos elevados (mais de 1:1.000 até 1:1.600, pelo método da hemaglutinação) é, na prática, quase exclusivo da doença mista do colágeno, enquanto o anti-Sm ocorre no lúpus eritematoso sistêmico. Ao contrário do que ocorre no LES, na DMTC o complemento encontra-se normal ou aumentado. É importante ter em mente que anticorpos anti-Sm e anti-DNA negativos seriam considerados, por alguns, como critério de exclusão de DMTC. O fator reumatoide pode estar presente em 70% dos casos.

Alguns estudos sugerem que a medida dos níveis do anticorpo anti-U1-RNP pelo método ELISA poderia ser útil a curto prazo para predizer agudizações da doença.

As imunoglobulinas podem estar aumentadas, principalmente IgG (acima de 40 g/L em alguns pacientes). Os achados hematológicos mais frequentes são: leucopenia, trombocitopenia e velocidade de hemossedimentação elevada.

## ▪ Prognóstico e tratamento

Tem prognóstico melhor do que as outras doenças do colágeno e, em geral, é responsiva ao tratamento com corticosteroides em doses baixas (prednisona, 15 a 30 mg/dia); no entanto, nos casos de doença sistêmica grave, como miosite, vasculite e alveolite fibrosante, devemos empregar altas doses de prednisolona (1 mg/kg/dia) por, pelo menos, 6 meses, para depois prosseguir com a diminuição gradual da dose.

A artrite e o acometimento cutâneo podem ser controlados pelo uso de antimaláricos. A hipertensão pulmonar é a causa de morte mais importante atribuída à DMTC. O tratamento da hipertensão pulmonar é feito com infusão de prostaciclina ou com tratamento imunossupressor,

obtendo-se bons resultados.

Os imunossuppressores são usados em 2 condições: como indutores da remissão ou poupadores de corticosteroides. Empregam-se ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato.

## ► Síndrome do anticorpo antifosfolípido

A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) é um quadro sistêmico autoimune caracterizado por episódios de trombozes arteriais ou venosas e perdas fetais recorrentes, além de trombocitopenia, livedo reticular, ulcerações e presença de anticorpos anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico. A patogênese parece relacionar-se com os anticorpos antifosfolípidos que se ligam aos fosfolípidos das plaquetas, resultando em aumento de sua adesão e agregação. Atualmente existe certo consenso de que os anticorpos antifosfolípido dirigem-se contra a  $\beta_2$ -glicoproteína-1 ( $\beta_2$ GP-1), proteína sérica que atua como anticoagulante natural por sua capacidade de unir-se a fosfolípidos e inibir a formação de trombina (Quadro 62.5).

Quadro 62.5		Anticorpos na síndrome do anticorpo antifosfolípido.		
Anticorpo	Doença	Determinante antigênico	IF indireta	Técnica
Anticardiolipina (IgG, IgM)	LES, SAF, fenômeno de Lucio	Cardiolipina, fosfolípido de carga negativa	–	ELISA
Anticoagulante lúpico	LES, SAF, fenômeno de Lúcio	–	–	Testes de coagulação

LES = lúpus eritematoso sistêmico; SAF = síndrome do anticorpo antifosfolípido; IF = imunofluorescência.

Muitas vezes a SAF está associada ao LES assim como a outras doenças autoimunes, neoplasia, doenças hematológicas, infecciosas, neurológicas, e ao uso de alguns medicamentos; nestes casos, é denominada *SAF secundária*. O fenômeno de Lucio pode ser considerado uma SAF secundária à hanseníase de Lucio, tendo sido detectados anticorpos anticardiolipina, dependentes de  $\beta_2$ -glicoproteína e anticoagulante lúpico.

As manifestações clínicas da SAF são heterogêneas e podem acometer qualquer órgão ou sistema. A gravidade é decorrente do tipo e da localização do vaso acometido, e o prognóstico está relacionado com os eventos desencadeantes.

A *doença de Sneddon* seria quadro semelhante, acompanhado de acidente vascular cerebral.

O tratamento é feito com heparina de baixo peso molecular ou cumarínicos, ácido acetilsalicílico, antiagregante plaquetário, além da educação dos pacientes quanto aos hábitos de vida. Os pacientes devem, por exemplo, interromper o tabagismo (Figura 62.22).



Figura 62.22 Síndrome do anticorpo antifosfolípido – necrose devido a fenômenos trombóticos.

## ▶ **Doença enxerto *versus* hospedeiro**

A cada dia há mais incidência de uma síndrome observada após transplante de medula óssea e causada por reação dos linfócitos T da medula do doador contra tecidos do receptor. A doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) pode ocorrer ainda em pacientes imunossuprimidos que recebem transfusões de leucócitos e, mais raramente, pela passagem de linfócitos imunocompetentes maternos para a circulação fetal, em caso de feto que apresente alguma anormalidade imunológica.

A doença ocorre em cerca de 70% dos pacientes transplantados e pode ser classificada em aguda ou crônica, conforme a seguir.

### ▪ **Doença enxerto *versus* hospedeiro aguda**

Tem início entre 7 e 100 dias após o transplante. Ocorre em 35 a 50% de pacientes pós-transplante de medula óssea e compromete pele, fígado e intestino.

O acometimento cutâneo é frequente e manifesta-se por prurido ou sensação de dor na pele e erupção maculopapular. O surgimento de pápulas perifoliculares, eritema, dor à pressão palmoplantar e coloração violácea nos pavilhões auriculares e pescoço constitui indicador clínico altamente sugestivo de DEVH aguda. Outras formas são: a escarlatiniforme com placas descamativas extensas, as formas hiperagudas graves com eritrodermia, febre e necrólise epidérmica que se manifesta por bolhas e importante acometimento do estado geral. A mucosite é frequente e se manifesta por úlceras dolorosas que podem ser muito extensas e impedir a alimentação. É difícil diferenciá-la clinicamente da mucosite induzida pela quimioterapia, a qual aparece logo após o transplante, enquanto a mucosite por DEVH aguda surge, na maioria dos

casos, após o primeiro mês assim como o envolvimento da face e da região palmoplantar. Diarreia simultânea a hiperbilirrubinemia favorece o diagnóstico de DEVH. A histopatologia é característica e revela, na epiderme, queratinócitos necróticos associados a linfócitos-satélites, sendo tal achado denominado necrose celular satélite. Manifestações extracutâneas são o acometimento hepático, inclusive com insuficiência aguda, e o envolvimento do trato gastrointestinal e pulmões.

Como o paciente está sob tratamento com substâncias imunossupressoras, muitas vezes é difícil o diagnóstico diferencial com farmacodermia e infecção. A mortalidade varia com a intensidade do processo, mas é elevada, ocorrendo em 50% dos casos (Figura 62.23).



Figura 62.23 DEVH – fase aguda: acometimento palmar característico, que é doloroso. (Cortesia da Dra. Márcia de Matos Silva.)

## ■ Doença enxerto versus hospedeiro crônica

Tem início meses a anos (100 a 500 dias) após o transplante e pode ocorrer mesmo sem DEVH aguda prévia. A patogênese está relacionada com linfócitos imunocompetentes que se diferenciam no receptor. Ocorre não só nos transplantes alogênicos, mas também naqueles singênicos ou autólogos e, ainda, após transfusão de sangue e hemoderivados. Os órgãos mais comprometidos são pele e fígado. Na fase inicial pode haver xerodermia, prurido, eritema abrupto difuso, descamação. Erupção liquenoide, localizada principalmente nas extremidades, é comum, podendo ser generalizada. A histologia é semelhante à do líquen plano, podendo apresentar ainda necrose celular satélite. Em uma fase tardia, ocorrem alterações esclerodermiformes isoladas ou que podem tornar-se confluentes; têm localização central, ou seja, tronco, nádegas e coxas. Alterações poiquilodérmicas também ocorrem. Resolução espontânea tem sido observada 2 anos após. Estudos por meio de imunofluorescência direta revelam, na membrana basal, depósitos de IgM em 39% dos casos, na forma aguda, e em 86% dos casos, na forma crônica (Figura 62.24).



Figura 62.24 DEVH – fase crônica. A. Erupção liquenoide. B. Esclerose generalizada com impossibilidade de elevar os membros. (Cortesia da Dra. Márcia de Matos Silva.)



## ▪ Tratamento

Pode ser profilático ou após doença estabelecida. O primeiro é imunossupressivo em todos os pacientes antes ou depois do transplante. Quando a doença está estabelecida, empregam-se corticoides, mais comumente, ou, ainda, ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, talidomida e imunoglobulinas.

Em trabalho recém-publicado, foi demonstrada eficácia do UVB-*narrow band* no tratamento da DEVH aguda em pacientes esteroide-dependentes ou refratários após cerca de 15 sessões assim como a PUVA-terapia. Esta é também muito útil no tratamento da esclerose cutânea.

## ▶ Doença autoagressiva hansênica

### ▪ Conceito

A doença autoagressiva hansênica (Azulay, 1978) tem quadro clínico e imunopatológico de autoagressão, ocorrendo na Hanseníase virchowiana e, menos frequentemente, na Hanseníase *borderline*, devido à produção de grande quantidade de múltiplos autoanticorpos à custa de uma estimulação do linfócito B, provavelmente por complexos *M. leprae* + “self” tecidos, com provável disfunção do linfócito T supressor.

A primeira observação da doença foi feita por Azulay em 1955, em paciente de 18 anos de idade, do sexo feminino, que apresentava quadro completo de lúpus eritematoso sistêmico com presença de célula LE; na realidade, o caso estava com o diagnóstico errado; tratava-se de Hanseníase virchowiana. Desde então, novos casos de observação pessoal e trabalhos de outros autores possibilitaram destacar, dentro da Hanseníase, um quadro clínico e imunopatológico de autoagressão, o qual, em 1978, foi designado por Azulay como *doença autoagressiva hansênica*.

### ▪ Clínica

A febre é o sintoma mais importante, podendo ser de intensidade variável; em geral é o primeiro sintoma, permanece de semanas a meses sem que o clínico possa chegar a um diagnóstico etiológico; ao mesmo tempo, aparecem comprometimento articular intenso, anorexia, emagrecimento e, em alguns casos, neuralgias. As lesões cutâneas podem surgir no início ou mais tarde; são representadas por eritema nodoso e/ou multiforme com lesões numerosas e disseminadas; vasculite necrosante com ulcerações subsequentes não são incomuns. Como manifestações extracutâneas, temos: artrite, irite, uveíte, nefrite, neurite, linfadenopatia, orquite, epididimite e hepatoesplenomegalia (Figuras 62.25 e 62.26).



Figura 62.25 Doença autoagressiva hansênica – lesão simulando lúpus eritematoso sistêmico.

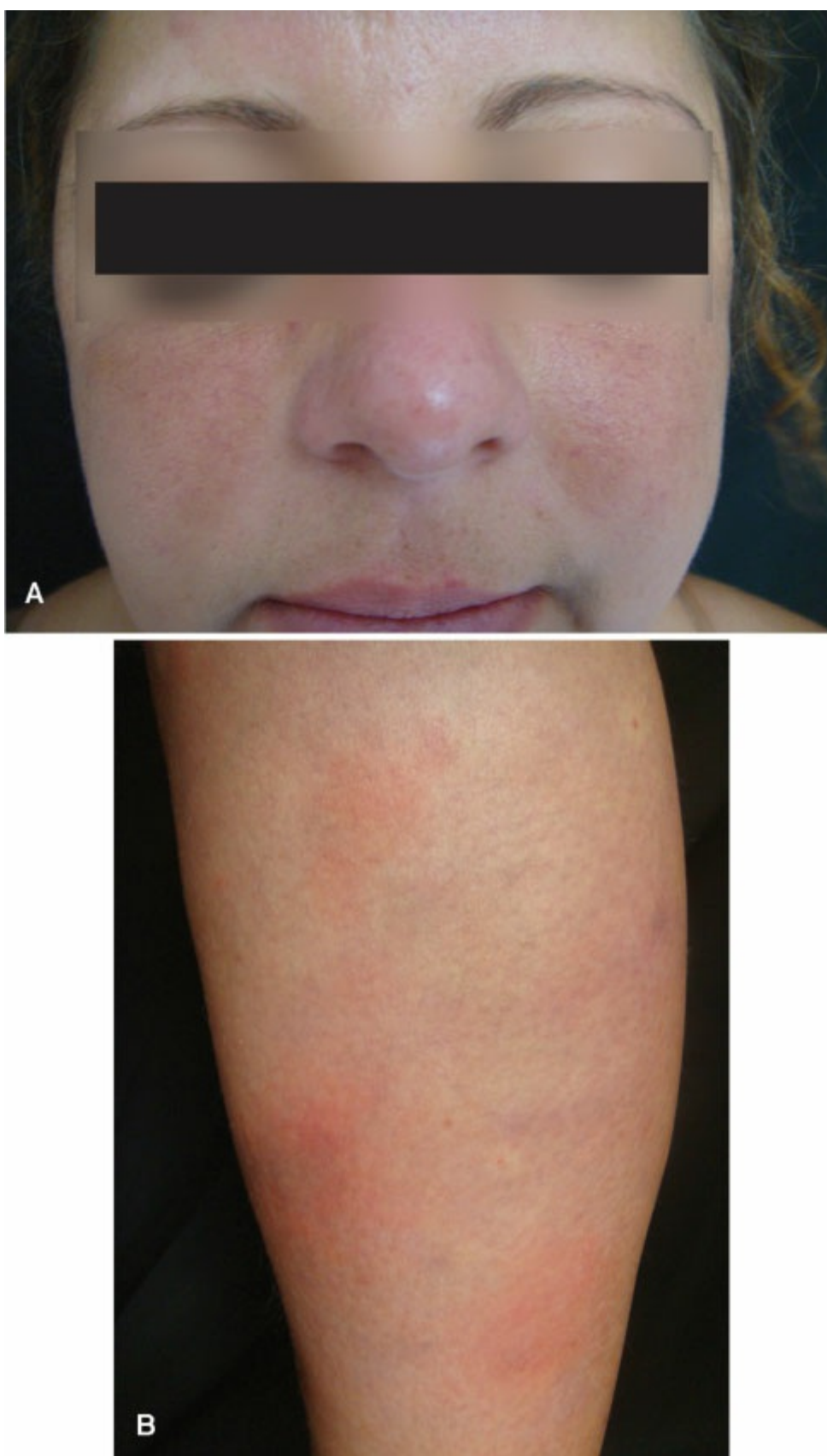


Figura 62.26 Doença autoagressiva hansênica. A. Rash malar. B. Eritema nodoso na mesma paciente. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

## ■ Etiopatogenia

A imunidade celular específica para o *M. leprae* está deprimida, bem como, em menor grau, a inespecífica para outros antígenos. Em contraposição, há um elevado teor de anticorpos, a maioria dos quais autoanticorpos circulantes; imunocomplexos estão presentes e depositam-se nos vasos

da pele e de outras estruturas, inclusive dos rins, explicando a vasculite, o eritema nodoso, a nefrite e outras manifestações clínicas. O fenômeno LE ocorre em cerca de 40% dos casos; o ANA é positivo em aproximadamente 26%; encontramos ainda anticorpos anticélulas germinativas, antipele (tipo pênfigo e tipo penfigoide, antitireoglobulinas e antilipídio (VDRL) positivo em 36% dos casos). Pode haver fator reumatoide em até 100% dos casos; as imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) estão aumentadas. Com relação aos níveis de complemento, há discrepâncias, o que deve ser explicado pela fase em que é feita a coleta do sangue. Crioproteína (até 100% de positividade), proteína C reativa (até 100% de positividade), antiestreptolisina O com títulos elevados e hemossedimentação elevada são outros tantos achados.

## ▪ Diagnóstico

Diante de um caso de febre oculta ou de sintomatologia de doença autoagressiva, o médico, nos países com endemia hansênica, deve pensar nesse diagnóstico; na prática clínica, temos visto vários casos sendo tratados equivocadamente como artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico. O diagnóstico de doença autoagressiva hansênica deve ser feito pela pesquisa do *M. leprae*, biopsia de pele ou gânglio, teste de Mitsuda (é negativo em 100% dos casos).

## ▪ Evolução e prognóstico

Em geral, é um quadro agudo, com fases sucessivas de acalmia e exacerbação; o prognóstico quanto à vida costuma ser bom.

## ▪ Tratamento

A medicação de escolha é a talidomida (100 a 400 mg/dia), seguida da clofazimina (100 a 200 mg/dia); os corticoides são muito ativos, porém seu uso deve ser excepcional. Está claro que a doença de base (hanseníase) deve ser tratada pelas substâncias específicas.

## ▶ Dermatite autoimune por progesterona

Dermatose rara, caracterizada clinicamente por erupções cíclicas recorrentes que ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual devido à reação alérgica a determinados níveis de progesterona endógena.

As lesões cutâneas são pruriginosas e podem se apresentar como eritematosas, urticariformes, eritema multiforme-símile, eczematosas ou bolhosas e mesmo tipo eritema anular centrífugo.

A confirmação diagnóstica se dá pela positividade à injeção intradérmica de progesterona, na maioria das vezes, que pode ser imediata (urticariforme) e/ou retardada (induração). Outros métodos que podem ser úteis incluem teste provocativo com progesterona oral ou intramuscular (10 mg) no início do ciclo, imunofluorescência indireta em corpo lúteo de rato e teste de desgranulação de basófilo. Na ausência de positividade aos testes com progesterona, deve-se considerar o diagnóstico de dermatite estrogênica, o que pode ser confirmado por reexposição ou

teste intradérmico com estrona.

O tratamento com estrogênio conjugado é eficaz, a partir do 21<sup>+</sup> dia do ciclo, na dose de 1,25 mg/dia. Tamoxifeno, danazol, gonadotrofina e *spray* nasal de buserelina são alternativas válidas e, em casos intratáveis, a ooforectomia bilateral é curativa.

Um quadro cutâneo polimorfo, semelhante à forma autoimune, existe quando o paciente faz uso de progestágeno em anovulatórios ou em casos de reposição hormonal; entretanto, estes casos não são propriamente autoimunes; seriam considerados farmacodermia por progesterona.

## ► Bibliografia

### Lúpus eritematoso

- Alves C, Vieira N, Meyer I, Oliveira-Alves C, Toralles MB, Oliveira MF. Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. *An Bras Dermatol*. 2006 Jan-Fev;81(1):65-73.
- Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004 Mar-Apr;22(2):157-66.
- Ballestar E, Esteller M, Richardson BC: The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2006 Jun;176(12): 7143-7.
- Berbert ALCV, Mantese SAO. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. *An Bras Dermatol* 2005 Mar-Abr;80(2):119-31.
- Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently under-recognised. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2): 315-6.
- Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso. Sociedad Argentina de Dermatología; 2006.
- Dellavance A, Gabriel Júnior A, Cintra A *et al*. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEp-2. *J Bras Patol Med Lab*. 2002 Jul;38(3):207-16.
- Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B *et al*. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2. *Rev Bras Reumatol*. 2003 Jun;43(3):129-40.
- Duarte AA. Lúpus eritematoso. In: Duarte AA. *Colagenoses e a dermatologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Di Livros, 2012.
- Dubois EL. Procainamide induction of systemic lúpus erythematosus-like syndrome. Presentation of six cases, review of the literature, and analysis and followup of reported cases. *Medicine*. 1969 May; 48(3):217-28.
- Freitas THPF, Sampaio ALSB. Lúpus eritematoso. In: Azulay L *et al*. *Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico*. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- Gammom B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):717-21.
- Khandpur S, Das S, Singh MK. Rowell's syndrome revisited: report of two cases from India. *Inter J Dermatol*. 2005 Jul;44(7):545-9.
- Lee AL. Lupus erythematosus. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP *et al*. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Science, 2003.
- Moreira C, Gama GG. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Moreira C, Carvalho MAP. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001:423-47.

- Mota LMH, Gustavo Pavlik Haddad GP, Aires R *et al.* Drug-induced lupus: from basic to applied immunology. *Rev Bras Reumatol.* 2007 Nov-Dec;47(6):431-7.
- Mutasim DF, Bilic M, Hawayek LH, Pipitone MA, Sluzevich JC. Immunobullous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jun;52(6):1029-43.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximabe in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009 Aug;18(9):767-76.
- Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* 2006 Sep-Oct;24(5):348-62.
- Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol.* 2003 Jul;149(1):131-7.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005 Nov;38(7): 507-18.
- Sato EI, Bonfá ED, Costallat LIL *et al.* Consenso Brasileiro para o Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2002 Nov-Dez;42(6):362-70.
- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol.* 1979 Dec;115(12):1409-15.

## Esclerodermia

- Buense R, Duarte IA, Bouer M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *An Bras Dermatol.* 2012 Jan-Feb;87(1):63-9.
- Carneiro S, Brotas A, Lamy F, Lisboa F, Lago E, Azulay D, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Cutis.* 2005 Apr;75(4):228-32.
- Consenso sobre Esclerodermia. Sociedad Argentina de Dermatología, 2006.
- Esterly NB, McKusick VA. Stiff skin syndrome. *Pediatrics.* 1971 Feb;47(2): 360-9.
- Fett N, Werth VP. Update on morphea, Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):217-28.
- Fett N, Werth VP. Update on morphea, Part II. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):231-42.
- Furst D, Khanna D, Matucci-Cerinic M *et al.* Systemic Sclerosis-Continuing Progressive Developing Clinical Measures of Response. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1194-200.
- Gelpi E, de la Paz MP, Terracini B *et al.* The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: a multidisciplinary review of scientific knowledge. *Environ Health Perspect.* 2002 May;110(5):457-64.
- Guidolin F, Esmanhotto L, Magro CE, Silva MB, Skare TL. Prevalência de achados cutâneos em portadores de esclerose sistêmica: experiência de um hospital universitário. *An Bras Dermatol.* 2005 Set-Out;80(5):481-9.
- Jablonska S, Blaszczyk M. Scleroderma-like indurations involving fascias: an abortive form of congenital facial dystrophy (Stiff Skin Syndrome). *Pediatr Dermatol.* 2000 Mar-Apr;17(2):105-10.
- Klippel JH, Kimberly RP. Connective tissue disorders. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology.* London: Mosby, 1999.
- Marques Neto JF, Sampaio-Barros PD. Esclerose sistêmica. In: Moreira C, Carvalho MAP. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

- Mat C, Kalayciyan A, Arzuhal N, Demirkesen C, Karaçorlu M, Tüzün Y. Stiff skin syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2003 Jul-Aug;20(4):339-41.
- Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, Girolomoni G. Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul;59(1):125-9.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*. 1995 Nov;70(11):1068-76.
- Riccardi MT, Chialà A, Lannone F, Grattagliano V, Covelli M, Lapadula G. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis with endothelin-1 receptor antagonist (bosentan). *Reumatismo*. 2007 Apr-Jun;59(2):135-9.
- Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol*. 2002 Aug; 41(8):467-75.
- Tolstoy F, Coimbra DDA, Pessoa OMN, Lowy G. Stiff skin syndrome. *Rio Dermatol*. 2008;17:17-8.
- Yu EP, Ostor AJ, Hall FC. Successful treatment with bosentan for severe digital ischemia in limited cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheumat Dis*. 2007 Aug;66(8):1122-3.

## **Dermatomiosite/polimiosite**

- Callen J, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol*. 2006 Sep-Oct;24(5): 363-73.
- Chicralla P, Serra MS, Martins CJ, Pessoa O, Lowy G. Dermatomiosite juvenil amiopática. *Rio Dermatol*. 2008;17:14-5.
- Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximabe for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):148-53.
- Dourmishev LA, Wolina U. Dermatomyositis: immunopathologic study of skin lesions. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2006 Mar;15(1): 45-51.
- Feldman D. Doenças inflamatórias musculares. In: Moreira C, Carvalho MAP. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.
- Galvão I, Reale J, Lima I, Santiago M. Eficácia da dapsona em dois casos de dermatomiosite amiopática. *An Bras Dermatol*. 2006 Mar-Abr;81(2):181-2.
- Henning JS, Witkiewicz A, Schaffer JV, Orlow SJ. Juvenile amyopathy dermatomyositis. *Dermatol Online J*. 2005 Dec;30;11(4):11.
- Hui AC, Wong SM, Leung T. Prognosis of polymyositis and dermatomyositis. *Clin Reumathol*. 2007 Jan;26(1):92.
- Quaresma MV, Bernardes F, Garcia EA, Quiroz MA, Timbó RPF, Luna Azulay-Abulafia L. Paraneoplastic dermatomyositis: delayed diagnosis. *Rev Bras Med*. 2012 Out;69:24-28.
- Rivitti EA. Da hemoterapia dessensibilizante do passado à terapia imunomoduladora atual por imunoglobulina endovenosa em altas doses. *An Bras Dermatol*. 2005 Nov-Dez;80(6):646-53.
- Xu T, Hong S. A case of vesicobullous dermatomyositis: a marker of internal malignancy. *Int J Dermatol*. 2012 May;51(5):594-6.

## **Doença mista do tecido conjuntivo**

- Costallat LTTL. Doenças indiferenciadas, doença mista do tecido conjuntivo e síndrome de superposição. In: Moreira C, Carvalho MAP. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001:481-7.
- Venables PJW. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006;15(3):132-7.

## **Síndrome do anticorpo antifosfolípido**

Azulay-Abulafia L *et al.* Lepra de Lucio y fenómeno de Lucio: un caso en Brasil. *Dermatología Rev Mex.* 2004;48(5):279-83.

Azulay-Abulafia L, Pereira Spinelli L, Hardmann D *et al.* Lucio phenomenon. Vasculitis or occlusive vasculopathy? *Hautarzt.* 2006 Dec;57(12):1101-5.

Diógenes MJ, Diógenes PC, de Moraes Carneiro RM, Neto CC, Duarte FB, Holanda RR. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol.* 2004 Sep;43(9):632-7.

Santamaria JR, Badziak, Branco MFBT D. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol.* 2005 Mai-Jun;80(3):225-39.

## **Doença enxerto versus hospedeiro**

Bouzas LFS. Doença enxerto contra hospedeiro crônica em transplante de medula óssea: tratamento com psoraleno e ultravioleta A. Tese. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1996.

Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH. Clinical differentiation on acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):726-32.

Feldstein JV, Bolaños-Meade J, Anders VL, Abuav R. Narrowband ultravioleta B phototherapy for the treatment of steroid-refractory and steroid-dependent acute cutaneous graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):733-8.

Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *An Bras Dermatol.* 2005 Jan-Fev;80(1):69-80.

## **Doença autoagressiva hansênica**

Azulay RD. Autoaggressive hanseniasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Dec;17(6): 1042-6.

Azulay RD. Doença auto-agressiva hansênica. *An Bras Dermatol.* 1981 Mai-Jun; 56(3): 159-164,

## **Dermatite autoimune por progesterona**

Rasi A, Khatami A. Autoimmune progesterone dermatitis. *Int J Dermatol.* 2004 Aug;43(8):588-90.

Yee KC, Cunliffe WJ. Progesterone-induced urticaria: response to busserelin. *Br J Dermatol.* 1994 Jan;130(1):121-3.



## Doenças Metabólicas

### ▶ **Distúrbios nutricionais**

*Fred Bernardes Filho e Luna Azulay-Abulafia*

#### ▪ **Marasmo**

O marasmo é causado por deficiência proteico-calórica e ocorre, principalmente, nos países em desenvolvimento. Outras causas são: anorexia nervosa, alcoolismo, síndromes disabsortivas, neoplasias, HIV (mais do que kwashiorkor).

As alterações cutâneas encontradas são: pele seca, fina, flácida e enrugada. Tipicamente, os doentes apresentam fâcies de “macaco”, devido à perda da gordura ao redor da boca. Os cabelos são finos e quebradiços. Há perda importante da gordura subcutânea, porém não ocorre edema.

#### ▪ **Kwashiorkor**

O kwashiorkor ocorre devido à deficiência basicamente proteica, apesar de improvável consumo calórico relativamente adequado. É mais frequente em populações pobres, sobretudo na infância. Outras causas são: enteropatia perdedora de proteína, cirurgias gastrintestinais extensas e HIV.

Caracteriza-se por edema, alterações dos cabelos, que perdem o brilho e tornam-se ralos e avermelhados; o  *sinal da bandeira*  se caracteriza por faixas com alternância de cores dos cabelos, relacionadas com os períodos de ingesta (cor normal) e de privação (cor avermelhada) (Figura 63.1). Lesões eritematovioláceas descamativas, palidez cutânea, unhas fracas, alterações em mucosas (queilite, xeroftalmia e vulvovaginite) e púrpura compõem o quadro (Figura 63.2). Os casos graves resultam em morte.



Figura 63.1 Kwashiorkor. Sinal da bandeira.

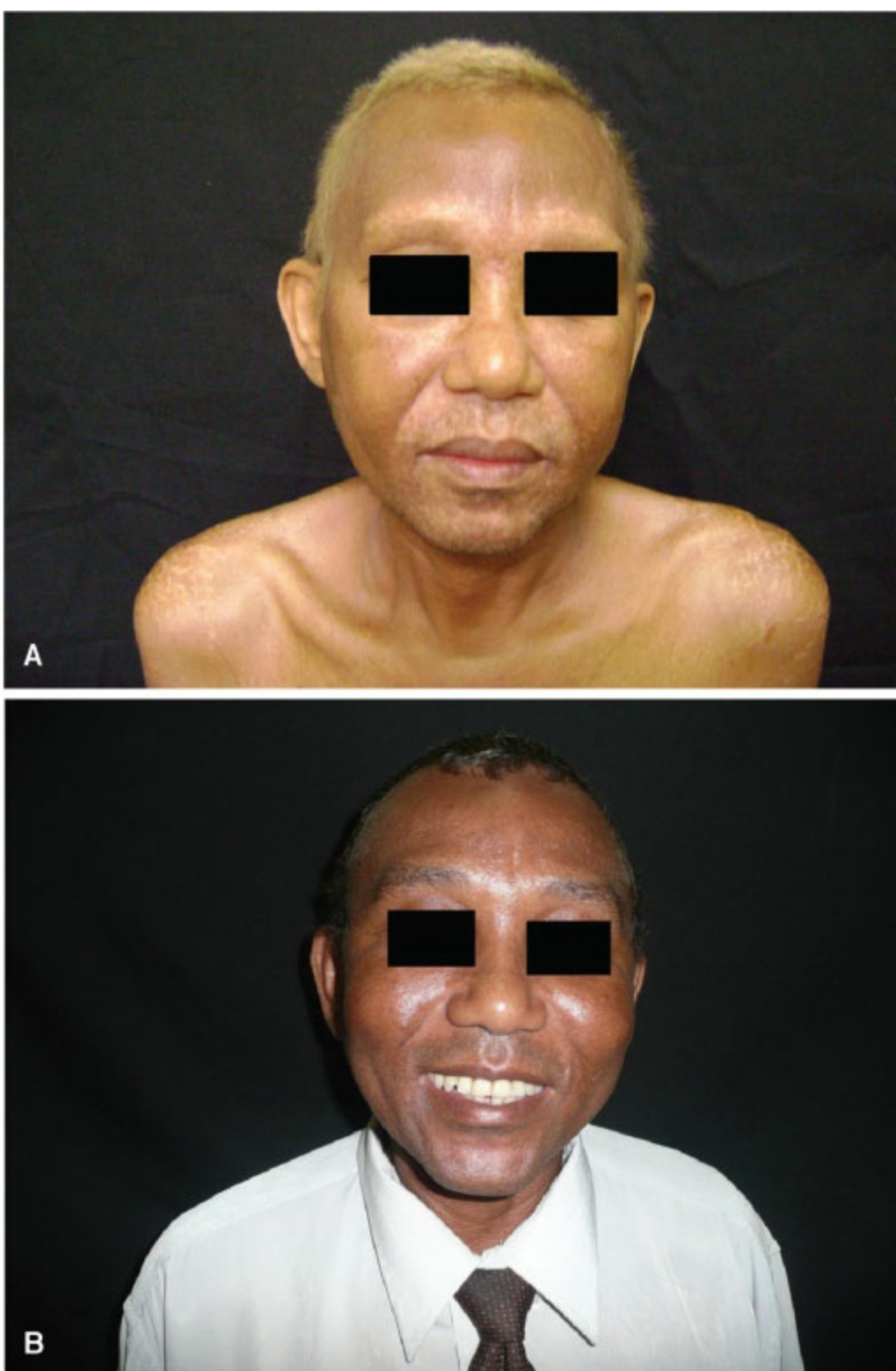


Figura 63.2 Kwashiorkor em paciente adulto de instalação após cirurgia de Whipple para tratamento de pancreatite crônica e pseudotumor pancreático. A. Antes do tratamento. B. Após instituição de dieta hipercalórica, hiperproteica e com suplementação de triglicerídios de cadeia média, vitaminas, oligoelementos e enzimas pancreáticas. (Cortesia do Dr. Alexandre Gripp.)

O tratamento consiste em alimentação adequada, com quantidade suficiente de proteínas, calorias e suplementos minerais e vitaminas.

### ■ Desvitaminodermias

São alterações clinicometabólicas causadas por excesso ou carência de vitaminas. As hipervitaminoses são, em geral, iatrogênicas e decorrem de tratamento vitamínico prolongado ou

ingestão de doses excessivas. As hipovitaminoses são de relevância clinicossocial e derivam dos seguintes mecanismos básicos: ingestão inadequada, distúrbio de absorção e utilização, distúrbio de metabolização ou de síntese e aumento das necessidades orgânicas em determinadas fases (crescimento, gravidez etc.).

Serão apresentadas apenas as desvitaminoses mais relevantes de interesse dermatológico.

## **Vitamina A**

A vitamina A (retinol) é uma vitamina lipossolúvel importante no processo de ceratinização. É encontrada em alimentos como: leite, óleo de peixe, fígado e ovos. Pode ser obtida também pelo metabolismo de carotenoides em frutas e verduras, que são a principal fonte da vitamina nos seres humanos (Capítulo 85).

A *hipovitaminose A* ocorre principalmente por ingestão inadequada, má absorção de gorduras e doenças hepáticas. Caracteriza-se por alterações oculares, cutâneas e no sistema imunológico. Na pele, a principal manifestação é conhecida como frinoderma. Consiste em pápulas ceratósicas de vários tamanhos nos cotovelos, joelhos, face anterolateral das coxas, posterolateral dos braços e em outras localizações, lembrando a ceratose folicular. A pele dos locais afetados tem aspecto enrugado.

As manifestações oculares incluem cegueira noturna, xerofalmia, manchas de Bitot na esclera e ceratomalacia. Há forte associação entre mortalidade e xerofalmia.

A deficiência de vitamina A também foi relacionada com aumento da incidência e da gravidade de algumas infecções.

O diagnóstico é clínico, porém pode-se dosar o nível sérico de retinol. O diagnóstico diferencial deve ser feito com ceratose pilar e doença de Darier.

O tratamento se dá com a administração de retinol 100.000 a 300.000 UI/dia (1 UI = 0,3 µg).

A *hipervitaminose A* produz manifestações cutâneas como ressecamento de pele e mucosas, dermatite facial, queilite e alopecia. As manifestações sistêmicas incluem dor óssea e articular, aumento da pressão intracraniana, cefaleia, fadiga, esplenomegalia, hepatotoxicidade e pseudotumor cerebral. Os retinoides, análogos da vitamina A, produzem os mesmos sintomas.

A carotenemia ocorre por aumento dos níveis séricos de carotenoides, pigmentos vegetais precursores da vitamina A. As manifestações são exclusivamente cutâneas: pigmentação amarelada da pele, principalmente em palmas, plantas e sulco nasolabial (Figura 5.4).

## **Complexo B**

### **Pelagra**

A pelagra é causada por deficiência de niacina (vitamina B<sub>3</sub>). Esta pode ser obtida na dieta (levedo de cerveja, fígado, amendoim, carne vermelha, carne de porco e salmão), ou sintetizada endogenamente a partir do aminoácido triptofano. Dois derivados da niacina (NAD e NADP)

participam do metabolismo de carboidratos e ácidos graxos, por serem constituintes importantes da coenzima 1-NAD e da coenzima 2-NADP, as quais aceitam e doam hidrogênio nas reações de oxidação e redução, que são vitais.

A causa mais comum de pelagra é a ingestão inadequada, principalmente em alcoolistas ou em populações com a alimentação à base de milho. Um fato curioso é que o milho, na realidade, contém quantidades adequadas da vitamina, porém esta se encontra de forma ligada, o que dificulta sua absorção. A doença também pode ser causada por má absorção (doenças ou cirurgias) e uso de medicações como: isoniazida (bloqueia a atividade da piridoxina, cofator na biossíntese de niacina), 5-fluorouracila, azatioprina, sulfonamidas, pirazinamida, etionamida, cloranfenicol, anticonvulsivantes e antidepressivos. A síndrome carcinoide também pode ser causa de pelagra, já que o triptofano é utilizado para síntese de serotonina.

As alterações cutâneas ocorrem em locais de pressão, fricção e exposição solar. A erupção aparece, frequentemente, na face, no pescoço, no dorso das mãos, nos braços e nos pés. É característica a simetria, bem como os limites bem definidos das lesões (Figuras 63.3 e 63.4). Localização interessante é ao redor do pescoço; o processo restringe-se à área descoberta pela conformação da camisa, reproduzindo um aspecto de colar (colar de Casal) (Figura 63.5).

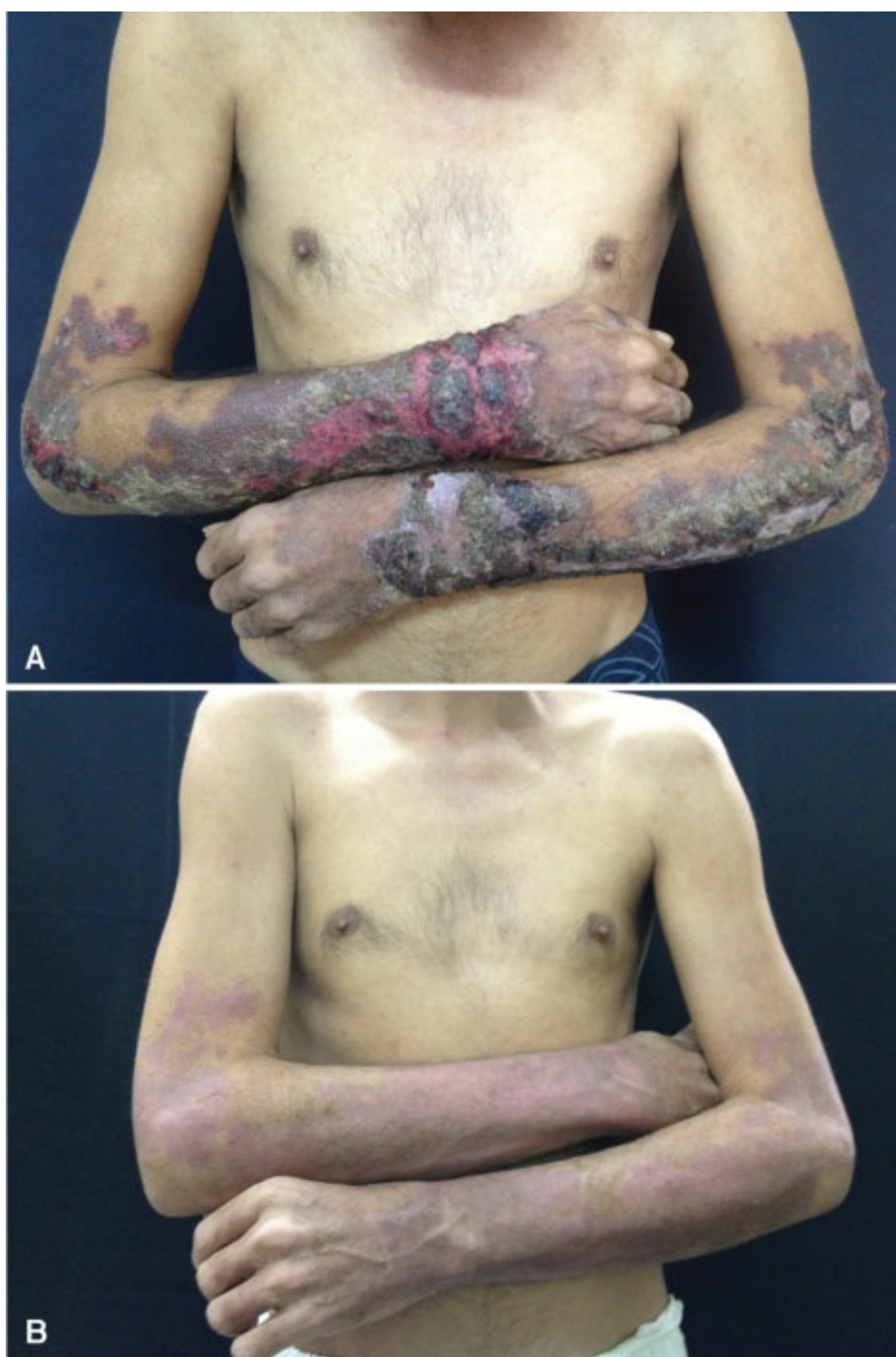


Figura 63.3 Pelagra. A. Lesões simétricas ulcerocrostosas nos antebraços. B. Melhora clínica das lesões do paciente da figura anterior após 20 dias de uso de niacinamida 600 mg/dia. (Cortesia da Dra. Natália Cordeiro.)



Figura 63.4 Pelagra: sinal da sandália. (Coleção IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 63.5 Pelagra: colar de Casal.

Inicialmente, a doença caracteriza-se por eritema e leve edema após exposição solar, com prurido e sensação de queimação. Em casos mais graves, pode haver formação de bolhas. Em estágios mais avançados, ocorrem hiperpigmentação da pele afetada, ressecamento e aspecto apergaminhado, com formação de escamas grosseiras. As lesões se manifestam nas áreas fotoexpostas porque a diminuição da oferta de NAD e NADP prejudica as reações de

oxidação/redução necessárias para o reparo do dano induzido em todas as células pela radiação ultravioleta. Outra possível explicação seria a redução do ácido urocânico e/ou o acúmulo de ácido quinurênico.

Podem surgir também alterações mucosas, afetando boca (Figura 63.6) e vagina, além de queilite angular.

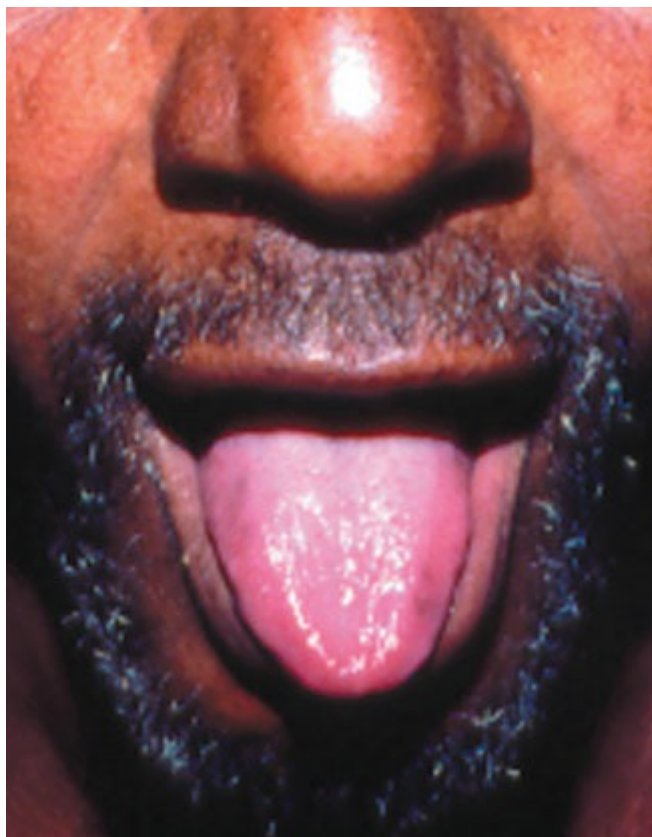


Figura 63.6 Pelagra: língua despapilada. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

As manifestações sistêmicas incluem fraqueza, anorexia, dor abdominal, diarreia e fotossensibilidade. Dentre os sintomas neurológicos destacam-se apatia, depressão, parestesias, cefaleia, perda de memória e síncope. Em casos mais graves, alucinações, psicose, convulsões, demência e coma podem ocorrer. A doença resultará em morte se o tratamento não for instituído.

A pelagra é tradicionalmente conhecida como a doença dos 3 D: **d**ermatite, **d**iarreia e **d**emência, apesar de, em muitos casos, não haver a tríade clássica; atualmente, em raríssimas ocasiões, pode ser acrescido um quarto D: *death* (morte).

A antiga expressão pelagra *sine pellagra* era utilizada para descrever casos sem a lesão cutânea típica da doença, porém descobriu-se que esses casos eram causados por deficiência de riboflavina, e não de niacina.

O diagnóstico é clínico, não havendo exames laboratoriais para confirmá-lo, porém baixos níveis na urina de N-metilnicotinamida e piridona indicam deficiência de niacina.

O tratamento consiste na administração de niacinamida na dose de 100 a 400 mg/dia. A forma amida é preferida por não precipitar distúrbios vasomotores.



A *doença de Hartnup*, que é extremamente rara e surge nos primeiros anos de vida, é transmitida de forma autossômica recessiva. Decorre da dificuldade de absorção intestinal e renal do triptofano, o que ocasiona excreção exagerada do mesmo. Na clínica ocorrem dermatite pelagroide, ataxia cerebelar intermitente, manifestações psiquiátricas e aminoacidúria.

## **Riboflavina**

A riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>) é encontrada em alimentos como leite, carne, peixe e ovos. Sua deficiência ocorre por ingestão inadequada e em associação a hipotireoidismo, síndrome de Plummer-Vinson, uso de clorpromazina e fototerapia para hiperbilirrubinemia do recém-nascido.

As manifestações clínicas são principalmente cutâneas, podendo ocorrer também alterações orais, oculares e genitais, conhecidas como *síndrome oro-oculogenital*.

Na boca, ocorre glossite; a língua adquire coloração magenta, estomatite angular (*perlèche*), e surgem fissuras verticais nos lábios (queilose). Na face aparecem lesões similares às da dermatite seborreica. As manifestações oculares incluem conjuntivite e fotofobia, e as genitais incluem dermatite.

A resposta clínica é dramática com a administração de riboflavina na dose de 1 a 3 mg/dia, em crianças, e 10 a 20 mg/dia, em adultos.

## **Piridoxina**

A piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) é encontrada em alimentos como carne, cereais integrais, folhas verdes e batata.

A deficiência ocorre por ingestão inadequada, alcoolismo e uso de medicamentos que aumentem a excreção ou diminuam a atividade da vitamina, como: isoniazida, penicilamina e hidralazina.

As manifestações cutâneas são representadas por alterações semelhantes à dermatite seborreica na face, no pescoço, nos ombros, nas nádegas e no períneo. Outros achados incluem estomatite angular, queilose, glossite, conjuntivite e intertrigo.

Alterações sistêmicas também são encontradas, tais como: hiperestesia, parestesia ascendente, alterações vibratórias e de posição segmentar, reflexos tendíneos hipoativos, anemia normocítica normocrômica, linfopenia e eosinofilia.

A resposta ao tratamento é rápida com a administração de 10 a 25 mg/dia de piridoxina.

## **Cianocobalamina**

A cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) é produzida endogenamente por bactérias da flora bacteriana dos animais e obtida pela ingestão de produtos animais.

A deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ocorre por ingestão inadequada (principalmente em vegetarianos e alcoólatras), má absorção (por diminuição de síntese de fator intrínseco gástrico) e doenças que provocam alterações na mucosa intestinal. As principais manifestações cutâneas são máculas e placas hiperocrômicas, principalmente em áreas flexurais, palmas, plantas e mucosa oral. Também

surgem estrias longitudinais hiperpigmentadas nas lâminas ungueais, e os cabelos podem adquirir coloração acinzentada. Se a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> for causada por anemia perniciosa, poderá haver associação a vitiligo e alopecia areata.

Alterações sistêmicas incluem anemia megaloblástica, parestesias, dormência das extremidades, ataxia, reflexos alterados e alterações do estado mental (por diminuição da síntese de mielina).

A reversão do quadro cutâneo se dá aproximadamente após 1 ano de tratamento com vitamina B<sub>12</sub>, 1 mg/IM/semana no primeiro mês e, depois, 1 mg/mês.

## **Ácido fólico**

A deficiência de ácido fólico provoca pápulas e placas descamativas na face, no tronco e nas extremidades, principalmente nas superfícies extensoras. Também ocorrem glossite, queilite e anemia megaloblástica.

## **Vitamina C**

A vitamina C (ácido ascórbico) desempenha um papel importante na formação de colágeno e na absorção de ferro. É encontrada em frutas e verduras frescas.

A deficiência dessa vitamina é conhecida como escorbuto e ocorre por ingestão inadequada e uso de fármacos como ácido acetilsalicílico, indometacina, fenilbutazona, tetraciclina e anticoncepcionais orais.

As manifestações clínicas são representadas principalmente por fenômenos hemorrágicos. Estes podem limitar-se à pele (petéquias e equimoses perifoliculares, principalmente nos membros inferiores), estender-se à mucosa oral (sangramento gengival), ou, ainda, podem ocorrer hemorragias em músculos, tendões, periósteo e olhos. Ceratose folicular é frequentemente encontrada, e são possíveis alterações nos pelos, que se tornam enrolados (pelos em “saca-rolha”).

Manifestações sistêmicas incluem mialgia, fadiga, fraqueza, artralgia e edema. Anemia é frequente, e leucopenia é ocasional.

O tratamento baseia-se na administração de vitamina C na dose de 300 a 1.000 mg/dia, resultando em melhora rápida dos sintomas.

## **■ Histopatologia**

Na fase inicial, a histopatologia das doenças carenciais, em geral pluricarenciais, caracteriza-se por palidez e edema celular que pode ser, se mais intenso, balonizante, sobretudo na camada superior da epiderme.

## **► Dislipidoses**

*Ana Carolina N. de Amaral e David R. Azulay*

*Dislipidemia* significa anormalidade nos níveis séricos de lipoproteínas, podendo configurar hiper ou hipolipoproteinemia. Hiperlipemia, hiperlipidemia e hiperlipoproteinemia são sinônimos e significam aumento plasmático dos níveis de lipídios.

As lipoproteínas são complexos macromoleculares que viabilizam o transporte de lipídios através do plasma, tornando-os solúveis ao meio, já que o plasma é um meio aquoso e os lipídios são insolúveis em água. Os principais lipídios que compõem as lipoproteínas são colesterol, triglicerídios e fosfolipídios.

Os lipídios desempenham importantes funções no metabolismo celular. Os ácidos graxos são estocados sob a forma de triglicerídios; os fosfolipídios são constituintes das membranas celulares, e o colesterol forma membranas celulares e é precursor dos hormônios esteroides e da vitamina D, além de fazer parte da bile (sais biliares e colesterol).

Os xantomas, principais entidades desse grupo, foram estudados no Capítulo 26.

## ▪ **Doença de Fabry ou angioceratoma corporis difusum**

Discutida no Capítulo 38, item *Angioceratoma*.

## ▪ **Doença de Farber ou lipogranulomatose**

Doença autossômica recessiva causada por acúmulo de esfingolipídios. Inicia-se nos primeiros meses de vida e caracteriza-se por massas subcutâneas periarticulares, principalmente nos punhos e tornozelos, além de rouquidão e irritabilidade. O prognóstico é reservado, e a morte se dá no primeiro ano de vida por acometimento do sistema nervoso central.

## ▪ **Doença de Tangier**

Condição rara, causada pela alteração no metabolismo do HDL com sua consequente diminuição sérica. Homozigotos manifestam acúmulos de colesterol nas tonsilas, nos linfonodos, na pele, no timo, na mucosa intestinal e no baço. Geralmente não apresentam lesões cutâneas, porém a aparência das amígdalas é marcadamente hipertrofiada e com estriações amareladas.

## ▪ **Doença de Gaucher**

Doença rara, autossômica recessiva, com acúmulo de glicocerebrosídeos no cérebro e nos órgãos do sistema reticuloendotelial. Caracteriza-se por acúmulo de glicocerebrosídeo em histiócitos na medula óssea, no baço e nas células de Kupffer no fígado (células de Gaucher). Clinicamente, podem ser encontrados: distúrbios neurológicos, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósseo e pulmonar, trombocitopenia, anemia, pigmentação das escleróticas e coloração bronzada da pele. O transplante de medula óssea, quando realizado precocemente, oferece bom prognóstico com a estabilidade do quadro neurológico. O tratamento sintomático consiste em radioterapia e esplenectomia.

## ▪ **Doença de Niemann-Pick**

Doença rara, relacionada com o acúmulo de esfingomielina e colesterol pela deficiência da esfingomielinase. Caracteriza-se por acúmulo de células espumosas na medula óssea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, retardo mental e infiltração pulmonar. Na pele, pode-se observar coloração amarela, e, nas membranas, lesões maculosas enegrecidas.

Logo após a descoberta dos defeitos enzimáticos nessas outras lipidoses, uma terapia de suplementação enzimática foi proposta como possibilidade de tratamento específico para os pacientes com tais desordens metabólicas. Apenas recentemente conseguiu-se implementar uma terapêutica efetiva de reposição enzimática, cujo objetivo é balancear a biossíntese celular dos glicosfingolipídios.

## ▶ **Porfirias**

*Beatriz Reis e David R. Azulay*

### ■ **Conceito**

Correspondem a um grupo de doenças metabólicas raras, ocasionadas pela anormalidade, herdada ou adquirida, de enzimas cruciais na biossíntese do heme. Consequentemente, há acúmulo exagerado e aumento da excreção de porfirinas e seus precursores. A cada tipo de porfiria é associado um defeito enzimático específico.

### ■ **Etiopatogenia**

As porfirinas são constituintes essenciais dos seres humanos e participam da composição de enzimas metabólicas, da hemoglobina e da mioglobina. Aproximadamente 85% da biossíntese de heme ocorre na medula óssea, onde é usado para a produção de hemoglobina. O restante ocorre no fígado e atua na produção de citocromo P450, catalase e vários citocromos mitocondriais, onde as porfirinas são metabolizadas e, em condições normais, excretadas na bile.

A taxa de produção é regulada, entre outros fatores, por uma série de sete enzimas catalisadoras (ALA sintetase, ALA desidratase, uroporfirinogênio I sintetase, uroporfirinogênio III cossintetase, uroporfirinogênio I decarboxilase, coproporfirinogênio oxidase e ferroquelatase). O próprio heme em excesso age regulando sua síntese, mediante a inibição da ALA sintetase, primeira enzima dessa via. A esquematização da via de biossíntese do heme encontra-se na Figura 63.7.

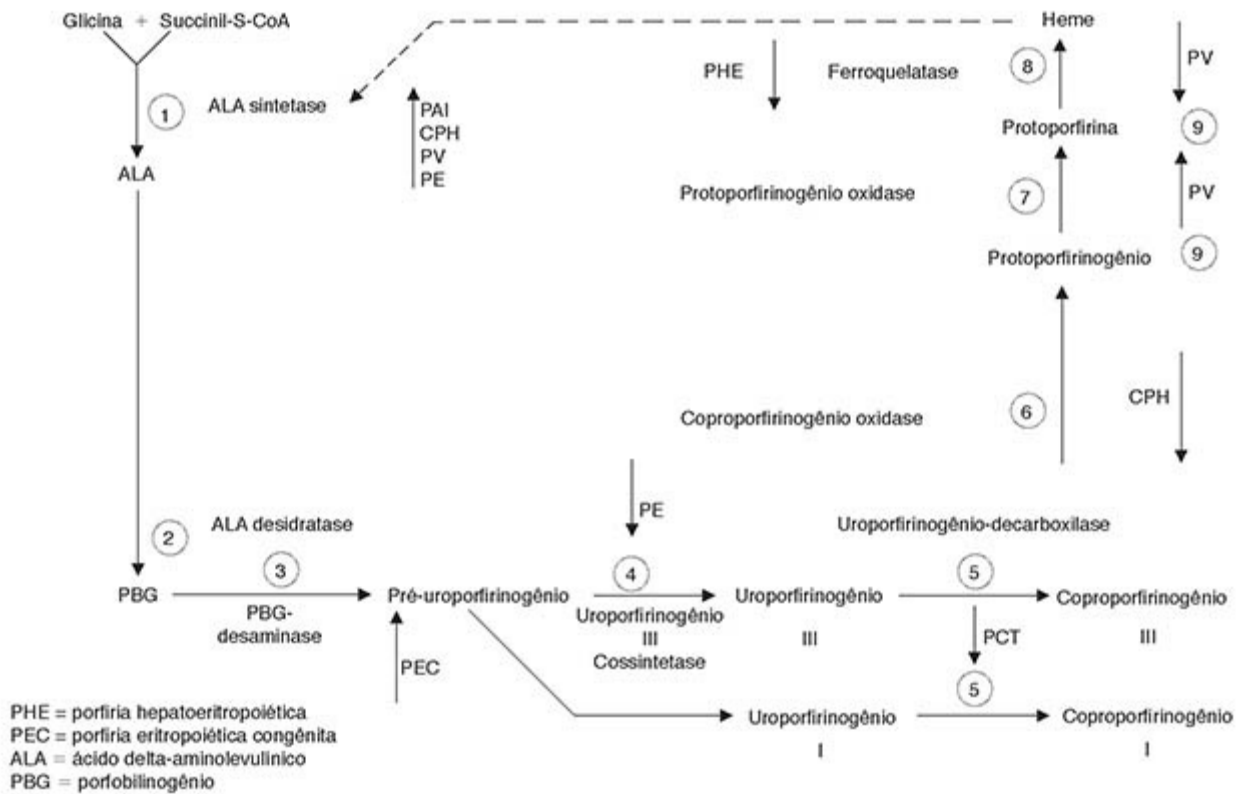


Figura 63.7 Lesões bioquímicas nas porfirias (Lacaz, 1981). Adaptada de Krainer et al., 1977.

### ■ Fotossensibilidade

A principal manifestação cutânea da porfiria é a fotossensibilidade. Esta decorre de serem as porfirinas substâncias capazes de absorver a luz ultravioleta em um espectro de 400 a 410 nm. A absorção produz um estado ativado, instável, que tende a retornar espontaneamente à sua forma não ativada. Esse retorno é acompanhado da liberação de energia sob a forma de luz (fluorescência), calor, e da transferência de energia para constituintes celulares ou para o oxigênio. Há formação de radicais livres de oxigênio, levando à peroxidação das membranas lipídicas e ao dano celular e tecidual.

Todas as formas de porfiria apresentam fotossensibilidade, exceto a PAI, na qual os precursores que se encontram aumentados não são fotossensibilizadores.

### ■ Classificação

As porfirias podem ser classificadas de duas maneiras. A primeira é de acordo com o local de expressão primário do defeito enzimático. Por essa classificação, consideram-se as porfirias hepáticas e as eritropoiéticas. As porfirias hepáticas abrangem a porfiria cutânea tarda (PCT), a porfiria aguda intermitente (PAI), a porfiria *variegata* (PV), a coproporfiria hereditária (CPH) e a porfiria hepatoeritropoiética (PHE). As eritropoiéticas abrangem a porfiria eritropoiética ou congênita (PE), a protoporfiria eritropoiética (PPE) e a coproporfiria eritropoiética (CPE).

A segunda maneira pela qual as porfirias podem ser classificadas é de acordo com a presença ou não de ataques agudos neuroviscerais. Assim, consideram-se porfirias agudas (PAI, PV e CPH), cursando com crises agudas de dor abdominal e sintomas neuropsiquiátricos, e porfirias não

agudas (PCT, CPE, PE e PPE), nas quais não é observada tal sintomatologia.

O Quadro 63.1 apresenta as principais características das porfirias e os diferenciais de cada uma.

Quadro 63.1		Diagnóstico diferencial entre as porfirias.					
PE	Autossômica recessiva Infância	Bolhas; intensa hipertricose, lesões mutilantes de nariz e orelhas; despigmentação e eritrodontia (dentes vermelhos) ao ultravioleta	Esplenomegalia, anemia hemolítica	Uroporfirina I Coproporfirina I	Coproporfirina I	Uroporfirina I Fluorescência estável	Uroporfirinogênio III cossintetase
PPE	Autossômica recessiva Infância	Placas de urticária e intensa sensação de ardência; pele exposta com aparência cérea; bolhas excepcionais	Colelitíase; às vezes insuficiência hepática	Negativo	Protoporfirina permanente	Protoporfirina Fluorescência transitória	Ferroquelatase (hemossintetase)
PHE	Autossômica dominante Infância	Bolhas, espessamento da pele, aspecto esclerodermiforme	Diminuição das funções hepáticas	Uroporfirinas I e II	Coproporfirinas I e III	Protoporfirina	Ferroquelatase
CPH	Autossômica dominante Adolescência	Idêntica à PCT	Idêntica à PAI	Coproporfirina, ALA e porfobilinogênio nas crises	Coproporfirina permanente	Negativo	Coproporfirinogênio oxidase

São consideradas taxas normais de porfirinas os níveis abaixo de: 0,05 µg/mL de uroporfirina I nas hemácias; 40 µg/100 mL de porfobilinogênio no sangue; 100 µg/24 h de uroporfirina I na urina; 15 µg/g de protoporfirina nas fezes; 0,35 µg/mL de protoporfirina IX nas hemácias; 2 µg/mL de porfobilinogênio na urina; 0,05 µg/mL ou 100 µg/24 h de uroporfirina I e III na urina; 6 µg/g de coproporfirina nas fezes não dessecadas.

## ■ Histopatologia

De um modo geral, a lesão fundamental é a bolha subepidérmica com inflamação mínima. Além dela, na PPE ocorrem depósitos PAS em vasos; esse aspecto também pode ser encontrado na PCT, porém é mínimo. Festonamento, ou seja, manutenção da estrutura das papilas dérmicas mesmo na ausência da epiderme, é característico. Pela imunofluorescência, observa-se depósito de imunoglobulinas e complemento na membrana basal e parede vascular, particularmente na PCT.

## ■ Porfirias hepáticas

### *Porfíria cutânea tarda*

#### Etiopatogenia

A porfíria cutânea tarda (PCT) decorre de deficiência congênita ou adquirida da enzima uroporfobilinogênio III decarboxilase, com acúmulo de uro e coproporfirinas urinárias e

isocoprotoporfirinas fecais.

## Epidemiologia

É a forma mais comum de porfiria e a de maior interesse dermatológico. Apresentava predomínio acentuadamente masculino, porém, com a disseminação do uso de anticoncepcionais orais e de terapia hormonal pós-menopausa, observa-se tendência à equivalência entre os dois sexos.

## Classificação

Pode ser classificada em dois subtipos.

**Tipo I ou porfiria cutânea tarda esporádica.** Consiste em distúrbio enzimático, de origem genética ou adquirida, restrito ao fígado. Tem início em geral na idade adulta. Apresenta como fatores desencadeantes alcoolismo, uso de estrógenos (anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e de câncer de próstata) (Figura 63.8), outras medicações (barbitúricos, fenil-hidrazina, hexaclorobenzeno e derivados fenólicos), ferro, infecções virais (hepatite C e HIV) e, em alguns casos, hemodiálise.



Figura 63.8 Porfiria cutânea tarda. A paciente fazia uso de pílula anticoncepcional.

Alguns estudos têm apontado os fármacos da terapia antirretroviral (HAART) como o fator desencadeante de casos de PCT. Vale ressaltar que os fármacos dos grupos de inibidores da protease, inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos ou não nucleosídeos apresentam alto risco porfirinogênico. Algumas substâncias, como álcool e estrógenos, necessitam de predisposição individual para manifestação do quadro de PCT; já outras, como o hexaclorobenzeno (relacionado com a epidemia em turcos pós-ingesta dos grãos de trigo tratado com esse fungicida), não apresentam essa necessidade.

**Tipo II ou porfiria cutânea tarda hereditária.** Consiste na diminuição em cerca de 50% da atividade enzimática em todos os tecidos. Trata-se de distúrbio autossômico dominante de

baixa penetrância (20%), com início geralmente antes dos 20 anos.

## Clínica

Observa-se surgimento de vesículas e bolhas, seguidas por erosão e crostas em áreas de trauma e de superfícies fotoexpostas (principalmente dorso das mãos e face) (Figura 63.9). As lesões evoluem lentamente para cura, deixando cicatrizes atróficas, milia e melanodermia. Fragilidade cutânea importante pode ser verificada nessas áreas.



Figura 63.9 Porfiria cutânea tarda. Pele poiquilodérmica com múltiplas fístulas, de onde saía cálcio.

A fotossensibilidade é característica marcante, não havendo, porém, fotossensibilidade aguda como nas porfirias eritropoiéticas. Certa sazonalidade é observada, com piora nos meses de verão.

Placas esclerodermiformes semelhantes, clínica e histologicamente, à morfeia podem ocorrer em áreas expostas ou não. Eventualmente, podem calcificar e até fistulizar.

Outros aspectos encontrados são hipo e hiperpigmentação moteada, sufusão eritematopurpúrica periorbitária e hipertricose não virilizante, principalmente em regiões genianas e têmporas. Uma forma grave de hipertricose pode ocorrer em crianças com PCT, produzindo aspecto simiesco.

A coloração da urina é escurecida devido ao aumento da excreção de uro e coproporfirinas. Caracteristicamente, encontra-se aumento do ferro sérico e de suas reservas hepáticas. A associação a hepatite C é descrita, havendo, porém, grande variação geográfica em sua frequência. Outras associações são a diabetes melito, lúpus sistêmico e infecção pelo HIV.

A *pseudoporfiria* caracteriza-se por quadro semelhante à PCT, porém sem as anormalidades bioquímicas características, em associação a situações de estresse oxidativo como uremia, hemodiálise e uso de certas medicações (naproxeno, tetraciclina, furosemida, sulfonamidas, oxaprozina, ciclosporina, pílula anticoncepcional, inibidores da ciclo-oxigenase, acitretina,



voriconazol etc.).

## **Diagnóstico diferencial**

PV, PHE, CPH, epidermólise bolhosa e esclerodermia.

## **Tratamento**

O primeiro passo consiste na identificação e eliminação do fator desencadeante. A fotoproteção é outra medida de suma importância no manuseio da fotossensibilidade.

Na pseudoporfiria, há relatos de melhora clínica após uso de N-acetilcisteína oral na dose de 600 mg/dia. Esse agente é um precursor da glutatona com propriedades antioxidantes, o que poderia explicar a melhora dos pacientes nesse caso.

As flebotomias de repetição são o tratamento de escolha para as formas não complicadas de PCT. São terapêutica segura e eficaz, que visa depletar os estoques aumentados de ferro. Outra opção é a cloroquina em baixas doses (125 mg 2 vezes/semana), associada (o que acelera a remissão) ou não a flebotomias; apresenta eficácia semelhante a ambas conjuntamente, porém a recaída é mais precoce. Os antimaláricos são uma boa opção para pacientes que apresentem contraindicação à flebotomia, como doenças cardiopulmonares, anemia e HIV.

## ***Porfiria aguda intermitente***

### **Etiopatogenia**

Decorre da deficiência da enzima uroporfirinogênio I sintetase no fígado, nas hemácias e nos fibroblastos, com conseqüente aumento da atividade da enzima ALA sintetase hepática. Há acúmulo de porfobilinogênio e ácido delta-aminolevulínico (ALA), metabólitos excretados em grandes quantidades na urina durante as crises agudas.

### **Epidemiologia**

Trata-se de porfiria aguda, autossômica dominante, em geral manifestando-se na adolescência, com leve predomínio no sexo feminino (1,5 a 2:1). São descritos inúmeros fatores desencadeadores das crises agudas, entre eles álcool, barbitúricos, sulfonamidas, estrogênios, griseofulvina. Há relatos de crises pré-menstruais.

### **Clínica**

Consiste em doença neurovisceral, sem acometimento cutâneo ou fotossensibilidade. Caracteriza-se por ataques agudos de dor abdominal e sintomatologia neuropsíquica com períodos intercrises assintomáticos.

As crises agudas são potencialmente fatais, manifestando-se por meio de inúmeros sintomas mimetizadores de patologias clínicas e cirúrgicas. Dentre estes, destacam-se: dor abdominal intensa, vômitos, alteração de eletrólitos, constipação intestinal, hipertensão arterial, taquicardia, fraqueza, mialgia, paresias, paralisias e sintomas neuropsiquiátricos.

## **Diagnóstico diferencial**

Inúmeras doenças clínicas e cirúrgicas.

## **Tratamento**

O diagnóstico precoce e a instituição imediata da terapêutica são extremamente importantes para diminuição da morbimortalidade das crises. Hospitalização, suspensão das substâncias porfirinogênicas, sintomáticos para manifestações neuroviscerais, infusão de glicose e uso de hematina são medidas de grande valia na condução das crises agudas.

## ***Porfiria variegata ou mista***

### **Etiopatogenia**

Decorre da redução, em cerca de 50%, da atividade enzimática da protoporfirinogênio oxidase. Consequente aumento da ALA sintetase hepática e da excreção da coproporfirina III na urina e nas fezes é observado.

### **Epidemiologia**

Trata-se de patologia autossômica dominante, com acometimento neurovisceral e cutâneo. Prevalência elevada é observada em brancos da África do Sul. Apresenta como fatores desencadeadores de crises agudas os mesmos da PAI.

### **Clínica**

A doença é caracterizada por crises agudas neuroviscerais semelhantes às da PAI e por lesões cutâneas indistinguíveis, clínica e histologicamente, das encontradas na PCT. As lesões cutâneas têm início na 2<sup>a</sup> décadas de vida, diferindo das da PCT, que tendem a ser mais tardias, na 4<sup>a</sup> décadas.

### **Diagnóstico diferencial**

Os ataques agudos fazem diagnóstico diferencial com a PAI, e as lesões cutâneas o fazem com PCT e outras buloses. Se crises agudas e manifestações cutâneas coexistirem, é importante a diferenciação com PHE e CPH.

### **Tratamento**

Evitar fármacos indutores, fotoprotetores e condução das crises agudas, conforme descrito para PAI. Flebotomias e antimaláricos não apresentam benefícios na PV.

## ***Coproporfiria hereditária***

Decorre da mutação da enzima coproporfirinogênio oxidase, havendo consequente elevação de coproporfirina III na urina e nas fezes. É uma doença autossômica dominante, extremamente rara e predominante em mulheres. Caracteriza-se por ataques neuroviscerais agudos, semelhantes ao da PAI, porém com menor gravidade. Fotossensibilidade cutânea ocorre em cerca de 20% dos pacientes, assemelhando-se muito a PCT e PV. Os ataques agudos devem ser diferenciados da PAI, enquanto as lesões cutâneas, da PCT e da PV. O tratamento consiste em evitar substâncias indutoras, fotoprotetores e condução da crise aguda conforme descrito para PAI.

## ***Porfiria hepatoeritropoiética***

Doença rara, autossômica recessiva, com poucos casos descritos na literatura. Apresenta-se no início da infância, e suas manifestações são um misto da PCT com a PE. Decorre de grave deficiência na enzima uroporfirinogênio decarboxilase eritrocitária e hepática. Conseqüentemente, são encontradas excreção aumentada de uroporfirinas na urina e de copro e isocoproporfirinas nas fezes. Os níveis de protoporfirinas são elevados nas hemácias. Não apresenta relação com exposição a fármacos ou químicos.

Alteração na cor da urina é o sinal clínico mais frequente. Há fotossensibilidade, que tende a diminuir com a idade, hipertricose, cicatrizes esclerodermiformes e hiperpigmentação. Alterações oculares, como escleromalacia e ectrópio, podem ocorrer. Raramente é observada associação a anemia hemolítica, alteração da função hepática e esplenomegalia.

A histopatologia é semelhante à da PCT, e seu tratamento baseia-se na fotoproteção.

### **■ Porfirias eritropoiéticas**

## ***Porfiria eritropoiética congênita ou doença de Gunther***

### **Etiopatogenia**

Decorre da deficiência, em graus variáveis, da atividade da enzima uroporfirinogênio III cossintetase, acarretando excreção aumentada de uroporfirina I na urina e de coproporfirina I na urina e nas fezes.

### **Epidemiologia**

Doença hereditária, autossômica recessiva, de início na infância. O paciente acometido raramente alcança a idade adulta.

### **Clínica**

O início é precoce, geralmente nos primeiros meses de vida, com fotossensibilidade moderada a intensa associada a urina róseo-avermelhada. Manifestações como fragilidade cutânea importante, vesículas e bolhas, hipo e hiper Cromias irregulares e alopecias cicatriciais são observadas. Evolução com cicatrizes e perda de tecidos acrais tornam esta a forma mais mutilante das porfirias (Figura 63.10). Anemia hemolítica, esplenomegalia e outras manifestações crônicas, como alterações oculares (fotofobia, ectrópio, simbléfaro, ceratoconjuntivite e perda visual) e eritrodontia, podem estar associadas.



Figura 63.10 Porfíria eritropoiética congênita ou doença de Gunther.

### Diagnóstico diferencial

Outras porfirias, xeroderma pigmentoso, epidermólise bolhosa e demais buloses.

## **Tratamento**

Consiste em evitar exposição solar, usar fotoprotetores e tratar as infecções cutâneas recorrentes, muito comuns nessa patologia. Esplenectomia é indicada em casos selecionados de anemias hemolíticas graves.

## ***Protoporfiria eritropoiética***

### **Etiopatogenia**

Decorre da deficiência enzimática da ferroquelatase nas hemácias, nos linfócitos e nos fibroblastos. Acúmulo de protoporfirinas nas hemácias, no plasma e nas fezes ocorre como consequência. Por serem insolúveis em água, não é observado aumento de sua excreção urinária, a menos que haja falência hepática associada.

### **Epidemiologia**

Doença autossômica dominante, é a segunda porfiria cutânea em frequência, perdendo apenas para a PCT.

### **Clínica**

Inicia-se na infância, apresentando fotossensibilidade aguda, manifestada por sensação de queimação, dor intensa e prurido pós-exposição solar imediata. A esse quadro se seguem eritema, edema, lesões urticariformes e, menos comumente, púrpura.

As lesões cutâneas têm resolução lenta, com cicatrizes deprimidas e espessamentos céreos, principalmente na face e no dorso das mãos. Esse aspecto assemelha-se, clínica e histopatologicamente, à lipoidoproteinose. Vesículas e bolhas aparecem raramente, sendo mais frequentes em indivíduos expostos ao clima tropical.

Eritrodonia, pseudorrágades periorais, hipertricose, milia e alterações esclerodermiformes podem ser observadas. Associações a anemia (inclusive hemolítica), colelitíase e insuficiência hepática são prováveis.

### **Histopatologia**

Homogeneização eosinofílica da derme papilar associada a espessamento da parede vascular por substância hialina PAS-positiva.

### **Diagnóstico diferencial**

Porfirias, lipoidoproteinoses e outras causas de fotossensibilidade (urticária solar, hidroa estival e erupção polimórfica lumínica).

### **Tratamento**

Há melhora da fotossensibilidade com uso de fotoprotetores e betacaroteno (60 a 180 mg/dia). Outros tratamentos são antimaláricos, vitaminas E e C e colestiramina.

## Coproporfiria eritropoiética

Doença rara, com poucos casos descritos na literatura, causada por defeito enzimático desconhecido, cursando com aumento de coproporfirina III nas hemácias. Clinicamente assemelha-se à protoporfiria eritropoiética.

## ► Amiloidoses

*Michelle Gralle Botelho, Beatriz Reis e David R. Azulay*

### ■ Conceito

As amiloidoses compreendem um grupo de doenças causadas pela disfunção de diversos órgãos devido à infiltração tecidual de depósitos proteicos insolúveis e resistentes à proteólise. Estes são chamados depósitos amiloides e são caracteristicamente formados pela glicoproteína amiloide P sérica (SAP), pela apolipoproteína E, por glicosaminoglicanos e fibrilas que, mesmo sendo compostos por diferentes tipos de proteína, compartilham estruturas semelhantes, formadas por agregação com estrutura secundária predominantemente em folha  $\beta$ -pregueada (Figura 63.11).

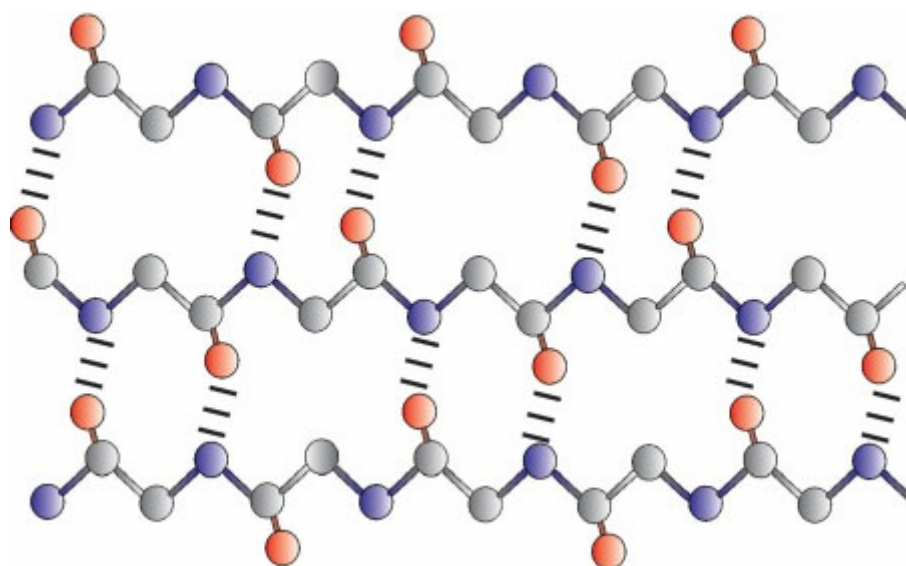


Figura 63.11 Esquema representativo de estrutura fibrilar em folha beta. Círculos vermelhos representam o grupo oxigênio, círculos azuis representam o grupamento amino ( $\text{NH}_2$ ), e círculos cinza representam o carbono. Os hidrogênios e os grupamentos laterais não foram representados, para simplificação.

### ■ Etiopatogenia

Ainda não são completamente conhecidos os mecanismos que levam à formação de fibrilas amiloides insolúveis a partir de proteínas constitucionais do organismo. Acredita-se que, durante o enovelamento normal dessas proteínas, haja a formação de um intermediário conformacional parcialmente enovelado que, em concentrações adequadas ou em meio adequado, teria a propriedade de autoassociar-se, formando fibrilas insolúveis. Depois de iniciada a fibrilogênese, esse processo torna-se contínuo, com aumento progressivo da massa de fibrilas amiloides. Estas podem associar-se a proteínas da matriz extracelular e a glicosaminoglicanos, formando depósitos

amiloides patogênicos nos espaços extracelulares dos tecidos. Esses depósitos têm a característica de ligarem-se ao corante vermelho Congo, apresentando coloração vermelha em luz normal ou verde birrefringente (metacromasia) sob luz polarizada. Eles também se ligam à tioflavina, que se torna fortemente fluorescente quando ligada às fibrilas amiloides, conferindo aspecto peculiar aos cortes histopatológicos. À microscopia eletrônica são visualizados filamentos lineares frouxamente entrelaçados. Após a confirmação histopatológica de amiloidose, a imuno-histoquímica determina o tipo de fibrila proteica.

## ■ Classificação

As amiloidoses podem ser classificadas de acordo com critérios clínicos (classificação histórica) ou bioquímicos (classificação moderna) (Quadro 63.2). Pela classificação histórica, podem ser *sistêmicas ou localizadas, primárias ou secundárias, genéticas ou adquiridas*. Contudo, é difícil classificá-las. De modo geral, podem ser classificadas em sistêmicas ou localizadas, porém ambas podem ser primárias ou secundárias. Já a classificação moderna é baseada na fibrila proteica encontrada nos depósitos amiloides, tendo como denominação a letra A de amiloide seguida da inicial da fibrila proteica.

**Quadro 63.2**

Classificação bioquímica da amiloidose.

Tipo	Fibrila proteica	Principais características clínicas
Sistêmica	Imunoglobulina de cadeia leve	Gamopatias monoclonais
	Transtiretina	Amiloidose familiar, amiloidose senil cardíaca
	Amiloidose A	Amiloidose secundária a doenças inflamatórias, febre familiar do Mediterrâneo
	$\beta_2$ -microglobulina	Amiloidose associada à hemodiálise
	Imunoglobulina de cadeia pesada	Amiloidose sistêmica familiar
Hereditária	Fibrinogênio de cadeia alfa	Amiloidose sistêmica familiar
	Apolipoproteína AI	Amiloidose sistêmica familiar
	Apolipoproteína AII	Amiloidose sistêmica familiar
	Lisozima	Amiloidose sistêmica familiar
Sistema nervoso central	Betaproteína precursora	Doença de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia hereditária cerebral (alemã)
	Prion	Doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Gertsmann-Straüssler-Scheinker, insônia familiar fatal
	Cistatina C	Hemorragia hereditária cerebral (islandesa)
	Proteína precursora ABri	Demência familiar (britânica)
	Proteína precursora ADan	Demência familiar (dinamarquesa)
Ocular	Gelsolina	Amiloidose familiar (finlandesa)
	Lactoferrina	Amiloidose familiar da córnea
	Ceratoepitelina	Distrofia familiar da córnea

Localizada	Calcitonina	Carcinoma medular da tireoide
	Polipeptídeo amiloide de ilhota pancreática	Insulinoma, diabetes tipo 2
	Fator natriurético atrial	Amiloidose atrial isolada
	Prolactina	Amiloidose pituitária
	Queratina	Amiloidose cutânea
	Medina	Amiloidose aórtica em idosos

Fonte: Bruce A. Baethge e Daniel R. Jacobson. Amyloidosis overview.

## ■ Amiloidose sistêmica

### ***Amiloidose sistêmica primária***

Ocorre como complicação grave de gamopatas monoclonais malignas ou raramente benignas. Pode manifestar-se em 10 a 20% dos pacientes com mieloma múltiplo. O amiloide origina-se a partir das cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais produzidas pela proliferação de linfócitos B monoclonais (plasmócitos); cadeias pesadas excepcionalmente formam amiloide.

O *mieloma múltiplo* (MM) consiste em uma proliferação plasmocitária da medula óssea, respondendo por cerca de 10% de todas as malignidades hematológicas. Seu diagnóstico requer 10% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea ou biopsia evidenciando plasmocitoma, além da evidência de acometimento de órgão-alvo (p. ex., anemia, hipercalcemia, lesões ósseas líticas, insuficiência renal) que seja atribuível ao distúrbio plasmocitário. Em geral, verifica-se proteína monoclonal no soro e/ou na urina dos pacientes acometidos.

Lesões cutâneas ocorrem em 25 a 40% dos casos sistêmicos primários. A ausência de prurido é uma característica marcante, e as lesões podem ser decorrentes da infiltração tecidual pelo amiloide, como na macroglossia (Figura 63.12 A), na linfadenomegalia, nas placas e nódulos subcutâneos.

A púrpura periorbitária é um achado clínico característico proveniente da fragilidade capilar devido à infiltração das paredes dos vasos pelo amiloide, assim como as petéquias e as equimoses pós-traumatismo (Figura 63.12 B). As áreas mais acometidas são pálpebras, pescoço, axila, região perianal e outras áreas de flexão.



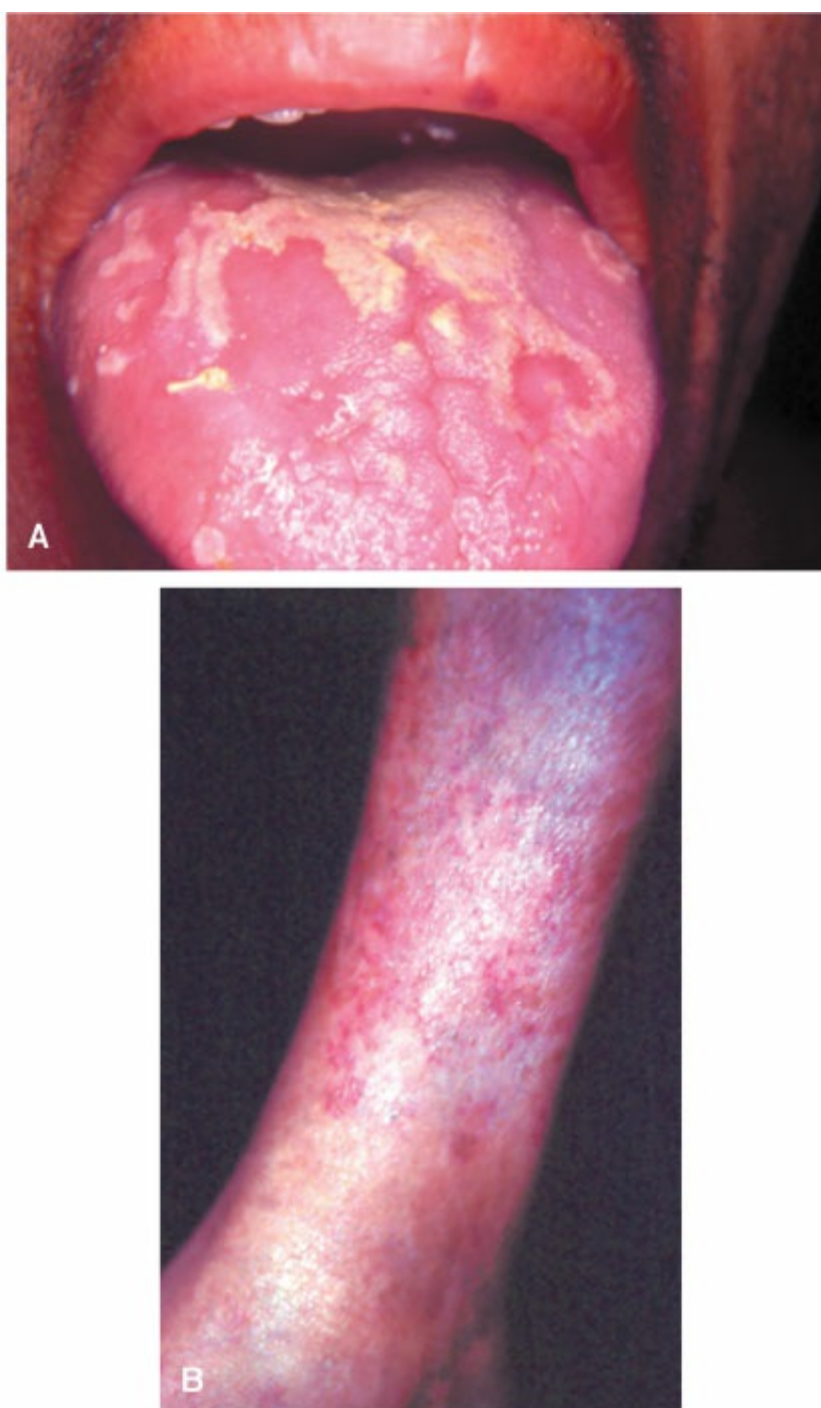


Figura 63.12 Amiloidose sistêmica. A. Macroglossia. B. Lesões purpúricas.

Como mencionado anteriormente, alguns pacientes podem apresentar alopecia e/ou alterações ungueais, com estrias longitudinais e unhas quebradiças. Pode associar-se à síndrome do túnel do carpo. Os órgãos mais comumente atingidos na amiloidose sistêmica, tanto na sua forma primária quanto na secundária, são fígado, rins, coração, baço e suprarrenais.

Na histopatologia observam-se depósitos amorfos eosinofílicos de amiloide, superficialmente na derme papilar, como também no subcutâneo ou ao redor de vasos. Os depósitos ao redor dos vasos causam o extravasamento de sangue e o surgimento de púrpura. O infiltrado inflamatório é discreto. Outras localizações menos comuns para os depósitos amiloides são ao redor das unidades pilossebáceas, ocasionando alopecia, ou no leito ou pregas ungueais, ocasionando distrofia ungueal.

Na ausência de lesões mucocutâneas da amiloidose, pode-se realizar a biópsia da gordura abdominal, da mucosa retal, da medula óssea ou de órgãos acometidos para o diagnóstico.

## ***Amiloidose sistêmica secundária***

Ocorre como complicação de processos inflamatórios e infecciosos crônicos: artrite reumatoide, hanseníase, tuberculose, osteomielite. Menos frequentemente, pode acompanhar vários processos inflamatórios cutâneos crônicos, como psoríase extensa, hidradenite supurativa, acne conglobata, epidermólise bolhosa etc.

Nessa forma, as fibrilas amiloides têm origem em uma proteína sérica do tipo apolipoproteína de alta densidade que existe em pequenas quantidades no soro normal, designada proteína AA. Ela é um reagente de fase aguda, portanto está aumentada em processos inflamatórios crônicos, na gravidez e em idosos. É a mesma proteína que causa o amiloide na febre familiar do Mediterrâneo e na síndrome de Muckle-Wells.

Cabe salientar a existência de várias formas heredofamiliares, com acometimento primordial de alvos diversos, como nervos, coração, rins e córnea. Alguns exemplos são: a *doença dos pezinhos* de Corino de Andrade, autossômica dominante (AD) devido à polineuropatia (Póvoa de Varzim, em Portugal); a forma finlandesa caracterizada por neuropatia cranial e distrofia córnea (que podem ser acompanhadas por *cutis laxa*, blefarocalásio e líquen amiloide); a forma que acompanha a *febre familiar do Mediterrâneo* (AR), caracterizada por episódios febris com peritonite, artrite etc.; e a amiloidose familiar com urticária e surdez (*síndrome de Muckle-Wells*, AD – Capítulo 24).

Na amiloidose sistêmica secundária, excepcionalmente ocorrem lesões cutâneas.

## ***Outras amiloidoses sistêmicas***

Há outras proteínas precursoras de amiloide desencadeantes de algumas doenças no SNC, oculares e cardíacas, como, por exemplo, o material amiloide encontrado no cérebro na doença de Alzheimer e na doença de Creutzfeldt-Jakob.

### **■ Amiloidose cutânea**

## ***Amiloidose localizada primária***

Tem como característica principal, que a difere da forma sistêmica, a deposição de amiloide limitada às papilas dérmicas, apresentando como manifestação clínica importante prurido (totalmente ausente nas demais formas). Nesse caso, as fibrilas amiloides são decorrentes da necrose de queratinócitos, que podem ser visualizados por meio de marcadores de células apoptóticas, como, por exemplo, Bcl-2 (Figura 63.13). A imunofluorescência direta revela diversas imunoglobulinas, que são consequência, e não causa, do processo.

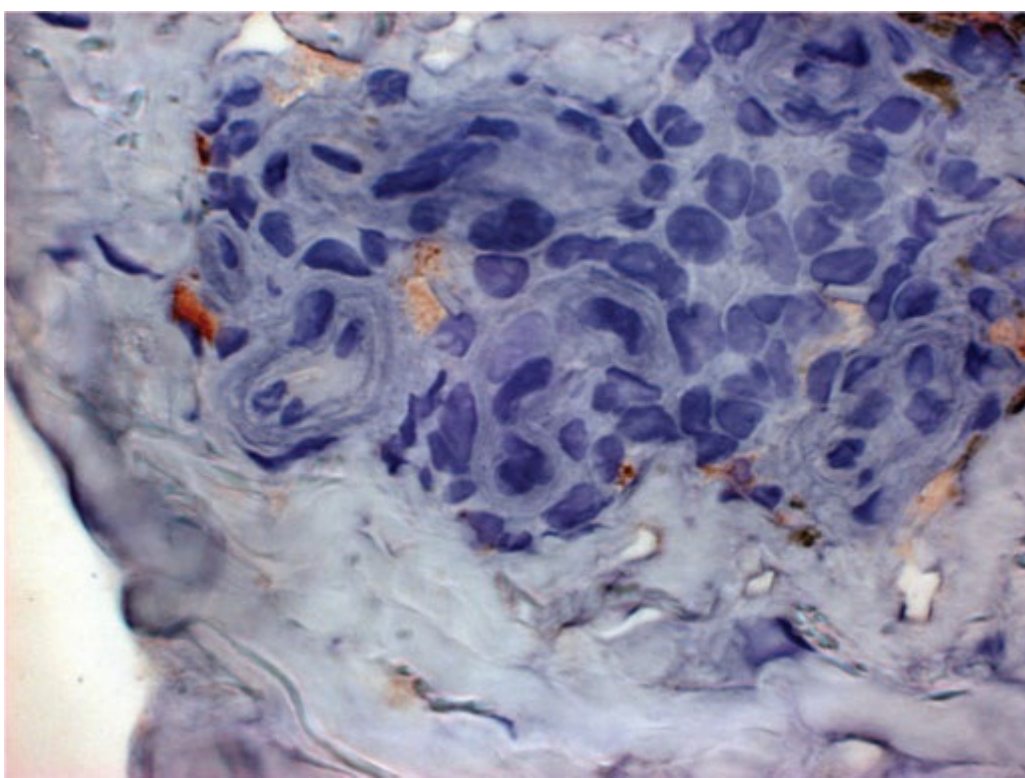


Figura 63.13 Amiloidose. Imuno-histoquímica evidenciando apoptose de queratinócitos marcados pelo Bcl-2. (Cortesia do Dr. Manoel P. de Oliveira Neto.)

Uma das teorias para o desenvolvimento dessa forma de amiloidose cutânea considera como causa dermatoses pruriginosas preexistentes (eczemas, líquen plano, dermatografismo etc.), que ocasionam necrose de queratinócitos com consequente depósito de amiloide no local.

A *amiloidose cutânea genuína* é aquela que realmente interessa ao dermatologista e que, de modo excepcional, pode ser generalizada ou associada a doenças sistêmicas, como a neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

A amiloidose cutânea genuína localizada pode ter diferentes apresentações clínicas.

### Maculosa

Manifesta-se com manchas acastanhadas, circunscritas, reticuladas, localizadas em geral no terço inferior das pernas ou na região interescapular; aspectos discrômico, ictiótico, vitiligoide ou pseudonévico são também observados. Incide principalmente nas populações das Américas do Sul e Central, sendo provavelmente esta a causa do seu maior achado em nosso meio em relação à forma papulosa, considerada a mais comum pela literatura mundial.

### Maculopapulosa

Em geral decorre do aparecimento de pápulas hemisféricas nas lesões maculosas.

### Papulosa

Também conhecida como *líquen amiloide*, é a forma mais comum de amiloidose cutânea genuína e caracteriza-se por pápulas hemisféricas, córneas, às vezes isoladas, outras vezes tipicamente dispostas “em rosário” (forma moniliforme) (Figuras 63.14 e 63.15); localizada com mais frequência nas pernas, sobretudo no terço inferior, podendo também acometer as extremidades

superiores e o tronco. O prurido, na maioria das vezes, é intenso, de modo a provocar também liquenificação secundária. Lesões acrômicas podem aparecer. Regressão espontânea, em geral após décadas, é provável. A amiloidose cutânea primária da concha auricular se apresenta como pequenas pápulas agrupadas na orelha.



Figura 63.14 Líquen amiloide com a típica disposição em rosário.



Figura 63.15 Líquen amiloide. Forma que se caracteriza por pápulas ceratósicas – crostas devido à escoriação. (Cortesia da Dra. Milena Afradique.)

### **Amiloidose nodular**

É rara e caracteriza-se clinicamente por nódulo ou placa, único ou múltiplos, de 1 a 3 cm de diâmetro, localizado, preferencialmente, nas extremidades ou na face (Figura 63.16); aspecto

corimbiforme já foi descrito. A epiderme sobre a lesão permanece atrófica. Na periferia dos depósitos de amiloide encontram-se numerosos plasmócitos que produzem grande quantidade de cadeias leves de imunoglobulina de forma localizada, originando o depósito amiloide patogênico. Portanto, a amiloidose nodular diferencia-se da forma papular ou macular da amiloidose cutânea genuína, pois os depósitos amiloides derivam de cadeias leves. Entretanto, na amiloidose nodular não há evidências de paraproteinemia nem de envolvimento de outros órgãos além da pele.



Figura 63.16 Amiloidose. Forma nodular.

Outra diferença entre essa forma de amiloidose e a forma cutânea localizada é que, na amiloidose nodular, os depósitos amiloides podem localizar-se também na derme reticular e em região subcutânea envolvendo os vasos da junção derme-hipoderme. Amiloidose nodular pode ser tratada por excisão cirúrgica ou ablação com *laser* de CO<sub>2</sub>, porém o índice de recidiva é alto.

Formas raras de amiloidose cutânea localizada incluem a *amiloidose cutis discrômica*, doença congênita em que há hipersensibilidade à radiação UVB e deposição de amiloide na papila dérmica em áreas fotoexpostas, com o surgimento principalmente de máculas hiper e hipopigmentadas.

### ***Amiloidose localizada secundária***

Não tem expressão clínica e ocorre nos epitelomas, tumores, ceratoses, nevos etc. O amiloide é um achado histológico ocasional e tem a mesma origem que a forma anterior.

## ■ Tratamento

Não existe tratamento específico capaz de remover os depósitos de amiloide; contudo, o prurido deve ser controlado com o uso de anti-histamínicos sedativos, e as lesões cutâneas genuínas podem ser tratadas com emolientes e corticoides tópicos de alta potência ou intralesionais. Se houver pápulas ceratósicas, poderão ser associados agentes ceratolíticos como ácido salicílico e retinoides. Fototerapia com UVB ou PUVA é descrita.

Lesões cutâneas de líquen amiloide extensas podem ser tratadas com sucesso pela acitretina (30 mg/dia), e há relatos de excelente resposta à ciclofosfamida, com melhora do prurido e da hiperpigmentação. A talidomida na dose de 100 mg/dia com redução progressiva após a melhora do prurido também foi empregada em um estudo clínico. Tentativas de eliminar o material amiloide têm sido empreendidas pela aplicação de anticorpos anti-amiloide, demonstrada em um estudo experimental em camundongos.

Não há um consenso sobre o que seria o tratamento de escolha do MM. De modo geral, a quimioterapia com esquemas como VAD (vincristina, adriamicina e dexametasona) ou melfalan em associação à prednisona, acompanhada de transplante autólogo de células-tronco, é a abordagem considerada padrão-ouro no tratamento inicial do MM em pacientes jovens. Embora a doença permaneça incurável, novos agentes terapêuticos, tais como a talidomida e seus análogos e o bortezomibe, utilizados isoladamente ou em associação, têm sido responsáveis pelo aumento na sobrevida desses pacientes, verificado ao longo da última década.

O bortezomibe é um inibidor do proteassoma 26 S, aprovado pela FDA como primeira linha de tratamento do MM em 2008. Seu efeito terapêutico está relacionado tanto com a citotoxicidade direta quanto com seus efeitos no microambiente da medula óssea. A inibição do proteassoma leva ao acúmulo do inibidor kappa B (I  $\kappa$ B), inibidor do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). Com a inibição deste, ocorre diminuição da expressão das moléculas de adesão, de fatores inibidores de apoptose e de vários fatores de proliferação, de sobrevida tumoral e angiogênicos. Já estão em estudo os inibidores do proteassoma de segunda geração (carfilzomibe, salinosporamide A), apresentando resultados promissores.

A talidomida foi inicialmente utilizada de maneira empírica no tratamento do MM em virtude de suas propriedades antiangiogênicas. Posteriormente, descobriu-se que, de fato, ela atua como agente imunomodulador, induzindo diretamente a apoptose das células de MM, alterando a adesão delas ao estroma da medula óssea, inibindo a produção de citocinas (interleucina-6, fator de crescimento do endotélio vascular) e reduzindo, assim, o crescimento celular e a migração de células do MM. A talidomida também altera a via de sinalização do TNF- $\alpha$ , estimulando a imunidade do paciente contra o mieloma por meio de células *natural killers*.

Além dessas ações, a talidomida e seus análogos (lenalidomida, já em uso, e pomalidomida, ainda em estudo) reduzem a atividade do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, mediante um mecanismo distinto daquele desencadeado pelo bortezomibe.

## ► **Mucinoses**

*Joana C. Brack e David R. Azulay*

### ■ **Conceito**

As mucinoses são doenças relativamente raras, em que a produção de quantidades aumentadas de mucina é o processo primário. Também pode haver acúmulo secundário a doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso e dermatomiosite.

A seguir serão abordadas as principais formas de mucinose: mixedema generalizado, mixedema pré-tibial, mucinose papulosa e variantes, mucinose acral persistente, mucinose folicular, síndrome REM e mucinose cutânea focal. As duas primeiras, apesar de secundárias a tireoidopatias, serão didaticamente discutidas devido à sua importância clínica.

### ■ **Etiopatogenia**

Mucinas são mucopolissacarídeos ácidos (MPSa) normalmente presentes na derme em pequenas quantidades. São produzidas por fibroblastos e responsáveis pelo volume e pela textura dérmicos, devido à grande capacidade de reter água.

Em algumas doenças, fibroblastos produzem quantidades aumentadas de MPSa (geralmente ácido hialurônico), que, então, acumulam-se na derme. Esse acúmulo pode resultar em muitas doenças, apesar de ser um componente normal do processo cicatricial.

### ■ **Mixedema generalizado ou mucinose cutânea difusa**

Faz parte da clínica do hipotireoidismo. Acredita-se que níveis baixos de T<sub>3</sub> circulante levariam a hiperfunção dos fibroblastos, que acumulariam MPSa na derme.

Há infiltração difusa da pele, que se encontra pálida, seca, intumescida, de aspecto céreo. Outras manifestações de hipotireoidismo estão presentes – hipotermia, constipação intestinal, bradipsiquismo, hipotensão, madarose etc. O quadro é resolvido com o tratamento do hipotireoidismo, em poucos dias.

### ■ **Mixedema pré-tibial**

É uma das manifestações clássicas da doença de Graves (dermopatia), podendo ocorrer em situação de hipo ou, mais frequentemente, hipertireoidismo. Já foi relatado no hipotireoidismo primário.

Consiste em acúmulo cutâneo, pré-tibial, bilateral, assimétrico, de glicosaminoglicanos, formando placas ou nódulos do róseo ao castanho-violáceo. A profundidade e o grau de

infiltração resultam em um aspecto que progride de “casca de laranja” a aspecto verrucoso, o qual lembra a elefantíase *nostra*.

Tem nomenclatura inadequada, segundo alguns autores, já que pode ocorrer em outros locais, como braços, ombros, cabeça, pescoço, regiões de trauma e cicatrizes.

Há dificuldade terapêutica, uma vez que as lesões não regridem com o tratamento da doença de base. Pode haver resposta à injeção intralesional de corticosteroides e imunoglobulina venosa. Corticoterapia sistêmica parece ineficaz.

## ▪ **Mucinose papulosa | Líquen mixedematoso, fibromucinose, escleromixedema**

É doença rara que se expressa histopatologicamente por proliferação de fibroblastos e grande depósito de MPSa na derme reticular. Em sua maioria, os pacientes são adultos, entre 30 e 80 anos.

Caracteriza-se por formação de múltiplas pápulas liquenificadas (Figura 63.17) que coalescem para formar placas generalizadas, causando endurecimento e espessamento cutâneo extenso (Figuras 63.18 e 63.19).



Figura 63.17 Mucinose papulosa.





Figura 63.18 Escleromixedema. (Cortesia da Dra. Maria Isabel Cárdenas.)



Figura 63.19 Escleromixedema.

As principais manifestações clínicas cutâneas incluem: erupção liquenoide generalizada, com discretas pápulas cobrindo todo o corpo, principalmente mãos, antebraços, tronco superior, face e

pescoço; erupções nodulares e placas urticadas; esclerose cutânea sob pápulas confluentes (escleromixedema; síndrome de Arndt-Gottron). O aspecto clínico de numerosas pápulas pequenas de tamanho relativamente uniforme em arranjo linear sobre base eritematosa e espessada é típico.

O acometimento de órgãos internos não é incomum, e, eventualmente, o escleromixedema pode associar-se a plasmocitoma, leucemia, linfoma e mieloma, entre outras doenças. Aproximadamente 90% dos casos apresentam paraproteinemia, sendo descritos como gamopatia monoclonal, e cerca de 10% dos pacientes com escleromixedema evoluem para mieloma múltiplo. O principal diagnóstico diferencial se faz com a esclerodermia. O prognóstico é reservado, apesar do tratamento.

Trata-se de doença crônica que raramente involui de maneira espontânea. Melfalan, apesar de eficaz a curto prazo, mostrou-se extremamente tóxico a longo prazo e provavelmente é o tratamento de escolha, apesar da toxicidade. Outras opções, embora questionáveis, seriam corticosteroides, retinoides e plasmaférese. A infusão de imunoglobulina intravenosa parece promissora. Existe a possibilidade de regressão da doença a longo prazo.

### ▪ **Mucinose papulosa acral persistente**

É considerada por alguns autores subtipo raro de líquen mixedematoso enquadrado no grupo anterior, devido à sua semelhança com a forma discreta de líquen mixedematoso, caracterizando-se por pápulas cor da pele, simétricas, de 2 a 5 mm de diâmetro, localizadas nas mãos e nos punhos, frequentemente em mulheres. Joelhos e cotovelos são acometidos poucas vezes. Raramente há paraproteinemia. Na histologia não encontramos muitos fibroblastos, ao contrário do que ocorre no grupo anterior. É preciso avaliar os hormônios tireoidianos.

### ▪ **Mucinose folicular ou alopecia mucinosa**

De etiologia desconhecida, caracteriza-se histopatologicamente por degeneração mucinosa da bainha externa do folículo e das glândulas sebáceas. Apresenta-se em três variantes clínicas: (1) uma ou poucas lesões, geralmente na cabeça e/ou no pescoço de pacientes jovens, que desaparecem espontaneamente em meses ou em poucos anos; (2) lesões generalizadas, que persistem ou recorrem indefinidamente por anos, mais comuns em indivíduos mais velhos; (3) mucinose associada a linfomas (pequeno percentual dos casos de mucinose folicular), ocorrendo em 15% dos casos de alopecia mucinosa.

As formas agudas caracterizam-se por papuloplacas infiltradas, eritematoescamosas, com folículos proeminentes e ausência de pelos. Face, couro cabeludo, pescoço e ombros são as áreas mais afetadas.

Já as formas crônicas costumam apresentar lesões mais numerosas e difusas, com morfologia mais variável, desde placas até nódulos ulcerados. Às vezes pode sair mucina dos folículos.

Eczema seborreico, pitiríase rósea e *tinea capitis* são os principais diagnósticos diferenciais.

As opções terapêuticas incluem PUVA, corticoterapia tópica ou intralesional, mostarda nitrogenada tópica e radioterapia, entre outras. Como dito anteriormente, pode haver involução espontânea, sobretudo nos casos localizados.

## ■ **Mucinose eritematosa reticulada ou síndrome REM**

Também de origem desconhecida, pode ser exacerbada pela radiação UV. Acomete principalmente mulheres de meia-idade, caracterizando-se por áreas de eritema reticulado na região central do tórax e do dorso. As áreas tornam-se infiltradas e crescem lentamente. À histologia, observa-se infiltrado de mucina na derme reticular superior e derme papilar.

Ocasionalmente pode associar-se a hiper ou hipotireoidismo e lúpus eritematoso discoide, entre outros.

Os antimaláricos são os fármacos de primeira escolha. Corticosteroides tópicos, bem como ciclosporina, parecem ineficazes.

## ■ **Mucinose cutânea focal**

Clinicamente se caracteriza por pápula ou nódulo cor da pele, único, assintomático, na face, no tronco ou nas extremidades. Histologicamente, caracteriza-se por acúmulo de mucina na derme, com número aumentado de fibroblastos. Parece tratar-se de disfunção fibroblástica apenas em uma área localizada. Caso seja necessário tratamento, pode-se tentar excisão cirúrgica, já que a recorrência é incomum. A condição pode sobrepor-se a outras mucinoses.

É também denominada *mixoma* e, quando de localização digital, cisto mixoide. À exceção deste último, que, pela localização, é típico, possibilitando, com a apresentação arredondada, de cerca de 1 cm, o diagnóstico clínico, quando de outras localizações, o diagnóstico é, normalmente, um achado histopatológico. Naquele caso, o tratamento consiste em punctura seguida de expressão, de preferência acompanhada de injeção intralesional de corticoide (Figura 52.3).

## ■ **Mucinoses secundárias ou catabólicas**

A lista de entidades sistêmicas que cursam com mucinose cutânea é grande. Além do mixedema generalizado e do pré-tibial, descritos anteriormente, podem ser citados, dentre outros: LES, dermatomiosite, doença de Degos, granuloma anular, síndrome eosinofilia-mialgia e tumores cutâneos.

## ■ **Escleredema ou escleredema de Buschke**

Trata-se de doença rara, de etiologia desconhecida, em que surgem áreas de induração da pele devido ao espessamento da derme decorrente da deposição de mucina, na porção superior do corpo. O quadro clínico é melhor observado à palpação do que à inspeção.

Em mais de 50% dos casos se inicia por um quadro infeccioso sobretudo das vias respiratórias

superiores (geralmente estreptocócico – tipo 1), ao qual se segue, após dias ou semanas, enrijecimento da pele, que não pode ser pinçada nem apresenta o sinal do cacifo. Essa apresentação é mais frequente em crianças ou adolescentes (mais da metade dos casos) e mulheres de meia-idade, daí a sinonímia escleredema *adultorum* ser imprópria. Geralmente involui em 1 ou 2 anos.

Uma associação relevante é o diabetes insulinoresistente, daí a sinonímia adequada – escleredema *diabeticorum* (tipo 2) (Figura 63.20). Nestes casos, a persistência é a regra. Ocorre mais em homens de meia-idade.



Figura 63.20 Escleredema diabeticorum. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

A associação em especial a gamopatias monoclonais (tipo 3) vem crescendo em incidência e tende a persistir.

No adulto, o quadro começa, em geral, pela face e, progressiva e simetricamente, desce para o pescoço, o tronco e os membros superiores. Na criança, entretanto, o início ocorre, em geral, nos membros superiores, e a pele toma o aspecto céreo em couraça, mas sem eritema e sem limites nítidos; às vezes, a mobilidade articular e a expansão torácica ficam dificultadas. Raramente, entretanto, o início se faz por lesões papulotuberosas isoladas que acabam por confluir, adquirindo o aspecto de lesão difusa. Manifestações sistêmicas podem ocorrer com

comprometimento cardíaco e alterações eletrocardiográficas, bem como com derrame pleural, serosite, disartria, disfagia, miosite, parotidite e alterações oftálmicas, entre outras.

Na histopatologia, observa-se aumento na espessura da derme com separação das fibras colágenas que se encontram avantajadas e separadas por espaços claros decorrentes de acúmulo de material metacromático corado pelo azul de toluidina (mucina). Ocasionalmente a quantidade de mucina é aumentada apenas de maneira discreta; não há aumento de fibroblastos.

O tratamento é sintomático. Corticosteroides parecem não surtir efeito e, evidentemente, são uma contraindicação relativa para os diabéticos. Uma nova modalidade terapêutica que tem se mostrado bastante eficaz é a fototerapia com PUVA e, em especial, UVA-1.

## ► **Mucopolissacaridoses**

*David R. Azulay*

### ■ **Conceito**

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo heterogêneo de doenças geneticamente determinadas que resultam da deficiência de enzimas lisossômicas específicas envolvidas no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG), previamente denominados mucopolissacarídeos ácidos. Como resultado, os GAG não degradados acumulam-se intracelularmente em vários tecidos ou órgãos, ocasionando graves alterações somáticas, inclusive neurológicas.

### ■ **Epidemiologia**

As MPS são herdadas de modo autossômico recessivo, com exceção da MPS II (síndrome de Hunter), de herança recessiva ligada ao X. A incidência de cada uma é relativamente rara, na faixa de 1/40.000 a 1/100.000 nascimentos.

### ■ **Etiopatogenia**

Até o momento, 10 deficiências enzimáticas foram identificadas, e 13 diferentes síndromes clínicas foram reconhecidas. São elas: *síndrome de Hurler* ou *gargulismo*, com 2 variantes (*síndrome de Scheie* e *síndrome de Hurler-Scheie*), *síndrome de Hunter*, com 2 variantes (forma moderada e forma grave), *síndrome de Sanfilippo*, com 4 variantes (subtipos A, B, C, D), *síndrome de Morquio*, com 2 variantes (subtipos A e B), *síndrome de Maroteaux-Lamy* e *síndrome de Sly*.

### ■ **Clínica**

Em sua maioria, os pacientes com MPS apresentam-se normais ao nascimento, desenvolvendo gradualmente características patológicas nos primeiros 2 ou 3 anos de vida. São acometidos, em maior ou menor grau, todos os tecidos; os seguintes aspectos são os mais comuns, nem sempre presentes em todos eles: nanismo, hepatoesplenomegalia, opacificação da córnea, alterações

esqueléticas, retardo mental progressivo e morte prematura por complicações cardiorrespiratórias. As alterações cutâneas são representadas por hirsutismo, pele infiltrada e inelástica e, em alguns casos, nódulos de coloração branco-marfim, localizados normalmente no dorso, podendo ser encontrados nos membros superiores, na região peitoral e na face externa das coxas.

## ▪ Diagnóstico

Em geral, a suspeita se estabelece clinicamente, devendo ser confirmada pelo teste de rastreamento urinário para GAG e pela demonstração da deficiência da enzima específica nos leucócitos, fibroblastos e em outros tecidos. Muitos genes que codificam as enzimas envolvidas nas MPS foram clonados, viabilizando a análise da mutação nos pacientes individuais. O diagnóstico pré-natal é possível por meio da análise enzimática nas vilosidades coriônicas e/ou em cultura de amniócitos.

## ▪ Evolução e prognóstico

As mucopolissacaridoses têm curso crônico, com dano sistêmico progressivo e evolução para o óbito entre o final da primeira e a quarta décadas de vida.

## ▪ Tratamento

É principalmente sintomático, direcionado às principais complicações da doença. Estratégias terapêuticas incluem a terapia de reposição enzimática, mediante transfusões plasmáticas (em média, a cada 3 meses), com melhora clínica considerável em algumas formas de MPS. Tem-se tentado, ainda, a reposição enzimática pelo transplante heterólogo de medula óssea, com resultados favoráveis nos estágios precoces da doença. A terapia genética é um objetivo a ser alcançado. O diagnóstico precoce da doença torna possível oferecer às famílias aconselhamento genético oportuno e evitar novos casos.

Os achados clínicos e bioquímicos diferenciadores das MPS estão resumidos no Quadro 63.3.

Quadro 63.3		Tipos de mucopolissacaridoses (MPS).	
Tipo de MPS	Deficiência enzimática	Glicosaminoglicano afetado	Manifestações clínicas
MPS I H, Hurler	$\alpha$ -L-iduronidase	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Feições grosseiras, opacidade da córnea, visceromegalia, disostose múltipla, doença cardíaca, retardo mental, morte na infância
MPS I S, Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Evolução lenta, inteligência normal, comprometimento brando do esqueleto
MPS IH/S, Hurler/Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Fenótipo intermediário entre IH e IS
MPS II, Hunter (grave)	Iduronato, sulfatase	Sulfato de dermatano	Disostose múltipla, visceromegalia, retardo mental, morte no final da

		Sulfato de heparano	infância
MPS II, Hunter (moderada)	Iduronato, sulfatase	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano	Inteligência normal, baixa estatura, evolução lenta, sobrevive até a idade adulta
MPS III A, Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	Sulfato de heparano	Deterioração neurológica/intelectual rápida, comprometimento visceral e esquelético brando tardio
MPS III B, Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetil-glicosaminidase	Sulfato de heparano	Fenótipo similar à III A
MPS III C, Sanfilippo C	N-acetil-CoA: $\alpha$ -glicosaminida acetiltransferase	Sulfato de heparano	Fenótipo similar à III A
MPS III D, Sanfilippo D	N-acetilglicosamina-6-sulfatase	Sulfato de heparano	Fenótipo similar à III A
MPS IV A, Morquio A	N-acetil-galactosamina-6-sulfatase	Sulfato de queratano	Fenótipo similar à IV A
MPS IV B, Morquio B	$\beta$ -galactosidase	Sulfato de queratano	Fenótipo similar à IV A
MPS VI, Maroteaux-Lamy	Arilsulfatase B	Sulfato de dermatano	Fenótipo semelhante à doença de Hurler, porém com inteligência normal e sobrevive por décadas
MPS VII, Sly	$\beta$ -glicuronidase	Sulfato de dermatano Sulfato de heparano Condroitina-6-sulfato	Retardo mental, disostose múltipla, hepatoesplenomegalia

## ► Lipoidoproteinose, hialinose cutaneomucosa ou doença de Urbach-Wiethe

*David R. Azulay*

### ■ Conceito

É uma genodermatose rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada pelo depósito, na pele, em mucosas e, eventualmente, em outros órgãos, de substância hialina de constituição glicolipoproteica.

### ■ Epidemiologia

Atinge ambos os sexos igualmente, podendo manifestar-se ao nascimento ou surgir precocemente na infância. A maioria dos pacientes afetados apresenta descendência europeia, em particular alemã.

### ■ Etiopatogenia

É decorrente de mutações no gene codificador da proteína da matriz extracelular ECM1, localizado no cromossomo 1q21. Embora a etiopatogenia não seja totalmente conhecida, acredita-se que esteja relacionada com alterações na síntese e no metabolismo do colágeno, o que levaria

ao aumento na produção de colágeno tipos IV e V pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, à diminuição da produção de colágeno tipos I e II e ao aumento na síntese de substância glicoproteica pelos fibroblastos. Estudos de imunofluorescência indireta e de microscopia eletrônica revelaram que o material hialino é composto basicamente de colágeno tipo IV.

## ■ Clínica

A pele apresenta-se com tonalidade levemente amarelada, amarfinada, cérea, em áreas preferenciais, como face, pescoço e mãos (Figura 63.21). Caracteristicamente, ocorrem pequenas pápulas translúcidas, dispostas de modo simétrico, em fileira, nas bordas das pálpebras; nos joelhos e cotovelos, as placas tornam-se discretamente verrucosas; bolhas e pústulas aparecem e produzem pequenas cicatrizes varioliformes.



Figura 63.21 Lipidoproteínose. A paciente apresenta pele de cor cérea e com numerosas cicatrizes. (Cortesia da Dra. Vivian Vianna.)

As mucosas orofaringolaríngica, conjuntival (Figura 63.22), retal e vulvar ficam comprometidas por áreas de infiltrações e, até mesmo, nódulos, que provocam disfonia (é o primeiro sintoma, já ao nascimento, com choro e, posteriormente, voz peculiar), dificuldade de respiração (às vezes levando à traqueostomia) e disfagia. Em cerca de 50% dos pacientes, ocorrem calcificações cerebrais, de maneira característica nos lobos temporais, com epilepsia em



alguns casos.

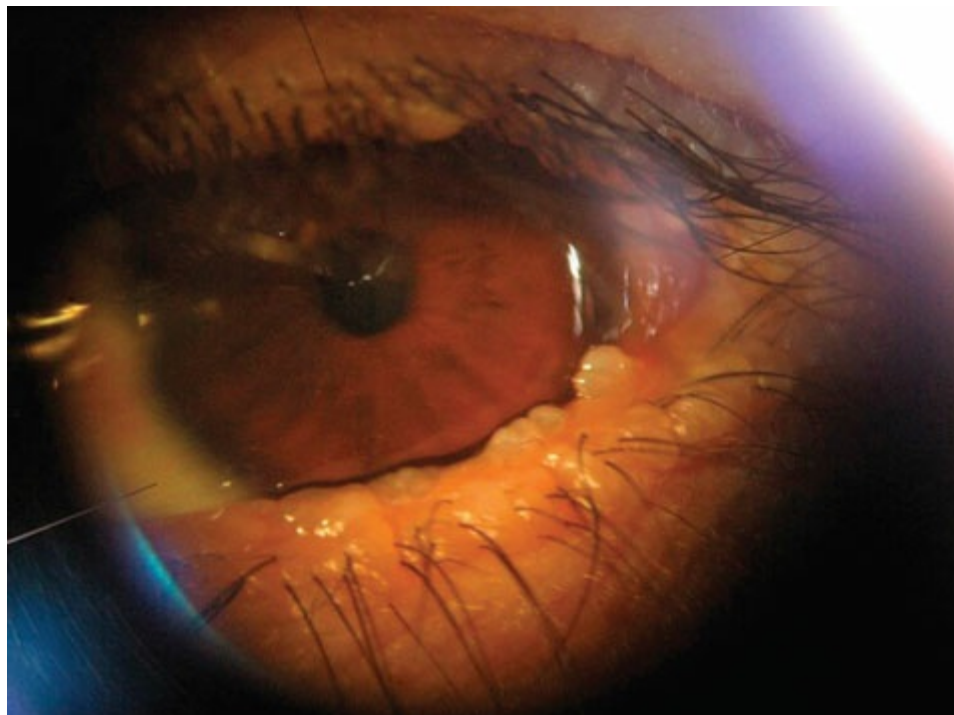


Figura 63.22 Lipidoproteínose. Blefarose moniliforme: exame com lâmpada de fenda. (Cortesia do Dr. Jefferson da Cruz Dresch.)

Rins, pulmões, intestinos, gânglios e músculos podem estar comprometidos. Alopecia (cílios e couro cabeludo), perda precoce dos dentes e obstrução salivar e nasolacrimal são prováveis. Nenhum exame laboratorial mostra-se tipicamente alterado na doença; no entanto, em alguns pacientes, ocorrem anormalidades no metabolismo da glicose.

### ▪ **Histopatologia**

É muito característica: degeneração hialina, com extensos depósitos de material PAS-positivo em torno de vasos e apêndices cutâneos, e figuras em candelabros constituídas por faixas hialinas em direção perpendicular à epiderme. À microscopia eletrônica pode ser observado na derme considerável adelgaçamento da lâmina basal e significativa redução do número e do tamanho das fibras colágenas.

### ▪ **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial mais importante é com a protoporfíria eritropoiética, distinguindo-se desta por não apresentar fotossensibilidade, ter níveis sanguíneos normais de protoporfirina e lesões de mucosa. Xantomatoses e amiloidose também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

### ▪ **Tratamento**

Exceto pelo risco de obstrução respiratória, o prognóstico em geral é bom. Não há tratamento efetivo, sendo úteis as remoções cirúrgicas de nódulos (laringe) e a dermabrasão. O etretinato já

foi utilizado como alternativa terapêutica para as lesões cutâneas, com resultados insatisfatórios.

## ▶ **Aminoacidúrias**

*David R. Azulay*

São doenças metabólicas caracterizadas por defeito genético da eliminação de aminoácidos pela urina. Algumas têm interesse dermatológico, e serão apresentadas a seguir.

### ▪ **Fenilcetonúria ou oligofrenia fenilpirúvica**

Genodermatose autossômica recessiva, em virtude da inatividade de uma enzima hepática – fenilalanina-hidrolase –, com conseqüente aumento da fenilalanina no sangue e na urina; chama a atenção um odor de “rato” devido a produtos de decomposição, como o ácido fenilacético e o fenilacetaldeído, eliminados pelo suor e pela urina.

A sintomatologia restringe-se à pele e ao sistema nervoso. O indivíduo apresenta pele clara, olhos azuis e cabelos claros. Podem ocorrer eczema seborreico e lesões papuloeritematosas nos antebraços. As alterações no sistema nervoso podem ser: oligofrenia, alterações do eletroencefalograma, epilepsia, hipertonicidade muscular, tremores, microcefalia e inabilidade de falar.

O diagnóstico é obtido, facilmente, pela adição de algumas gotas de cloreto férrico a 10% à urina, o que produz coloração azul-esverdeada. A terapêutica só será útil se iniciada nos primeiros dias de vida, e consiste em dieta com nível baixo de fenilalanina.

### ▪ **Alcaptonúria ou ocronose endógena**

Genodermatose autossômica recessiva decorrente da deficiência de uma enzima – a oxidase do ácido homogentísico –, o que provoca o acúmulo desse ácido na urina e nos tecidos, onde é polimerizado, conferindo-lhes coloração castanho-escura; essa coloração localiza-se preferentemente nas cartilagens (orelhas, laringe, traqueia), esclerótica, córnea e conjuntiva, nas regiões genital e axilar, nos tendões, no endocárdio, nas válvulas cardíacas e nas placas arterioescleróticas; a artrite, que aparece tardiamente, completa o quadro, e a cardiopatia ocorre eventualmente.

O diagnóstico é dado pela cor escura da urina, quando alcalina, o que se consegue pela adição de um pouco de alcalinizante, ou pela fermentação natural da urina. O tratamento com elevadas doses de vitamina C evita o depósito do pigmento; a dieta pobre em tirosina e fenilalanina também é indicada.

### ▪ **Ocronose exógena**

Certas substâncias como fenol, resorcina e mepacrina são capazes de causar ocronose por inibição da enzima ácido homogentísico oxidase.

A utilização de cremes com hidroquinona em altas concentrações ( $\geq 5\%$ ), ou mesmo em baixas concentrações, mas por tempo prolongado, também pode desencadeá-la (Figura 63.23). Atualmente, com tal utilização amplamente difundida e continuada, espera-se aumento significativo na incidência desta doença, assim como ocorre em determinados países africanos.

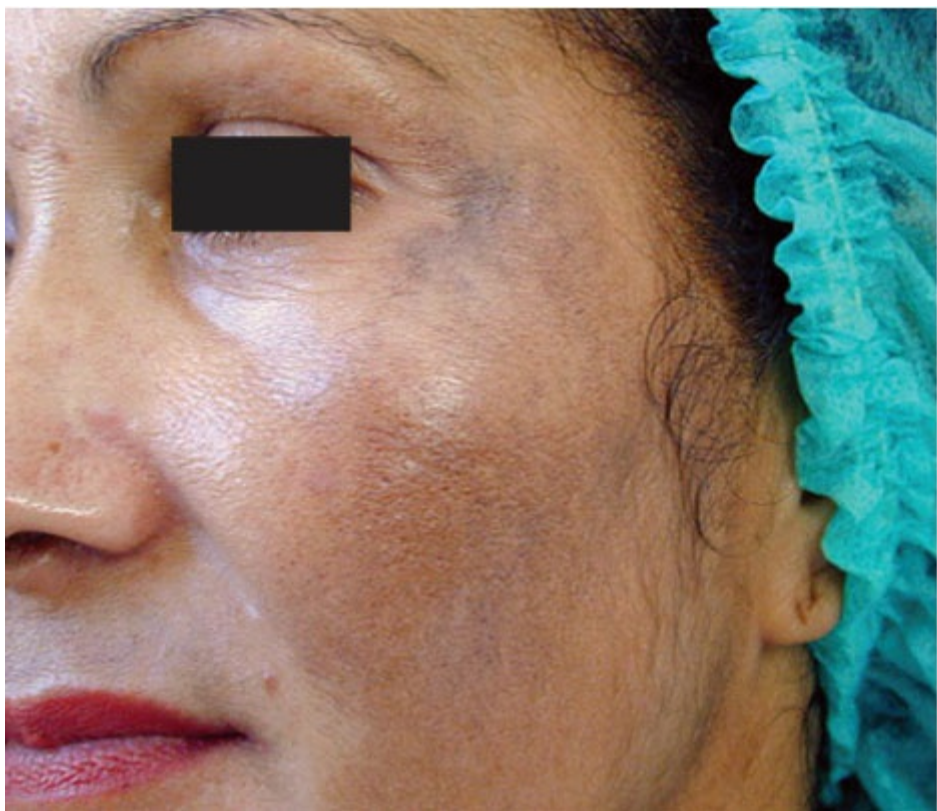


Figura 63.23 Ocronose exógena por hidroquinona. (Cortesia da Dra. Rosa Rabello.)

A histopatologia, muito característica, confirma o diagnóstico. Nesta se observa incontinência pigmentar, elastose solar e fibras amarelo-acastanhadas (ocre), em forma de banana, na derme papilar com eventual degeneração do colágeno (Figura 63.24). É a cor ocre do pigmento dérmico que dá o nome à doença.

A dermatoscopia tem achados peculiares que possibilitam dispensar biopsia confirmatória. São eles: áreas amorfas azul-acinzentadas que obliteram as estruturas foliculares; múltiplos glóbulos marrom-escuros; estruturas globular-símiles com glóbulos marrom-acinzentados; finos arcos e estruturas anulares ao redor dos folículos.

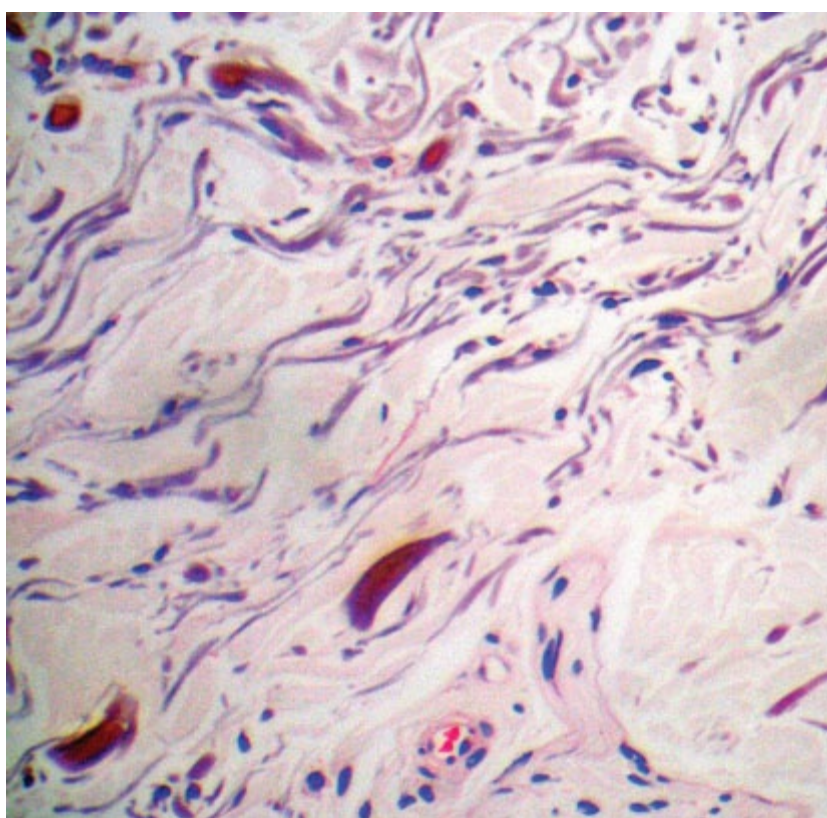


Figura 63.24 Ocronose exógena por hidroquinona. A patologia mostra as típicas estruturas ocreas em forma de banana. (Cortesia do Dr. Raúl Charlín.)

## ▪ Homocistinúria

Genodermatose autossômica recessiva decorrente da deficiência da enzima cistationina  $\beta$ -sintetase; os cabelos são finos, secos, friáveis e alourados; a pele é clara; livedo reticular ocorre no tronco e nas extremidades; a osteoporose e a trombose cerebral são frequentes. O tratamento consiste em dieta com nível baixo de metionina.

## ▪ Acidúria argininossuccínica

Decorre da deficiência da enzima argininossuccinase, o que leva a deficiência mental e alterações eletroencefalográficas; os cabelos têm o aspecto da tricorrexe nodosa, as unhas são brilhantes e a pele apresenta áreas de xerodermia.

## ▶ Calcínose cutânea

*Luna Azulay-Abulafia e David R. Azulay*

### ▪ Conceito

Calcificação corresponde ao depósito de sais de cálcio insolúveis; quando isso ocorre na pele, é conhecido como calcínose cutânea. Esta se caracteriza por nódulos de tamanhos variados. Às vezes são pequenos, com alguns milímetros de diâmetro, detectados somente pela radiografia; outras vezes apresentam-se com alguns centímetros de diâmetro e, até mesmo, muito grandes, podendo chegar ao tamanho de uma laranja (forma tumoral). São pétreos e, em geral, móveis, mas

podem estar aderidos às estruturas subjacentes.

A calcinose cutânea pode ser dividida em quatro formas (Quadro 63.4), abordadas a seguir.

Quadro 63.4		Formas de calcinose cutânea.	
Distrófica	Metastática	Idiopática	Iatrogênica
Doenças do colágeno	Insuficiência renal crônica	Calcificação	Infusões
Paniculites	Calcifilaxia	escrotal idiopática	intravenosas de
Pseudoxantoma elástico	Hipervitaminose D	Calcinose tumoral	cálcio
Síndrome de Ehlers-Danlos	Sarcoidose	Calcinose	Uso continuado de
Síndrome de Werner	Carcinoma metastático, linfomas, leucemias,	universal	solventes
Síndrome de Rothmund-Thompson	mieloma múltiplo, doença de Paget	Calcinose	
Elastose cálcica perfurante		circunscrita	
Porfiria cutânea tarda			
Neoplasias cutâneas			
Infeciosa (cistos de parasitas)			
Inflamatória (acne, veias varicosas, granulomas, cicatrizes cirúrgicas)			
Traumática			

## ■ Calcificação distrófica

Os depósitos de sais de cálcio ocorrem em tecido conjuntivo ou adiposo alterado. A calcificação aparece anos após o dano tecidual. Dermatomiosite (principalmente a forma juvenil) e esclerodermia cutânea limitada (síndrome CREST) são exemplos clássicos e com boa resposta ao tratamento com diltiazem (bloqueador dos canais de cálcio) por longo período de tempo. Nesses casos, não há alteração no metabolismo do cálcio (Figura 62.21).

## ■ Calcificação metastática

Os depósitos de sais de cálcio ocorrem em pele normal, tecido subcutâneo, músculos e órgãos internos (Figuras 63.25 e 63.26). É causada por aumento nas concentrações séricas de cálcio e fósforo. A principal condição metabólica associada à calcificação metastática é a insuficiência renal crônica. Nesse caso, há aumento nas concentrações de fósforo e hiperparatireoidismo secundário, resultando em elevação no produto cálcio 3 fósforo e nos depósitos de fosfato de cálcio nos tecidos.



Figura 63.25 Calcínose metastática.



Figura 63.26 Calcínose da bolsa escrotal. (Cortesia da Dra. Yamileht Ararat.)

*Calcifilaxia* é a complicação mais grave e decorre da calcificação progressiva da camada média das artérias de pequeno e médio calibres da derme e do tecido subcutâneo, com hiperplasia da íntima (Figura 63.27). É rara, ocorre em cerca de 4% dos pacientes com doença renal crônica avançada ou transplantados, e excepcionalmente em não urêmicos (artrite reumatoide, LES, mielofibrose, hiperparatireoidismo primário, adenoma de paratireoide, algumas neoplasias e medicamentos). Há obstrução ao fluxo sanguíneo, isquemia e necrose cutânea, mais frequente em extremidades, principalmente inferiores.



Figura 63.27 Calcifilaxia.

Quando as lesões são extensas, a mortalidade pode chegar a 80% dos casos, sobretudo por sepse. O tratamento inicialmente é de suporte, desbridamento das lesões necróticas e cuidados para evitar infecções. Em alguns casos, podem ser indicados quelantes de fósforo e paratireoidectomia total.

### ■ **Calcificação idiopática**

*Calcinose escrotal idiopática* é a forma mais comum de calcinose cutânea idiopática. Geralmente, apresenta-se como pápulas amareladas, arredondadas, endurecidas, múltiplas, simétricas e assintomáticas. Calcinose cutânea idiopática milia-símile, associada ou não a siringomas, é uma entidade rara (Figura 63.28). Dos 19 casos descritos até hoje, dois terços estão associados à síndrome de Down.



Figura 63.28 Calcinose cutânea idiopática milia-símile.

*Calcinose tumoral* é uma doença de causa desconhecida, em que os depósitos de cálcio adquirem o formato de grandes massas tumorais envolvendo principalmente as grandes



articulações. O tratamento de maior relevância dessas formas de calcinose é a excisão cirúrgica das lesões.

## ■ **Calcificação iatrogênica**

Infusões venosas de cloreto de cálcio, nadroparina cálcica e gluconato de cálcio podem provocar a formação de nódulos calcificados pelo extravasamento da solução associado ao trauma tecidual local. O uso continuado de solventes ricos em sais de cálcio pode produzir calcinose mediante a absorção percutânea.

## ▶ **Ossificação cutânea**

*Felipe Aguinaga*

Os quadros de ossificação cutânea são raros e caracterizam-se pela formação de osso maduro na pele. São classificados em primários, quando não há previamente doença sistêmica ou localizada, ou secundários, quando precedidos por lesão inflamatória ou neoplásica.

A ossificação cutânea primária ocorre em síndromes genéticas raras, cada uma com características fenotípicas próprias, podendo ser limitada ou progressiva. São elas: fibrodisplasia ossificante progressiva, heteroplasia óssea progressiva, osteodistrofia hereditária de Albright e osteoma *cutis* em placa. A fibrodisplasia ossificante progressiva está associada a mutações no gene *ACVR1*, enquanto as demais síndromes estão relacionadas com mutações no gene *GNAS*.

As causas secundárias, ou metaplásicas, constituem 80% dos casos e aparecem como consequência de doenças inflamatórias ou neoplásicas prévias. À semelhança da calcificação cutânea, podem ocorrer em colagenoses, como a dermatomiosite e a esclerodermia, em paniculites e em tumores, como o carcinoma basocelular e o pilomatricoma.

O *osteoma cutis miliar* tem classificação controversa. Apesar de ser classicamente descrito como forma de ossificação primária, está associado em 50% dos casos à história prévia de acne, o que o enquadraria nas duas categorias. Caracteriza-se pelo surgimento de pequenas pápulas e nódulos, normocrômicos, semelhantes à milia, endurecidos à palpação, que acometem principalmente a face (Figura 63.29).



Figura 63.29 Osteoma cutis miliar.

Pacientes que fizeram uso de tetraciclina ou minociclina podem apresentar lesões com tom azulado. Os melhores resultados terapêuticos são obtidos com as técnicas cirúrgicas, como a excisão simples com agulha e a curetagem. Também está relatado o uso de creme com ácido retinoico a 0,1%.

## ► Gota

*Beatriz Reis e David R. Azulay*

### ■ Conceito

Artrite inflamatória consequente à alteração do metabolismo das purinas que aumenta os níveis de ácido úrico no sangue e os depósitos de urato monossódico no líquido sinovial, em vários tecidos e em alguns órgãos. É essencialmente uma doença de homens adultos. Sua incidência aumenta com o grau e a duração da hiperuricemia, com a idade, obesidade, hipertensão e ingestão de álcool.

### ■ Etiopatogenia

Sua etiologia é principalmente multifatorial, resultando em aumentos na produção e redução na excreção de ácido úrico.

As formas primárias ocorrem por distúrbios genéticos e defeitos metabólicos hereditários específicos, como a deficiência de enzimas necessárias ao metabolismo das purinas.

As formas secundárias ocorrem por diminuição na excreção de ácido úrico, principalmente por uso abusivo de diuréticos e diminuição na função renal. O aumento na produção de ácido úrico

secundário a maior *turnover* celular do ácido nucleico ocorre na policitemia *vera*, no mieloma múltiplo, nos linfomas e em pacientes com leucemia em tratamento quimioterápico.

## ■ Clínica

Há duas formas clínicas: a forma de *artrite inflamatória aguda*, caracterizada por ataque súbito de dor articular lancinante, que afeta principalmente membros inferiores e, pelo menos na metade dos casos, acomete a articulação metatarsfalangiana do hálux (podagra); perdura por poucos dias e desaparece espontaneamente; e a *forma crônica*, que se segue a ataques recorrentes e resulta na deposição de cristais (tofós gotosos) dentro e ao redor das articulações.

Caracteriza-se por nódulos amarelados nas pontas digitais, regiões palmares e plantares, por aumento assimétrico das articulações (Figuras 63.30 e 63.31) e aumento fusiforme ou nodular do tendão de Aquiles. Um local clássico, porém relativamente raro, para os tofos é a hélice das orelhas.



Figura 63.30 Gota com os típicos tofos. (Arquivo Serviço de Dermatologia/Curso de Pós-Graduação, UFRJ.)



Figura 63.31 Gota com tofos na face palmar dos quirodáctilos. (Cortesia do Dr. André R. Adriano.)

A *paniculite gotosa* é uma seqüela dermatológica rara da gota, em que os cristais de urato são depositados no tecido subcutâneo, resultando em nódulos que podem ulcerar. A nefropatia gotosa pode levar à sintomatologia de litíase renal, nefrite intersticial e, até mesmo, nefrosclerose.

### **Síndrome de Lesch-Nyhan**

Condição genética, ligada ao cromossomo X, de herança recessiva, também conhecida como *gota juvenil*. Ocorre por grave deficiência da enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferase (HGPRT). É caracterizada por hiperuricemia acompanhada de retardo mental progressivo, fenômenos neurológicos (atetose, tetraplegia espástica, oligofrenia) e automutilação (principalmente dos lábios).

### **▪ Tratamento**

O tratamento da forma aguda consiste no repouso da articulação acometida e no uso regular de anti-inflamatórios não esteroides (indometacina). Os salicilatos (ácido acetilsalicílico) não devem ser usados por causa de seus efeitos sobre a excreção de urato. A colchicina oral é uma terapia eficaz, porém tem baixo índice terapêutico, e o alívio da dor costuma coincidir com a toxicidade gastrointestinal.

Na fase crônica, o alopurinol é o fármaco de escolha por reduzir a produção de urato, inibindo a xantina oxidase. Medicamentos uricosúricos (probenecida e sulfimpirazona) podem ser úteis, exceto nos casos em que há insuficiência renal. Apesar de a maior parte do ácido úrico derivar do metabolismo endógeno das purinas, alimentos ricos em purinas contribuem para o *pool* total de ácido úrico. Desse modo, os pacientes devem diminuir o consumo de carnes, frutos do mar,

álcool, e controlar o peso.

## ► Bibliografia

### Distúrbios nutricionais

- Hegyí J, Schwartz RA, Hegyí V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. *Int J Dermatol*. 2004 Jan;43(1):1-5.
- Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Dec;41(6):895-906.
- Lakshmi AV. Riboflavin metabolism: relevance to human nutrition. *Indian J Med Res*. 1998 Nov;108:182-90.
- Nakjang Y, Yuttanavivat T. Phrynoderma: a review of 105 cases. *J Dermatol*. 1988 Dec;15(6):531-4.
- Pitche PT. Pellagra. *Sante*. 2005 Jul-Sep;15(3):205-8.
- Ryan AS, Goldsmith LA. Nutrition and the skin. *Clin Dermatol*. 1996 Jul-Aug;14(4):389-406.

### Dislipidoses

- Churchill DR, Pym AS, Babiker AG, Back DJ, Weber JN. Hyperlipidaemia following treatment with protease inhibitors in patients with HIV-1 infection. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Nov;46(5):518-9.
- Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Apr;40(4):507-35.
- Santos RD, Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Nov;77 Suppl 3:1-48.

### Porfirias

- Bernardes Filho F, Santos MV, Carvalho FN *et al*. HAART: a risk factor for development of porphyria cutanea tarda? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Dec;45(6):764-7.
- Bickers DR, Frank J. The Porphyrias. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al*. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6 ed. New York: McGraw-Hill, 2003.
- Chuang TY, Brashear R, Lewis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jul;41(1):31-6.
- Dolan CK, Hall MA, Blazes DL, Norwood CW. Pseudoporphyria as a result of voriconazole use: a case report. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):768-71.
- Friedman SJ, Doyle JA. Sclerodermoid changes of porphyria cutanea tarda: possible relationship to urinary uroporphyrin levels. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Jul;13(1):70-4.
- Guiotoku MM, Miot HA, Pereira FP, Marques MEA. Pseudoporfiria induzida pela diálise tratada com N-acetilcisteína oral. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar-Abr;86(2):383-5.
- Mansourati FF, Stone VE, Mayer KH. Porphyria cutanea tarda and HIV/AIDS: a review of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J STD AIDS*. 1999 Jan;10(1):51-6.
- Martín Ezquerra G, Sola Casas M, Herrera Acosta E, Umbert Millet P. Pseudoporphyria secondary to acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jul;53(1):169-71.
- Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med*. 1993 Sep 13;153(17):2004-8.
- Odom RB *et al*. Error in metabolism. In: Odom RB, James HD, Berger TG. *Andrews' diseases of the skin*. 9<sup>th</sup> ed.

Philadelphia: WB Saunders, 2000.

Thomas C, Ged C, Nordmann Y *et al.* Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 1996 Sep;129(3):453-6.

## **Amiloidoses**

An Q, Lin J, Zheng S, Hong Y, Zhang L, Guan X, Xu XG, Chen HD, Gao XH. Dramatic improvement of primary cutaneous amyloidosis with thalidomide. *Eur J Dermatol.* 2011 Feb;21(2):270-1.

Behr FD, Levine N, Bangert J. Lichen amyloidosis associated with atopic dermatitis: clinical resolution with cyclosporine. *Arch Dermatol.* 2001 May;137(5):553-5.

Botelho MG and Lupi O. Protein folding and cutaneous diseases. *Int J Dermatol.* 2008 Dec;47(12):1225-33.

Cannon JD, Pullen RL, Rushing JD. Managing the patient with amyloidosis. *Dermatol Nurs.* 2004 Mar;16(3):225-30, 234-35.

Carlos Diaz-Cascajo, MDa, Wolf-Bernhard Schill, MD. PhDb, Lichen amyloidosis: a consequence of scratching. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Dec; 37(6):923-8.

Chang YT, Wong CK, Chow KC, Tsai CH. Apoptosis in primary cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol.* 1999 Feb;140(2):210-5.

Clos AL, Lasagna-Reeves CA, Wagner R, Kelly B, Jackson GR, Kaye R. Therapeutic removal of amyloid deposits in cutaneous amyloidosis by localised intra-lesional injections of anti-amyloid antibodies. *Exp Dermatol.* 2010 Oct;19(10):904-11.

Das J, Gogoi RK. Treatment of primary localised cutaneous amyloidosis with cyclophosphamide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003 Feb;69(2):163-4.

Garg T, Chander R, Jabeen M, Barara M, Mittal K, Jain M, Puri V. Amyloidosis cutis dyschromica: a rare pigmentary disorder. *J Cutan Pathol.* 2011 Oct; 38(10):823-6.

Gonçalves SVCB, Valente NYS, Passaro EMC, Paiva DLM *et al.* Amiloidose nodular com lesão corimbiforme. *An Bras Dermatol.* 2012 Set-Out;87(5):757-80.

Hernandez-Nunez A, Dauden E, Moreno de Vega MJ, Fraga J, Aragues M, Garcia-Diez A. Widespread biphasic amyloidosis: response to acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2001 May;26(3):256-9.

Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D *et al.* Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):1046-52.

Holmes Jr RO, Baethge BA, Edison JD, Talavera F, Brent LH, Mechaber AJ. Definition of Amyloidosis. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/335414-overview>.

Hungria VTM. Tratamento do mieloma múltiplo recidivado. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007 Jan;29(1):48-53

Jakubikova J, Adamia S, Kost-Alimova M *et al.* Lenalidomide targets clonogenic side population in multiple myeloma: pathophysiologic and clinical implications. *Blood.* 2011 Apr 28;117(17):4409-19.

Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood.* 2011 May 26;117(21):5573-81.

Madarasingha NP, Satgurunathan K, De Silva MV. A rare type of primary cutaneous amyloidosis: amyloidosis cutis dyschromica. *Int J Dermatol.* 2010 Dec;49(12):1416-8.

Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP *et al.* Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol.* 2011 May

- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V *et al.* Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*. 2002 Jun 15;99(12):4525-30.
- Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T *et al.* Bortezomib plus dexamethasone *versus* reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5752-8.
- Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):3205-11.
- Reider N, Sepp N, Fritsch P. Remission of lichen amyloidosis after treatment with acitretin. *Dermatology*. 1997;194(3):309-11.
- Richardson PG, Weller E, Lonial S *et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):679-86.
- Silverstein SR. Primary, systemic amyloidosis and the dermatologist: where classic skin lesions may provide the clue for early diagnosis. *Dermatol Online J*. 2005 Mar 1;11(1):5.
- Steciuk A, Dompmartin A, Troussard X, Verneuil L, Macro M, Comoz F, Leroy D. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int J Dermatol*. 2002 Feb;41:127-32.
- Sullivan TP, King LE Jr, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):993-9.
- Truhan AP, Garden JM, Roenigk HH Jr. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis: immunohistochemical evaluation and treatment with the carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Jun;14(6):1058-62.
- Wenson SF, Jessup CJ, Johnson MM, Cohen LM, Mahmoodi M. Primary cutaneous amyloidosis of the external ear: a clinicopathological and immunohistochemical study of 17 cases. *J Cutan Pathol*. 2012 Feb;39(2):263-9.
- Yamamoto T, Nishioka K. Alteration of the expression of Bcl-2, Bcl-x, Bax, Fas, and Fas ligand in the involved skin of psoriasis vulgaris following topical anthralin therapy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003 Jan-Feb;16(1):50-8.

## Mucinoses

- Dirneem AM, Dicken CH. Scleromyxoedema. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Sep;3:37-43.
- Eberlein-König B, Vogel M, Katzer K *et al.* Successful UVA-1 phototherapy in a patient with scleredema adultorum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Mar;19(2):203-4.
- Hager CM, Sobhi HA, Hunzelmann N *et al.* Bath-PUVA therapy in three patients with scleredema adultorum. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 1):240-2.
- Harris JE, Purcell SM, Griffin TD. Acral persistent papular mucinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):982-8.
- Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP, Karampekios S, Panayiotidis J, Tosca AD. Scleredema adultorum of Buschke presenting as periorbital edema: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2 Suppl 1):41-4.
- Janiga JJ, Ward DH, Lim HW. UVA-1 as a treatment for scleredema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004 Aug;20(4):210-1.
- Muscardin LM, Capitanio B, Concetta Fargnoli M, Maini A. Acneiform follicular mucinosis of the head and neck regions. *Eur J Dermatol*. 2003 Feb;13(2):99-202.

Neto PBT, Sales AO, Silva ACO, Nunes JC. Escleromixedema: um caso tratado com prednisona oral. *An Bras Dermatol.* 2006 Jan-Fev;81(1):55-8.

Nishiura S, Mihara M, Shimao S, Ogawa H, Kawamura Y. Cutaneous focal mucinosis. *Br J Dermatol.* 1989 Oct;121(4):511-5.

Righi A, Schiavon F, Jablonska S *et al.* Intravenous imunoglobulins control scleromyxoedema. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jan;61(1):59-61.

Rongioletti F, Rebora A. The new cutaneous mucinosis: a review with an up-to-date classification of cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Feb;24(2 Pt 1):265-70.

## **Mucopolissacaridoses**

Black MM, Gawkrödger DJ, Seymour CA. Metabolic and nutritional disorders. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA. *Rook textbook of dermatology.* 6 ed. Oxford: Blackwell Science, 1998.

Bosch A, Heard JM. Gene therapy for mucopolysaccharidosis. *Int Rev Neurobiol.* 2003;55:271-96.

Hopwood JJ. Prenatal diagnosis of Sanfilippo syndrome. *Prenat Diag.* 2005 Feb;25(2):48-50.

Jones KL. Storage disorders. In: *Smith's recognizable patterns of human malformation.* 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.

Leistner S, Giugliani R. A useful routine for biochemical detection and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Genet Mol Biol.* 1998;21(1):163-7.

Mabe P. Las mucopolissacaridosis. *Rev Chil Nut.* 2004 Jan;31(1):8-16.

Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type 1. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Mar;94(447):58-60.

## **Lipoidoproteinose, hialinose cutaneomucosa ou doença de Urbach-Wiethe**

Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D *et al.* Lipoid proteinosis: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006 Jun;26(3):162-7.

Gruber F, Manestar D, Stasic A, Grgurevic Z. Treatment of lipoid proteinosis with etretinate. *Acta Derm Venereol.* 1996 Mar;76(2):154-5.

Holme SA, Lenane P, Krafchik BR. What syndrome is this? Urbach-Wiethe syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2005 Mar;22(3):266-7.

Konstantinov K, Kabakchiev P, Karchev T, Kobayasi T, Ullman S. Lipoid proteinosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Aug;27(2 Pt 2):293-7.

Lapierg CM. Lipoid proteinosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al.* *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6 ed. New York: McGraw-Hill, 2003.

Muda AO, Paradisi M, Angelo C *et al.* Lipoid proteinosis: clinical, histologic and ultrastructural investigations. *Cutis.* 1995 Oct;56(4):220-4.

Ringpfeil F. Selected disorders of connective tissue: pseudoxanthoma elasticum, cutis laxa and lipoid proteinosis. *Clin Dermatol.* 2005 Jan;23(1):41-6.

Sampaio RF, Goldszajn KO, Grynspan RL, Azulay DR. Lipoidoproteinose: relato de dois casos e revisão da literatura. *Rev Bras Med.* 2011 Jan;88:27-9.

## **Aminoacidúrias**

Charlín R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hydroquinone-induced



exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol*. 2008 Jan;47(1):19-23.

Fischer AA. Exogenous ochronosis from hydroquinone bleaching cream. *Cutis*. 1998 Jan;62(1):11-2.

Levin CY, Maibach H. Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2001 Apr;2(4):213-7.

Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ. Diagnostic utility of dermoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol*. 2013 Apr;52(4):413-7.

## **Calcinose cutânea**

Becuwe C, Roth B, Villedieu MH *et al*. Millia-like idiopathic calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol*. 2004 Apr;21(4):483-5.

Briggs PL, Brennack J. Calcifilaxia. Relato de um caso com ênfase no diagnóstico histopatológico. *An Bras Dermatol*. 1996 Jan-Fev;71(1):15-6.

Mehregan AM. Calcinosis cutis: a review of the clinical forms and report of 75 cases. *Seminars in Dermatology*. 1984 Jan;3:53-61.

Nichols B, Saadat P, Vadmal MS. Fatal systemic nonuremic calciphylaxis in a patient with primary autoimmune myelofibrosis. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7):870-4.

Oh DH, Eulau D, Tokugawa DA, McGuire JS, Kohler S. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jun;40(6 Pt 1):979-87.

Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA *et al*. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1646-54.

Sodré CT, Azulay DR, Carneiro S, Azulay RD. Calcinose da bolsa escrotal. *Med Cut ILA*. 1986;14:275-80.

Sornas SD, Padilha MHVQ, Machado TAR *et al*. Calcinose cutânea: relato de um caso. *An Bras Dermatol*. 2002 Jul-Ago;77(4):459-63.

## **Ossificação cutânea**

Barbosa Jr. AA, Libório MS, Fohr GR, Guimarães NS. Solitary primary osteoma cutis. *An Bras Dermatol*. 1999 Sep-Oct;74(5):481-483

Köstler E, Porst H, Wollina U. Cutaneous manifestations of metabolic diseases: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005 Sep-Oct;23(5):457-64.

Myllylä RM, Haapasaari KM, Palatsi R, Germain-Lee EL, Hägg PM, Ignatius J, Tuukkanen J. Multiple miliary osteoma cutis is a distinct disease entity: four cases reports and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):544-52.

## **Gota**

Kelley KN. Approach to the patient with hyperuricemia. In: Kelley WN (ed.). *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1985.

Masseoud D, Rott K, Liu-Bryan R, Agudelo C. Overview of hyperuricaemia and gout. *Curr Pharm Dis*. 2005;11(32):4117-24.

Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4133-8.

Snider AA, Barsky S. Gouty panniculitis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2005 Jan;76(1):54-6.

# Imunodeficiências

As imunodeficiências podem ser classificadas em *primárias* e *secundárias*.

As *imunodeficiências primárias* (IDP) abrangem um grupo heterogêneo de afecções associadas a defeitos quantitativos ou funcionais de componentes intrínsecos do sistema imunológico. Por outro lado, nas *imunodeficiências secundárias*, são observadas anormalidades adquiridas que decorrem da interferência de fatores extrínsecos ao sistema imune, como radiação ionizante, desnutrição proteico-calórica, alguns agentes infecciosos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), processos neoplásicos e uso de medicamentos como citostáticos, corticoides e bloqueadores do TNF- $\alpha$ .

## ► Imunodeficiências primárias

*José Marcos Telles da Cunha*

### ■ Introdução

Mais de 180 síndromes ou fenótipos bem caracterizados de imunodeficiência primária (IDP) já foram descritos, sendo a maioria deles associada a defeitos monogênicos. Do ponto de vista clínico, ocorre um aumento da suscetibilidade a infecções (caracterizado por quadros infecciosos recorrentes e/ou infecções por agentes de baixa virulência). Em vários casos diagnosticados, no entanto, nem sempre se observa o padrão de recorrência e a suspeita diagnóstica pode surgir a partir da ocorrência de um único evento infeccioso grave (p. ex., sepse ou osteomielite), ou com resposta lenta à terapêutica adequada ou, ainda, com apresentação atípica.

Existem IDP caracterizadas por infecções envolvendo um espectro estreito de agentes, muitas vezes por um único gênero de microrganismos. Nesses casos, é comum haver formas familiares (particularmente quando há consanguinidade) e avaliação laboratorial inicial completamente normal. Desde a descoberta deste grupo de IDP, os especialistas da área alertam sobre a importância de aprofundar a investigação com testes imunológicos mais sofisticados, se possível, combinados à investigação molecular.

As IDP são majoritariamente doenças monogênicas, com padrão variável de herança: algumas

são ligadas ao cromossomo X, outras autossômicas recessivas ou dominantes, além dos casos esporádicos. O estudo molecular das IDP revolucionou o conhecimento a respeito da patogenia dessas doenças e também sobre a fisiologia normal do sistema imune.

Além disso, podem existir radiosensibilidade e maior suscetibilidade a neoplasias e, ainda, quadros de imunodesregulação caracterizados por manifestações autoimunes ou autoinflamatórias.

Algumas IDP começaram a ser descritas de modo isolado ainda no início do século passado, como a neutropenia cíclica (1910), deficiência de adesão leucocitária – LAD (1918), a epidermodisplasia verruciforme (1922) e a ataxia-telangiectasia (1926). Ao longo das décadas seguintes, novas síndromes e doenças foram sendo descritas, embora nem sempre com a respectiva elucidação da fisiopatologia ou descrição do gene responsável pelo fenótipo.

A literatura médica costuma incluir as IDP entre as chamadas doenças raras. Com efeito, várias síndromes são identificadas em poucas famílias, com pequeno número de casos, e ganham destaque na área de pesquisa pelo fato de seu estudo contribuir de modo representativo para a elucidação do funcionamento do sistema imune.

Por outro lado, algumas IDP podem alcançar frequências de até 1:1.000 no Brasil, como é o caso da deficiência seletiva de IgA.

As IDP passaram a ter uma proposta de classificação em meados dos anos 1960, quando foram divulgadas as primeiras publicações de um grupo de especialistas. Desde então, sob a égide da Organização Mundial da Saúde e, mais recentemente, da União Internacional de Sociedades de Imunologia (IUIS), esta classificação vem sendo revista e atualizada regularmente, procurando descrever as síndromes conforme o mecanismo imune mais afetado (produção de anticorpos, imunidade celular, defeitos combinados etc.). Existem IDP com apresentação clínica e aspectos fisiopatológicos que possibilitam sua classificação em mais de um grupo, dentro da proposta da classificação mais empregada. A versão mais recente da classificação das IDP utiliza tabelas que albergam as síndromes em 8 grandes grupos, descritos a seguir.

## **1. Imunodeficiências combinadas**

Nesta categoria, estão enquadradas as IDP mais graves, assim classificadas por afetarem os linfócitos T, responsáveis pela imunidade celular. Em várias IDP combinadas, ocorre também a redução acentuada dos números de linfócitos B e linfócitos citotóxicos naturais (*natural killer* – NK). O exemplo mais representativo deste grupo é o que denominamos imunodeficiência combinada grave, geralmente designada pela abreviatura SCID (do inglês, *severe combined immune deficiency*). Esta denominação engloba, na verdade, um conjunto heterogêneo de defeitos genéticos que provocam bloqueios na maturação e/ou função dos linfócitos T. Dependendo da ocorrência ou não de desenvolvimento normal de células B e células NK, é possível classificar os pacientes com SCID a partir do imunofenótipo, ou seja, pela existência ou ausência das populações linfocitárias T, B e NK, avaliadas por citometria de fluxo. Todas as formas conhecidas

de SCID são consideradas muito graves e devem ser tratadas como emergências médicas.

## 2. Síndromes bem-definidas com imunodeficiência

Neste grupo, são listadas doenças e síndromes heterogêneas, muitas vezes com fisiopatologia bastante distinta. No entanto, são agrupadas em um mesmo grupo por terem fenótipos bem caracterizados, alguns deles descritos há várias décadas (Quadro 64.1). Dentre as doenças alocadas neste grupo, temos:

Quadro 64.1	
Manifestações cutâneas comuns às síndromes bem-definidas.	
Doença	Manifestações cutâneas
Ataxia- telangiectasia	Granulomas cutâneos Telangiectasias mucocutâneas Dermatite esfoliativa Dermatite seborreica-símile
Síndromes hiper-IgE	Abscessos cutâneos Dermatite atópica-símile Candidíase cutânea Foliculite eosinofílica Pioderma gangrenoso
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Dermatite atópica-símile Petéquias Lesões purpúricas Pioderma gangrenoso

Adaptado de Abrams e Paller (2007).

- síndrome de Wiskott-Aldrich: caracterizada por eczema, plaquetopenia com microplaquetas e infecções recorrentes, com mutações no gene da proteína WASp (*Wiskott-Aldrich Syndrome protein*)
- síndromes com defeitos de reparo de DNA: *ataxia-telangiectasia*, *síndrome de Bloom* e *síndrome de Nijmegen*, associadas a mutações nos genes *ATM*, *BLM* e *NBS1*, respectivamente
- defeitos tímicos: síndrome de deleção monossômica 22q11.2, também conhecida como *síndrome velocardiofacial* ou *anomia de DiGeorge*. Os achados clínicos clássicos são a associação de hipoplasia do timo e paratireoides, anomalias faciais e malformações cardíacas conotrunciais congênitas
- síndromes hiper-IgE: incluindo o tipo autossômico dominante (*síndrome de Jó*) e os tipos autossômicos recessivos (Quadro 64.2 e Figura 64.1)



Figura 64.1 Síndrome hiper-IgE. Retenção de dentes primários.

**Quadro 64.2**

Síndromes hiper-IgE.

Doença	Apresentação clínica/defeitos genéticos/patogenia	Herança
Síndrome hiper-IgE (AD-HIES ou síndrome de Jó)	IgE sérica elevada, eczema, infecções cutâneas e pulmonares recorrentes (com formação de pneumatoceles), anormalidades esqueléticas e distorções faciais Mutações em <i>STAT3</i> , redução de linfócitos Th17	AD
Síndrome hiper-IgE (AR-HIES)	IgE sérica elevada. Suscetibilidade e infecções por bactérias intracelulares ( <i>Salmonella</i> , microbactérias e fungos) Mutação em <i>TYK2</i> ; múltiplos defeitos de sinalização em receptores de citocinas	AR
Síndrome hiper-IgE (AR-HIES)	IgE sérica elevada, infecções cutâneas por vírus e estafilococos. Infecções respiratórias recorrentes Risco aumentado de neoplasias Mutação em <i>DOCK8</i> ; múltiplos defeitos de sinalização em receptores de citocinas	AR

AR = autossômica recessiva; *STAT3* = transdutor de sinal e ativador de transcrição 3; *TYK2* = tirosina-quinase2; *DOCK8* = dedicador de citocinese 8.

- disceratose congênita: decorrente do encurtamento precoce de telômeros, que cursa com linfopenia, hipogamaglobulinemia e função diminuída de linfócitos T
- outras imunodeficiências: como as associadas ao nanismo de membros curtos (*síndrome de Schimke* e *síndrome de hipoplasia cartilagem-pelo*) e a *síndrome de Comel-Netherton*.

### 3. Deficiências predominantemente de anticorpos

Neste grupo, são categorizadas as síndromes decorrentes de defeitos quantitativos e/ou qualitativos de anticorpos (com número variável de linfócitos B periféricos), que representam o grupo com maior número de pacientes diagnosticados.

Considerada a IDP mais frequente em todo o mundo, a *deficiência seletiva de IgA* está incluída nesta categoria, com apresentações clínicas diversas que vão desde pacientes assintomáticos ou com manifestações atópicas não complicadas até casos com infecções sinopulmonares recorrentes e autoimunidade. Em algumas doenças como a agamaglobulinemia, as manifestações clínicas costumam se instalar entre 6 e 12 meses de vida, quando os níveis de IgG materna adquiridos pela passagem transplacentária começam a cair. Por outro lado, em outras doenças (como a imunodeficiência comum variável), a redução dos níveis de anticorpos circulantes pode ocorrer em diferentes idades a partir do 3<sup>+</sup> ano de vida, até mesmo em idosos. O Quadro 64.3 mostra as manifestações cutâneas comuns a esse grupo de doenças.

Quadro 64.3	
Manifestações cutâneas comuns às deficiências predominantemente de anticorpos.	
Doença	Manifestações cutâneas
Deficiência seletiva de IgA	Dermatite seborreica-símile Lúpus discoide Pioderma gangrenoso
Deficiência de IgM	Dermatite atópica-símile Verrugas
Agamaglobulinemia ligada ao X	Dermatite atópica-símile Granulomas cutâneos Pioderma gangrenoso Dermatite seborreica-símile
Síndrome hiper-IgM	Verrugas Dermatite atópica-símile Lesões lúpus-símile
Imunodeficiência comum variável	Dermatite atópica-símile Granulomas cutâneos Verrugas Lesões lúpus-símile

Adaptado de Abrams e Paller (2007).

### 4. Doenças de imunodesregulação

A classificação das IDP designa algumas síndromes como doenças de desregulação da imunidade. Nas afecções incluídas neste grupo, ocorrem principalmente defeitos funcionais que causam ativação celular e produção descontrolada de citocinas, perda do controle da proliferação linfocitária e fenômenos autoimunes.

As *linfo-histiocitoses hemofagocíticas familiares* (FLH) se apresentam com quadros febris semelhantes à sepse, de alta mortalidade, e caracterizados por citopenias, elevação dos níveis

séricos de proteínas de fase aguda, ferritina e triglicerídios, além de hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodos. Essas síndromes decorrem de defeitos diversos na ativação de células citotóxicas (linfócitos T CD8<sup>+</sup> e linfócitos NK). Outras síndromes classificadas neste grupo são as IDP com hipopigmentação (albinismo oculocutâneo parcial), como as síndromes de Chédiak-Higashi e de Griscelli, que também apresentam quadros de linfo-histiocitose hemofagocítica (descritos com a designação de “fase acelerada”, com fisiopatologia e tratamento semelhantes aos das FLH).

Existem também as IDP que cursam como uma síndrome linfoproliferativa não clonal com disgamaglobulinemia (*síndrome linfoproliferativa ligada ao X*, XLP) e as associadas à autoimunidade, como ALPS (*síndromes autoimunes linfoproliferativas*), IPEX (*síndrome ligada ao X de imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia*) e APECED (*poliendocrinopatia autoimune, enteropatia, candidíase e displasia ectodérmica*).

## 5. Defeitos congênitos de número e/ou função de fagócitos

Os defeitos de fagócitos podem ser divididos em defeitos quantitativos e funcionais, que acometem neutrófilos e monócitos/macrófagos. Dentre os defeitos quantitativos de neutrófilos, destacam-se a síndrome de Kostmann (agranulocitose congênita) e a neutropenia cíclica.

Já no grupo dos defeitos funcionais de fagócitos, estão incluídas a doença granulomatosa crônica (caracterizada pela deficiência na produção de superóxido por meio do complexo enzimático NADPH-oxidase) e os defeitos de adesão leucocitária (LAD), que comprometem a migração adequada dos leucócitos pela parede vascular. Algumas síndromes raras também aparecem neste grupo, como a *síndrome de Papillon-Lefèvre*, um defeito no gene da catepsina G, que cursa com quimiotaxia deficiente e se manifesta clinicamente por doença periodontal precoce, às vezes agressiva, e ceratoderma palmoplantar (Capítulo 66, item *Tipo Papillon-Lefèvre*).

Nas 2 últimas décadas, foram sendo caracterizadas síndromes mendelianas de suscetibilidade a infecções por diferentes gêneros de micobactérias. Grande parte destas síndromes está associada a defeitos na ativação de macrófagos por citocinas do eixo interferon gama-interleucina-12/interleucina-23. O Quadro 64.4 apresenta as manifestações cutâneas comuns a esse grupo de doenças.

Quadro 64.4	
Manifestações cutâneas comuns às deficiências de fagócitos.	
Doença	Manifestações cutâneas
Doença granulomatosa crônica	Abscessos cutâneos Dermatite atópica-símile Granulomas cutâneos Lesões lúpus discoide-símile (em mulheres portadoras, forma ligada ao X)
Deficiência de adesão leucocitária (LAD)	Abscessos cutâneos Pioderma gangrenoso
Defeitos do eixo interferon gama-IL-	Linfadenites supuradas

Adaptado de Abrams e Paller (2007). MSMD = suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas.

## 6. Defeitos da imunidade inata

Este grupo foi criado nas versões mais recentes da classificação das IDP para reunir doenças que afetam genes envolvidos na resposta imune inata ou inespecífica. De interesse particular para dermatologistas, encontramos neste grupo algumas das formas geneticamente caracterizadas de candidíase mucocutânea crônica, como os defeitos na resposta do tipo Th17 (Quadro 64.5). Aqui também estão incluídas as displasias ectodérmicas hipodróicas ou anidróicas associadas à imunodeficiência (EDA-ID), deficiência de MyD88, deficiência de IRAK4, síndrome *WHIM* (síndrome de verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia), epidermodisplasia verruciforme e às síndromes de suscetibilidade seletiva ao herpes-vírus simples.

**Quadro 64.5**

Manifestações cutâneas comuns aos defeitos da imunidade inata.

Doença	Manifestações cutâneas
Candidíase mucocutânea crônica	Candidíase cutânea Candidíase em mucosas Granulomas cutâneos
Displasia ectodérmica com imunodeficiência	Dermatite atópica-símile Alterações faciais Cabelo esparso <i>Incontinentia pigmenti</i>
Epidermodisplasia verruciforme	Verrugas Câncer de pele

Adaptado de Abrams e Paller (2007).

## 7. Doenças autoinflamatórias

Ao final dos anos 1990, foi descrito um grupo de doenças febris que não estava relacionado com etiologia infecciosa, alergia, autoimune ou, ainda, com imunodeficiências clássicas (Capítulo 24).

## 8. Deficiências do sistema complemento

As deficiências do sistema complemento são doenças classificadas, habitualmente, de acordo com a via de ativação afetada: via clássica, via alternativa ou via das lectinas.

Os defeitos dos componentes iniciais da ativação da via clássica ( $C_{1q}$ ,  $C_{1r}$ ,  $C_{1s}$ ,  $C_2$  e  $C_4$ ) podem determinar maior suscetibilidade ao desenvolvimento de manifestações autoimunes semelhantes às detectadas no lúpus eritematoso sistêmico (síndromes lúpus-símile). Do ponto de vista de suscetibilidade a infecções, a forma considerada mais grave é a deficiência de  $C_3$ , componente comum a todas as vias de ativação. Já as deficiências dos chamados componentes terminais da via clássica ( $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$  e  $C_9$ ) cursam com uma suscetibilidade particular a infecções por *Neisseria* sp., embora algumas outras infecções por bactérias encapsuladas possam ocorrer com maior



frequência nestes pacientes (Quadro 64.6).

Quadro 64.6		Defeitos do sistema complemento.		
Síndrome	Componentes	Via(s)	Herança	Apresentação clínica
<b>Suscetibilidade a infecções</b>	C <sub>1q</sub> , C <sub>1r</sub> , C <sub>1s</sub> , C <sub>4</sub> , C <sub>2</sub>	Clássica	Autossômica	Síndrome LES-símile, infecções bacterianas recorrentes
	C <sub>3</sub>	Clássica, alternativa, lectinas	Autossômica	Glomerulonefrite, infecções piogênicas graves
	C <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> , C <sub>7</sub> , C <sub>8</sub> , C <sub>9</sub>	Todas (comprometimento da formação do MAC)	Autossômica	Infecções por <i>Neisseria</i> sp.
	Fator H, fator I	Alternativa (inibidores)	Autossômica	Infecções piogênicas, glomerulonefrite, SHU
	Properdina	Alternativa (estabilizador)	Ligada ao X	Infecções por <i>Neisseria</i> sp.
	MBL	Lectinas	Autossômica	Infecções piogênicas e sepse em crianças e neonatos, Síndrome LES-símile
	C <sub>R3</sub>	Receptor para fragmentos de C <sub>3</sub>	Autossômica	LAD
<b>Síndromes reumatológicas</b>	C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub>	Clássica	Autossômica	Síndrome LES-símile
	MBL	Lectinas	Autossômica	Síndrome LES-símile
<b>Lesão renal</b>	C <sub>3</sub>	Clássica, alternativa, lectinas	Autossômica	Glomerulonefrite membranoproliferativa e infecções
	Fator H	Alternativa (inibidor)	Autossômica	SHU atípica, glomerulonefrite
	CD46	Inibidor da via alternativa	Autossômica	SHU atípica
<b>Hemoglobinúria paroxística noturna</b>	Fator acelerador de decaimento (DAF), CD59	Inibidor da via alternativa e da formação de MAC	Mutação somática do cromossomo X	Hemólise e trombose

Adaptado de Al-Herz **et al.** (2011). SHU = síndrome hemolítico-urêmica; MAC = complexo de ataque à membrana; LAD = deficiência de adesão leucocitária; LES = lúpus eritematoso sistêmico; MBL = lectina ligadora de manose.

O angioedema hereditário tem sua etiopatogenia associada à deficiência de complemento (Capítulo 17).

## ■ Classificação simplificada das IDP

Embora seja bastante útil do ponto de vista acadêmico, por compilar os achados clínicos, laboratoriais e genéticos, a classificação da IUIS nem sempre se mostra útil para uso na prática. Sabendo que as manifestações infecciosas, particularmente as recorrentes, são um achado extremamente frequente na clínica das IDP, uma maneira simplificada de agrupar as síndromes mais frequentes utiliza apenas 4 grupos de imunodeficiências, conforme o setor diretamente afetado da resposta imune:

- deficiências combinadas (defeitos da imunidade humoral e celular)

- deficiências de anticorpos (defeitos da imunidade humoral)
- defeitos de fagócitos
- defeitos do sistema complemento.

Esta classificação simplificada torna possível estabelecer a suspeita diagnóstica, de acordo com os agentes infecciosos mais frequentemente identificados em cada paciente (Quadro 64.7).

Quadro 64.7		Agentes infecciosos mais comuns nas IDP.		
Agentes infecciosos	Deficiências combinadas (T e B)	Defeitos de anticorpos	Defeitos de fagócitos	Defeitos de complementos
Vírus	Herpes simples 1 e 2 Varicela-zóster Citomegalovírus	Enterovírus (Echo, coxsakie, pólio)	Incomum	Incomum
Bactérias	Mesmos do defeito de anticorpo + <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> , flora entérica	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium fetus</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , flora entérica, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i>	Semelhante aos defeitos de anticorpos, especialmente <i>Neisseria meningitidis</i>
Micobactérias	Micobactérias ambientais, BCG	Incomum	Micobactérias ambientais, BCG	Não
Fungos	<i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>	Não	<i>Aspergus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i>	Não
Protozoários	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Não

Adaptado de Bonilla e Geha (2003). BCG = bacilo de Calmette & Guérin.

## ■ Aspectos dermatológicos das imunodeficiências primárias

Estudos analisando crianças com infecções de repetição evidenciaram que apenas uma parcela das populações estudadas apresentava efetivamente uma imunodeficiência primária. Dos pacientes avaliados, aproximadamente metade era saudável e os demais tiveram diagnóstico de alergia respiratória, outras doenças crônicas ou imunodeficiência secundária. Deste modo, a suspeita clínica é fundamental, a fim de evitar óbitos e sequelas preventivas pelo tratamento adequado.

Em termos de melhorar o diagnóstico precoce das IDP, grandes avanços foram obtidos a partir da divulgação dos chamados “Dez Sinais de Alerta das Imunodeficiências Primárias”, uma iniciativa da Cruz Vermelha Norte-Americana e da Fundação Jeffrey Modell (Quadro 64.8).

Quadro 64.8	Os 10 sinais de alerta das imunodeficiências primárias.
1. Duas ou mais pneumonias no último ano	
2. Quatro ou mais novas otites no último ano	

3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de 2 meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteomielite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição/diarreia crônica
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune
8. Efeito adverso à vacina BCG e/ou infecção por micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Os resultados da divulgação destes “Sinais de Alerta” tiveram um marcante impacto no aumento do diagnóstico precoce das IDP e, conseqüentemente, melhora no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, várias IDP apresentam aspectos peculiares que dificultam o estabelecimento da suspeita diagnóstica a partir destes 10 sinais de alerta. A fim de corrigir esta limitação, novas abordagens dos “Sinais de Alerta” têm sido divulgadas para aprimoramento do diagnóstico das IDP.

As lesões cutâneas fazem parte, em várias IDP, dos critérios diagnósticos essenciais; contudo, em muitos casos, estas importantes manifestações clínicas passam despercebidas (ou subvalorizadas) ao médico não especialista (Quadros 64.1, 64.3 a 64.5).

Com o objetivo de facilitar o diagnóstico precoce das IDP e enfatizar a imensa contribuição da dermatologia ao estudo dessas síndromes, algumas propostas de novos “sinais de alerta” vêm sendo publicadas. Como detalhado no boxe a seguir, são propostos 10 sinais de alerta de IDP para dermatologistas, procurando associar cada sinal de alerta proposto às IDP em que são observados.

## ■ **Investigação diagnóstica nas IDP | Avaliação da imunocompetência**

O emprego de exames complementares é essencial para o correto diagnóstico das IDP. Na maioria dos casos, é possível estabelecer o diagnóstico a partir de testes relativamente simples (exames de triagem) e amplamente disponíveis. Em alguns pacientes, pode ser necessário empregar testes especiais, que devem ser solicitados quando os exames de triagem forem normais ou quando houver forte suspeita clínica de uma determinada IDP. A infecção pelo HIV deve ser sempre investigada em pacientes com infecções graves e/ou recorrentes.

Exames para diagnóstico molecular (sequenciamento gênico e identificação de mutações) estão se tornando cada vez mais acessíveis e devem ser utilizados sempre que possível. Em geral, esses testes são realizados em centros de referência ou laboratórios de pesquisa, para ampliar o conhecimento fisiopatológico das IDP, caracterizar o comportamento clínico de pacientes portadores de mutações específicas (correlação genótipo-fenótipo) e viabilizar o aconselhamento genético.

Vários protocolos para diagnóstico de IDP têm sido propostos. No Brasil, é necessário adaptar os protocolos recomendados à disponibilidade dos exames complementares, sendo poucos os centros que apresentam um painel amplo de exames para diagnóstico de IDP, incluindo ensaios para avaliação de função celular (linfoproliferação, quimiotaxia, citotoxicidade, dentre outros) e sequenciamento gênico (Quadro 64.9).

**Quadro 64.9**

Exames complementares empregados na investigação de IDP, divididos em exames iniciais (triagem) e específicos para cada grupo de IDP.

Exames	Deficiências combinadas (T e B)	Defeitos de anticorpos	Defeitos de fagócitos	Defeitos de complementos
Triagem	Leucograma (contagem absoluta de linfócitos) Perfil linfocitário (CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56) Dosagem de imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE total	Dosagem de imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE total	Leucograma com hematoscopia (contagem absoluta de neutrófilos)	Complemento hemolítico total (CH100 ou CH50) AP50 (via alternativa)
Específicos	Teste cutâneo de hipersensibilidade tardia ( <i>Candida</i> , <i>Trichophyton</i> , tétano etc.) Quantificação de linfócitos ativados (CD45RA/RO, CD62 L etc.) Dosagem de ADA	Dosagem de subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) Iso-hemaglutininas Avaliação de anticorpos específicos (tétano, difteria, outros) Avaliação da resposta vacinal (polissacarídeos de pneumococos, outros)	Atividades oxidativas de neutrófilos (DHR, NBT) Pesquisa de moléculas de adesão (CD11, CD18) Atividade microbida Ensaio de quimiotaxia	Dosagem de componentes isolados
Moleculares	Sequenciamento gênico	Sequenciamento gênico	Sequenciamento gênico	Sequenciamento gênico
Outros exames	Ensaio de linfoproliferação Radiografia de tórax (avaliação da sombra tímica) Dosagem de ácido úrico Biopsia de linfonodo	Eletroforese de proteínas Biopsia de linfonodo	–	Pesquisa de autoanticorpos

ADA = adenosina deaminase; DHR = di-hidrorrodamina; NBT = nitroblue tetrazólio.

No entanto, é fundamental considerar a instituição de medidas terapêuticas imediatas e profiláticas para IDP em pacientes com fenótipo compatível, porém com diagnóstico final ainda não esclarecido.

## ■ Manejo clínico das imunodeficiências primárias | Aspectos gerais

Uma vez estabelecido o diagnóstico de IDP, é fundamental iniciar *imediatamente* os cuidados adequados, como meio de evitar complicações e sequelas. Dada a complexidade das IDP, é fortemente recomendado o seu manejo por equipe multiprofissional, com nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, odontólogos, fisioterapeutas e médicos de diferentes especialidades (dermatologistas, pediatras, clínicos gerais, imunologistas, infectologistas etc.).

**1. Eczema/dermatite grave:**

- síndrome hiper-IgE
- síndrome de Wiskott-Aldrich
- síndrome de Ommen
- IPEX (síndrome de imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X)
- síndrome hiper-IgM tipo 2 (AICD)
- síndrome de DiGeorge atípica
- doença enxerto-versus-hospedeiro (DEVH).

**2. Displasia ectodérmica hipodérmica ou anidróica (EDA):**

- defeitos na via do NF- $\kappa$ B (NEMO, modulador essencial do NF- $\kappa$ B) (Figura 64.2):
  - EDA com imunodeficiência (tipo ligado ao X)
  - EDA com imunodeficiência (tipo autossômico recessivo).

**3. Telangiectasias:**

- síndrome de ataxia-telangiectasia (especialmente conjuntiva bulbar) (Figura 64.3).

**4. Defeitos de pigmentação:**

- albinismo parcial:
  - síndrome de Chédiak-Higashi (Figura 64.4)
  - síndrome de Griscelli
  - vitiligo.

**5. Lesões cutâneas granulomatosas necrosantes:**

- deficiências de TAP1 e TAP2 (diagnóstico diferencial com sarcoidose crônica, granulomatose de Wegener, granuloma da linha média, doença granulomatosa crônica, imunodeficiência comum variável).

**6. Candidíase mucocutânea crônica ou recorrente:**

- SCID
- APECED
- síndrome hiper-IgE
- candidíase mucocutânea crônica.

**7. Piodermites/impetigo/ectima:**

- síndrome hiper-IgE (*Staphylococcus aureus*)
- doença granulomatosa crônica (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*)
- neutropenias (*S. aureus*, *Pseudomonas* sp.)
- agamaglobulinemias [ligada ao X, autossômica recessiva] (*S. aureus*, *Pseudomonas* sp.)
- defeitos no eixo IL-12/IL-23-IFN gama (*Salmonella* sp.)
- DIRA (deficiência de antagonista do receptor de IL-1).

**8. BCGite, infecções por micobactérias atípicas/pouco virulentas:**

- defeitos no eixo IL-12-IL-23/IFN gama
- SCID
- doença granulomatosa crônica.

**9. Verruga vulgar disseminada:**

- síndrome WHIM
- linfocitopenia CD4 idiopática
- SCID (mesmo após transplante de células-tronco hematopoiéticas, especialmente em pacientes com mutações no gene de JAK3).

**10. Gengivite/periodontite grave e úlceras orais recorrentes:**

- neutropenia cíclica/neutropenia persistente
- doença granulomatosa crônica
- deficiência de adesão leucocitária (LAD) tipo 1 (apresentações grave ou branda)
- deficiência de adesão leucocitária (LAD) tipo 2 (manifestação usual após a infância)
- síndrome de Chédiak-Higashi
- síndrome WHIM.



Figura 64.2 NEMO – anodontia parcial.



Figura 64.3 Síndrome de ataxia-telangiectasia.



Figura 64.4 Síndrome de Chédiak-Higashi.

## **Higiene**

Deve-se recomendar ao portador de IDP que evite exposições desnecessárias ao risco de contrair doenças infecciosas (aglomerações, contato com pessoas sabidamente doentes etc.), observe cuidados de higiene pessoal e lavagem frequente das mãos, use com regularidade os medicamentos profiláticos recomendados.

## **Imunizações**

Como regra geral, é necessário ter cautela no emprego de vacinas com patógenos atenuados (BCG, rotavírus, febre amarela, varicela, sarampo/caxumba/rubéola, vacina oral antipoliomielite), pelo risco potencial de desenvolvimento de doença desencadeada pelo agente vacinal. Em algumas IDP, o emprego destas vacinas é formalmente contraindicado, como na imunodeficiência combinada grave, por exemplo (SCID).

É questionável a eficácia de vacinas inativadas em imunodeficientes, embora exista uma tendência mundial em usar estas vacinas em pacientes com imunodeficiências humorais, visto que pode haver algum grau de estimulação de resposta imune celular, sem oferecer riscos aos pacientes.

Os familiares e contactantes domiciliares diretos devem receber determinadas imunizações que podem contribuir para reduzir os riscos do paciente com IDP contrair algumas infecções, como a vacina trivalente contra influenza sazonal. Por outro lado, algumas vacinas atenuadas como a antipoliomielite oral (Sabin) devem ser evitadas em contactantes diretos dos pacientes com IDP humoral.

## **Uso de hemoderivados**

É necessário empregar apenas hemoderivados irradiados em paciente com IDP celulares ou combinadas, pelo risco potencial de doença enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH) transfusional. Também é recomendado o uso cauteloso de hemoderivados em pacientes com deficiência seletiva de IgA, que podem ser sensibilizados contra IgA presente nas preparações infundidas. Quando possível, estes pacientes podem receber preferencialmente hemácias ou plaquetas lavadas, ou hemoderivados obtidos de doadores deficientes de IgA (disponíveis em alguns países).

## **Tratamento e profilaxia de doenças infecciosas**

Sempre que houver evento infeccioso agudo em paciente com IDP, é necessário instituir tratamento com antimicrobianos e/ou antivirais o mais breve possível. É recomendável realizar rastreamento microbiológico para identificação de agente(s) infeccioso(s), sempre que disponível. Todavia, não se deve retardar o início do tratamento em função da indisponibilidade de exames microbiológicos. Após início do tratamento, recomenda-se prosseguir a investigação diagnóstica, empregando os métodos complementares disponíveis.

Nas deficiências predominantemente de anticorpos, nas IDP combinadas e em algumas síndromes bem-definidas, é possível compensar os defeitos quantitativos e qualitativos da produção de anticorpos por meio da reposição de imunoglobulina G por via intravenosa ou subcutânea.

São várias as IDP que justificam o emprego de antimicrobianos profiláticos, como SCID e outras IDP combinadas (p. ex., síndrome hiper-IgM ligada ao X), imunodeficiências humorais (nos pacientes com comorbidades como bronquiectasias, ou que se mantêm sintomáticos após otimização da reposição de imunoglobulinas) e algumas deficiências do complemento (deficiências de componentes terminais C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>). Embora não seja consenso entre os especialistas, a profilaxia antimicrobiana em portadores de IDP costuma ser feita com doses de tratamento, em contraste com protocolos observados para outras doenças, que usam doses reduzidas. Vários esquemas são propostos e é recomendado rodízio periódico como meio de minimizar seleção de microrganismos resistentes.

## **Transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia gênica**

Em muitas IDP, particularmente SCID e síndromes de imunodesregulação, a terapia de reposição de imunoglobulina e a antibioticoterapia não oferecem resultados satisfatórios. Nestes casos, o transplante bem-sucedido de medula óssea ou células progenitoras hematopoiéticas de sangue de cordão umbilical/placentário pode oferecer cura. Protocolos de terapia gênica estão sendo desenvolvidos para várias IDP (SCID, síndrome de Wiskott-Aldrich, doença granulomatosa crônica etc.), com resultados encorajadores. No entanto, essa modalidade terapêutica para IDP ainda é considerada experimental.



# Imunodeficiências secundárias

## Síndrome da imunodeficiência adquirida

João Carlos R. Avelleira, Mônica Manela-Azulay e David R. Azulay

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada por um RNA vírus, identificado em 1983, após notificação de inúmeros casos de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (antigamente *carinii*) e de sarcoma de Kaposi em homossexuais jovens do sexo masculino. O vírus foi denominado HIV (vírus da imunodeficiência humana); é um retrovírus pertencente à família dos lentivírus (demora de 5 a 10 anos entre a infecção e o aparecimento da doença). O vírus infecta basicamente os linfócitos CD4<sup>+</sup>, deteriorando gradativamente e principalmente a imunidade celular do indivíduo. Os retrovírus são vírus que têm uma enzima, a transcriptase reversa, que possibilita sua incorporação ao DNA da célula infectada (Figura 64.5).

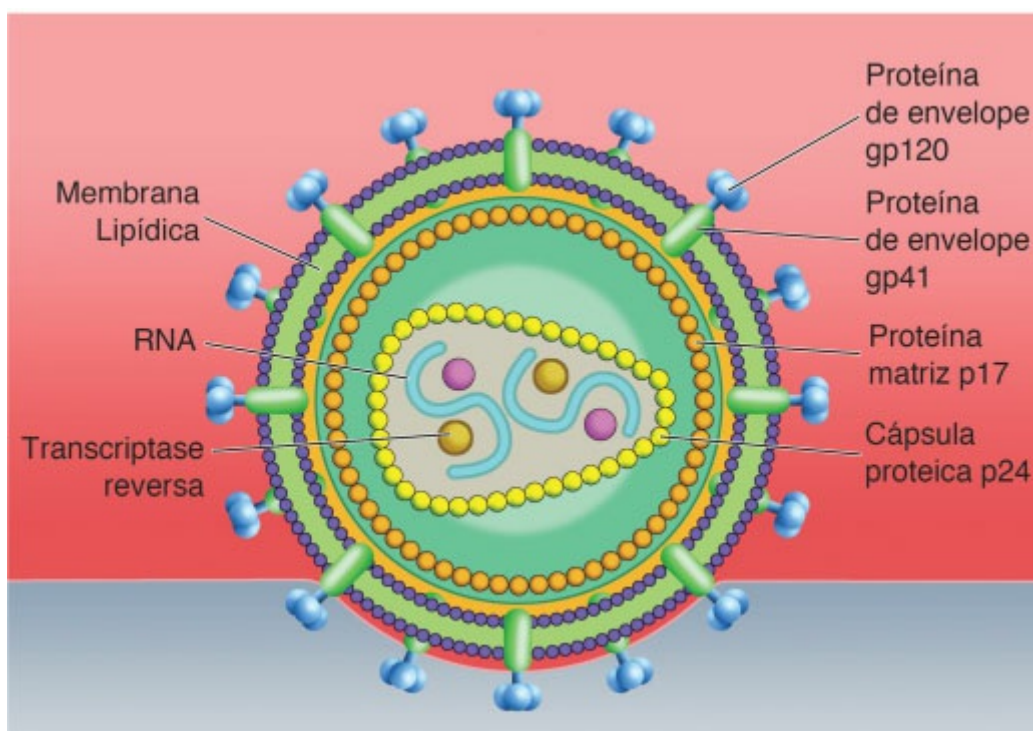


Figura 64.5 Estrutura do vírus de imunodeficiência humana (HIV).

A AIDS é considerada a maior pandemia dos últimos tempos – há cerca de 40 milhões de pacientes vivendo com AIDS e estima-se que surjam 4,1 milhões de casos por ano, com 2,8 milhões de mortes por ano; nos EUA, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam resistência à terapêutica atual. Acredita-se que, mundialmente, a principal via de transmissão da doença seja a heterossexual. Em algumas regiões da África, cerca de 10% da população têm a infecção. Dos 506.499 casos notificados no Brasil até junho de 2008, 60% deles ocorreram na região Sudeste. A maior prevalência ocorre no Rio Grande do Sul, com 36,5 casos por 100.000 habitantes, mais que o dobro da média nacional. O Ministério da Saúde estima em aproximadamente 600.000 infectados no país. Do início da epidemia aos tempos atuais, a epidemiologia no Brasil mudou radicalmente. Em 1985, a proporção entre os doentes era de 28/1 entre homens e mulheres;

atualmente é de 1,3/1. Houve a interiorização da doença e o acometimento principalmente das classes mais pobres, ao contrário dos primórdios da infecção no país. A faixa etária mais acometida é a entre 25 e 49 anos. Há tendência a aumentar em homens com mais de 50 anos, provavelmente devido a medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil. No ano de 2008, dos 2.811 casos da doença, 45,7% ocorreram por transmissão heterossexual, 27,4% por homens homo ou bissexuais, 7,2% por usuários de drogas ilícitas venosas, 1,7% por transmissão vertical e 0,3% por transfusão sanguínea.

A síndrome engloba manifestações clínicas próprias, além daquelas das doenças que se associam à depressão do sistema imune.

Existem doenças definidoras e presuntivas de AIDS com ou sem confirmação laboratorial (Quadros 64.10 a 64.12). No entanto, deve-se ressaltar que a ocorrência das doenças chamadas de definidoras se dá quando as dosagens de CD4 encontram-se já muito baixas e a carga viral está muito elevada.

#### Quadro 64.10

#### Doenças definidoras de AIDS (com ou sem evidência laboratorial de infecção pelo HIV).

1. Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar
2. Criptococose extrapulmonar
3. Criptosporidiose com diarreia persistindo por mais de 1 mês
4. Citomegalovirose visceral, exceto se for restrita ao fígado, baço ou linfonodos
5. Infecção pelo herpes-vírus simples que curse com úlcera mucocutânea que persista por mais de 1 mês; ou com bronquite, pneumonite ou esofagite de qualquer duração
6. Sarcoma de Kaposi em um paciente com menos de 60 anos
7. Linfoma primário de SNC em um paciente com menos de 60 anos
8. Doença disseminada causada pelo complexo *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium kansasii* (exceto se for restrita aos pulmões, pele, linfonodos cervicais ou hilares)
9. Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*
10. Leucoencefalopatia multifocal progressiva
11. Neurotoxoplasmose

#### Quadro 64.11

#### Condições definidoras de AIDS (com evidência laboratorial de infecção pelo HIV).

1. Coccidioidomicose disseminada (exceto se for restrita aos pulmões, pele, linfonodos cervicais ou hilares)
2. Encefalopatia pelo HIV
3. Histoplasmose disseminada (exceto se for restrita aos pulmões, pele, linfonodos cervicais ou hilares)
4. Isosporíase com diarreia persistindo por mais de 1 mês
5. Sarcoma de Kaposi em qualquer faixa etária
6. Linfoma primário de SNC em qualquer faixa etária
7. Outros linfomas não Hodgkin de células B ou de imunofenótipo desconhecido
8. Qualquer micobacteriose disseminada (exceto se for restrita aos pulmões, pele ou linfonodos cervicais ou hilares) que não aquelas causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*

9. Tuberculose extrapulmonar
10. Septicemia recorrente por *Salmonella* (não tifoide)
11. Síndrome consumptiva do HIV
12. Contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> inferior a 14%
13. Tuberculose pulmonar (em país não endêmico)
14. Pneumonia recorrente (mais de 1 episódio em um período de 12 meses)
15. Câncer cervical invasivo

#### Quadro 64.12

Diagnóstico presuntivo de AIDS (com evidência laboratorial de infecção pelo HIV).

1. Candidíase esofágica: disfagia ou dor retroesternal associadas à candidíase oral
2. Retinite por citomegalovírus: aspecto característico após vários exames oftalmoscópicos
3. Micobacteriose: existência de BAAR (mesmo não identificado em cultura) em amostras de fezes, fluidos estéreis ou biopsia de tecido (com exceção da pele, pulmões, linfonodos cervicais ou hilares)
4. Sarcoma de Kaposi. Placas eritematovioláceas na pele ou mucosas
5. Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (todos os critérios presentes):
  - história de dispneia ou tosse não produtiva de início recente (nos últimos 3 meses)
  - infiltrado intersticial bilateral difuso evidente à radiografia de tórax ou cintigrafia com gálio evidenciando doença pulmonar bilateral difusa
  - gasometria arterial com PO<sub>2</sub> de 70 mmHg ou capacidade de difusão respiratória de 80% dos valores previstos, ou aumento no gradiente de oxigênio alveolocapilar
  - ausência de pneumonia bacteriana
6. Neurotoxoplasmose (todos os critérios presentes):
  - alterações neurológicas focais de início recente, compatíveis com doença intracraniana ou redução do nível de consciência
  - exame de neuroimagem mostrando lesão intracraniana com efeito de massa e aumento na captação de meio de contraste
  - anticorpos para *Toxoplasma* no soro ou resposta à terapêutica para toxoplasmose
7. Pneumonia recorrente (todos os critérios presentes):
  - mais de um episódio em um intervalo de 1 ano
  - pneumonia aguda (novos sintomas, sinais ou achados radiológicos) diagnosticada em bases clinicoradiológicas pelo médico do paciente
8. Tuberculose pulmonar (todos os critérios presentes):
  - infiltrado apical ou miliar
  - resposta clinicoradiológica à terapêutica para tuberculose

Adaptado de Katz MH e Hollander H (2004).

O vírus foi descoberto em 1983 e o impacto da epidemia, principalmente pelo número de óbitos, provocou uma intensa atividade de pesquisa para combate à doença.

A estrutura do vírus HIV é formada por um envelope lipídico que apresenta, na sua superfície, 2 glicoproteínas principais: gp120 e gp41. Envolvendo o núcleo viral, há uma matriz proteica rica em proteína p17. O núcleo é envolvido por uma capa proteica em que há a proteína p24 e, além de 2 fitas de RNA com o código genético, contém as proteínas transcriptase reversa, a VER(p19), a TAT(p14), a integrase e a protease. O genoma do HIV mostra 3 regiões principais: a região *gag*, que codifica as proteínas p17 e p24; a região *pol*, que codifica a transcriptase reversa, a integrase e a protease; e a região *env*, que codifica as proteínas do envelope gp120 e gp41.

A replicação do vírus tem início com o reconhecimento dos receptores CD4 em linfócitos e macrófagos pela proteína p120 do vírus HIV, seguida pelo acoplamento e fusão à membrana das células-alvo. Perdido o envelope na fusão, o RNA viral sofrerá, no citoplasma, a ação da transcriptase reversa e transformação em DNA, que será transportado até o núcleo e integrado ao DNA da célula infectada por ação da integrase viral. Novamente encaminhado ao citoplasma, o mRNA irá produzir novas partículas virais, que serão montadas junto à membrana celular, de onde serão liberadas já envelopadas ao exterior, por brotamento, para que possam infectar novas células.

A transmissão pode ser horizontal, quando é realizada por relações sexuais, pela inoculação de sangue e hemoderivados, ou vertical, quando a transmissão é realizada durante a gravidez ou amamentação. Após a contaminação, o indivíduo infectado, na maioria dos casos, apresenta, em torno de 2 a 4 semanas, um quadro clínico agudo denominado *síndrome de soroconversão*, que se caracteriza por febre, astenia, mialgia, artralgia, cefaleia, linfadenopatia e *rash* cutâneo. A duração dessa fase é de 1 a 4 semanas, e os testes para a detecção de anticorpos anti-HIV poderão ser negativos (janela imunológica). Laboratorialmente, há queda acentuada dos linfócitos CD4 e altos níveis de viremia plasmática durante essa fase, seguida da recuperação dos níveis de linfócitos CD4, redução da viremia e existência de anticorpos anti-HIV. A doença torna-se clinicamente assintomática, ou em latência clínica. No entanto, o vírus não apresenta período de latência, multiplicando-se lenta e continuamente, por um período médio de 8 a 10 anos, até que a degradação da imunidade se exterioriza pela ocorrência de síndrome consumptiva, infecções oportunistas, neoplasias e complicações neurológicas, que caracterizam a infecção sintomática (AIDS).

Antes da instituição da terapêutica ou nos indivíduos não tratados, essa última fase determinava o óbito, em média, após 3 anos. O desenvolvimento de fármacos e esquemas terapêuticos cada vez mais efetivos vem modificando a evolução da doença. O melhor exemplo é a chamada *síndrome inflamatória de reconstituição imunológica* (SIRI, do inglês *inflammatory reconstitution immunologic syndrome – IRIS*).

Esta síndrome é um conjunto de sinais e sintomas que podem ocorrer em pacientes HIV-positivos cujo sistema imune recuperou a capacidade de resposta como consequência da instituição de terapia antirretroviral eficaz. Ocorre uma recuperação parcial do sistema imune ou uma resposta imunológica acentuada do hospedeiro ao estímulo antigênico. Devido à resposta inflamatória, podem surgir clinicamente ou se exacerbarem doenças infecciosas, inflamatórias e neoplasias. Em geral, tem início de 2 a 12 semanas após a instituição da terapia antirretroviral, embora possa acontecer mais tardiamente. A incidência é de aproximadamente 10% do total dos pacientes que iniciam a terapia, podendo ser de 25% ou mais naqueles com contagem de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>.

Fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome são: início de terapia antirretroviral pouco após o diagnóstico de uma infecção oportunista; previamente virgem de terapia antirretroviral;

contagem de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup> ao início do tratamento e queda abrupta da carga viral em resposta ao tratamento. Há 2 apresentações distintas: *precoce* – ocorre nos 3 primeiros meses após o início da terapia e é consequente à reação imunológica contra agentes oportunistas que se mantinham como doença subclínica; *tardia* – surge após meses ou anos, como evolução da reação imunológica contra patógenos oportunistas com manifestações que seriam inesperadas. Por exemplo: linfadenite criptocócica e as irites e uveítes por citomegalovírus. Os agentes infecciosos mais implicados são as micobactérias, o vírus varicela-zóster, o herpes-vírus simples, o citomegalovírus e os fungos.

A SIRS pode exteriorizar-se tanto por quadro de pouca gravidade e de resolução espontânea como por quadro grave e potencialmente fatal, em especial em pacientes com tuberculose ou com meningite criptocócica. O desenvolvimento de uma nova infecção oportunista ou de sua recorrência logo após o início da terapia antirretroviral não indica falha do tratamento, nem é indicação para interromper ou trocar o esquema antirretroviral. O tratamento consiste em tratar a etiologia no caso de uma infecção oportunista. Sempre que possível, a terapia antirretroviral deve ser mantida, e a infecção oportunista ou inflamatória, tratada. Em casos graves, recomenda-se uso de corticosteroides (prednisona na dose de 1 mg/kg/dia) durante 5 a 10 dias. Caso seja impossível manter a terapia antirretroviral, esta deve ser temporariamente suspensa e a infecção oportunista ou a condição inflamatória tratada. Logo que possível, o mesmo esquema antes em uso deve ser reintroduzido.

## **Manifestações dermatológicas da AIDS**

A pele é um dos órgãos mais afetados no curso da infecção pelo HIV. Diversos trabalhos publicados mostram que 80 a 95% dos pacientes são acometidos em diferentes fases e por diversas manifestações. Algumas alterações surgem precocemente quando a imunodeficiência está se instalando e servem como sinal de alerta para a solicitação da sorologia para o HIV e até mesmo, em alguns casos, mostram a necessidade do início imediato da terapêutica antirretroviral. Outras vezes, a recidiva ou aparecimento da dermatose sugere progressão da imunodeficiência, indicando a reavaliação do esquema terapêutico em uso. Frequentemente, essas dermatoses apresentam-se com manifestações clínicas inusitadas, maior agressividade e resposta alterada à terapêutica convencional.

A etiologia desse acometimento mucocutâneo é bastante variada, encontrando-se patógenos conhecidos e raros. No entanto, existe uma correlação importante entre estes e o estado imunitário do paciente. Deve ser ressaltado ainda que a introdução de medicamentos antirretrovirais mais potentes, aumentando a sobrevida dos pacientes, poderá favorecer o aparecimento de outras dermatoses, assim como alterações na incidência das dermatoses atualmente relatadas nos infectados pelo vírus HIV (síndrome da reconstituição imunológica).

De modo geral, essas manifestações dermatológicas dos pacientes infectados pelo vírus HIV podem ser subdivididas entre as de origem infecciosa (vírus, fungos, bactérias e parasitas),

distúrbios proliferativos ligados a distúrbio do sistema imune, neoplásicas, um grupo mais heterogêneo no qual estariam alocados os quadros provocados pelas substâncias utilizadas no tratamento da doença e as não classificadas nos grupamentos anteriores (outras).

## **Manifestações de origem infecciosa**

### **Virais**

**Síndrome de soroconversão.** O acometimento dermatológico mais precoce está ligado ao próprio vírus do HIV. Estudos mostraram que grande parte das pessoas apresenta sinais e sintomas relacionados com a exposição ao HIV. Estes se iniciam de 5 dias a 3 meses após o contato, com média de 2 a 4 semanas. O quadro varia desde uma síndrome gripal até um quadro de mononucleose-símile. Erupção cutânea maculopapulosa ou, mais raramente, vesicular, pustulosa ou urticariforme, costuma ocorrer em 50% dos pacientes. Nas mucosas, ulcerações autolimitadas podem ocorrer. A duração do quadro é de 1 a 4 semanas. Os testes para detecção do anticorpo anti-HIV geralmente são negativos, exceto a pesquisa do antígeno p24 e da carga viral. O diagnóstico diferencial deve ser feito com: mononucleose, citomegalovirose, toxoplasmose, hepatite, sífilis e rubéola.

**Herpes simples.** A infecção pelo herpes simples 1 e 2 em pacientes imunodeficientes pode ser suspeitada pela ocorrência de lesões extensas, ulceradas, evoluindo por mais de 30 dias, intensamente dolorosas, localizadas geralmente nas regiões anorretais e da mucosa oral. Não raramente, as úlceras complicam-se com infecção secundária. Embora mais raramente, lesões verrucosas podem ocorrer, sobretudo em pacientes resistentes ao aciclovir. É considerada infecção crônica quando ultrapassa 21 dias (Figuras 64.6 e 64.7).



Figura 64.6 Herpes simples crônico. (Cortesia da Dra. Carolina Belo.)



Figura 64.7 Herpes simples crônico.

Eventualmente, o herpes simples se manifesta como ulceração, tanto na boca como na genitália, única e de grande dimensão; outras vezes, como ulcerações múltiplas, de menor tamanho. Lesões

perianais são bastante comuns, evoluindo com úlceras gigantes na região interglútea, dolorosas ou não, ou tumorações eritematosas recobertas por úlceras rasas. Frequentemente, coexistem lesões ativas ulceradas com áreas cicatriciais. Panarício crônico por herpes deve ser considerado nestes pacientes (Capítulo 42, assunto *panarício herpético*).

A primoinfecção na região genital pode provocar dor anal, tenesmo, constipação intestinal, hematoquezia e descarga retal. Podem ocorrer febre e calafrios, mal-estar geral, cefaleia e adenopatia inguinal; além de dificuldade para urinar, parestesia sacral, neuralgia e impotência. O diagnóstico é eminentemente clínico e pode ser complementado pela retossigmoidoscopia. Em fase avançada de imunodeficiência, pode ocorrer disseminação, com bolhas isoladas ou pápulas com halo eritematoso, recobertas por vesículas e centro com crosta necrótica, que sangra ao ser retirada. Herpes simples visceral e encefalite herpética também são mais comuns nesses pacientes. Para confirmar o diagnóstico nesses casos, é necessário recorrer aos exames citológico, histopatológico, imunofluorescência direta e cultura de material coletado da lesão.

O tratamento deve ser feito com aciclovir 400 mg 5 vezes/dia, a cada 4 h, via oral ou intravenosa, de acordo com a gravidade do quadro, durante aproximadamente 7 a 10 dias (Capítulo 81, item *Aciclovir*). Também podem ser usados o fanciclovir, na dose de 250 mg de 12/12 h, e o valaciclovir, 500 mg de 8/8 h. No caso de herpes perianal, cuidados tópicos são importantes e incluem higiene local e banho de assento, podendo ser associados cremes antifúngicos e antibióticos tópicos com cicatrizantes. Nas lesões extensas, a xilocaína creme/gel pode facilitar a higiene e a aplicação da medicação. Nos casos de resistência ao aciclovir (aproximadamente 5% entre os HIV-positivos), as substâncias indicadas são o foscarnet, 60 mg/kg/dose de 8/8 h, ou o cidofovir, 5 mg/kg/dia por via intravenosa.

Apesar de a maioria dos pacientes responder bem ao tratamento, as recidivas são frequentes, e doses profiláticas do aciclovir (200 mg de 8/8 h), fanciclovir (125 mg 12/12 h) e valaciclovir (500 mg 12/12 h) podem ser necessárias como terapia supressiva.

**Varicela-zóster.** O vírus causador da varicela, o herpes-vírus *Varicella zoster*, em pacientes imunodeprimidos pelo HIV, pode ocasionar um quadro clínico mais grave, com lesões hemorrágicas, disseminação para órgãos internos e até mesmo óbito. O tratamento usado é o aciclovir por via oral ou intravenosa, conforme a intensidade e a gravidade do acometimento.

A reativação da infecção é traduzida pelo quadro de herpes-zóster, normalmente acometendo indivíduos com mais de 45 anos. O sintoma inicial é a dor intensa, restrita a um dermatomo (principalmente os torácicos ou lombares), precedendo de 48 a 72 h as lesões cutâneas eritematopapulosas, que evoluem para vesículas e bolhas. Muitas vezes, a dor persiste mesmo após o desaparecimento das lesões, caracterizando a neuralgia pós-herpética. É de grande importância o envolvimento do nervo trigêmeo, visto que pode haver comprometimento do ramo oftálmico, podendo evoluir com acometimento da córnea, causando uveíte anterior e até mesmo a perda da visão. Em pacientes infectados pelo HIV, a doença ocorre em indivíduos mais jovens e



pode ser mais agressiva, com acometimento concomitante de outros dermatomas, quadros disseminados e envolvimento mais comum do sistema nervoso central e ocular, lesões verrucosas atípicas e recorrência. Incide em indivíduos com grau mais discreto de imunodepressão, inclusive podendo aparecer após a introdução do esquema antirretroviral nos pacientes que recuperaram parcialmente a imunidade, configurando a SIRS. O tratamento inclui aciclovir, na dose de 800 mg VO, de 4/4 h; fanciclovir, 500 mg VO, de 8/8 h; ou valaciclovir, 1 g VO, de 8/8 h, associados ou não a analgésicos. O aparecimento de casos da síndrome hemolítico-urêmica em pacientes imunodeprimidos em uso de valaciclovir em doses altas (6 a 8 g/dia) era antigamente descrito.

**Citomegalovírus.** As lesões cutâneas causadas pelo citomegalovírus nos pacientes com infecção pelo HIV caracterizam-se, mais frequentemente, por lesões ulceradas, por vezes verrucosas ou papulovesiculosas, localizadas na região perianal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com infecções por herpes simples, sobretudo quando não houver resposta ao tratamento com aciclovir na dose e tempo adequados, pois, na verdade, é muito menos frequente. O fármaco de escolha é o ganciclovir, por via intravenosa. Outras opções seriam o foscarnet e o cidofovir.

**Leucoplasia pilosa oral.** Evidências sugerem o vírus Epstein-Barr como seu agente etiológico; foi descrita originalmente em pacientes com infecção pelo HIV, e está associada a imunodepressão importante.

A leucoplasia pilosa oral caracteriza-se por placas esbranquiçadas, rugosas, aderentes, frequentemente assintomáticas, que evoluem com períodos de remissão e recidivas (Figura 64.8). Localiza-se nas regiões laterais da língua, por vezes estendendo-se para o dorso e o ventre lingual. Outras localizações, mais raras, são mucosa gengival, lábio, palato mole e mucosa orofaríngea. Para fins diagnósticos, deve-se proceder à biópsia da lesão, com exame histopatológico suplementado por técnicas de imuno-histoquímica, microscopia eletrônica de transmissão e/ou hibridização *in situ*. A terapêutica está indicada nos casos em que há desconforto para o paciente. A sintomatologia, em geral, é decorrente da superinfecção por *Candida* sp. ou, mais raramente, outros fungos e bactérias. Nesses casos, a terapêutica é feita com antifúngicos locais ou sistêmicos. Alguns autores preconizam tratamento com altas doses de aciclovir, embora recidivas possam ocorrer.



Figura 64.8 Leucoplasia pilosa oral.

**Molusco contagioso.** É produzido por um *Poxvirus* (DNA vírus) e tem prevalência de 5 a 18% nos pacientes com infecção pelo HIV, em comparação a 1% na população soronegativa. Pode ocorrer em qualquer fase da infecção pelo HIV, mas é frequentemente refratário ao tratamento quando é o CD4, 200/mm<sup>3</sup>. As lesões localizam-se principalmente na face, tórax, genitália e membros superiores. São lesões papulosas, da cor da pele ou amareladas, com centro umbilicado (nesses pacientes, nem sempre presente) e massa esbranquiçada no interior, normalmente de maior tamanho que o habitual. Podem confluir e formar placas ceratóticas e acometer a mucosa labial e nasal. Na área de implantação da barba, é comum a disseminação pela lâmina de barbear. Pode aprofundar-se pela derme e causar abscessos frios. Algumas vezes, assemelha-se ao carcinoma basocelular, ao ceratoacantoma e ao corno cutâneo. A histopatologia mostra inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas (corpo molusco) nas células da epiderme. O envio do material à micologia é de importância para a exclusão de histoplasmose e criptococose, com lesões que podem mimetizar as do molusco.

O tratamento de escolha é a curetagem, seguida ou não de cauterização química com ácido tricloroacético (TCA) a 90% ou eletrocauterização. Além disso, ainda é possível utilizar a podofilina a 25%, o ácido retinoico tópico e o nitrogênio líquido. As recidivas são esperadas.

**Verruga vulgar e condiloma acuminado.** As lesões pelo HPV são bastante comuns em pacientes infectados pelo vírus HIV. Numerosas lesões de verrugas vulgares e planas em extremidades e mesmo na mucosa oral são descritas (Figura 64.9). As lesões anogenitais ou condilomas têm evolução mais agressiva, podem acometer o reto e até mesmo o cólon. Lesões gigantes são mais facilmente encontradas, assim como a tendência à malignização. Os tipos oncogênicos 16 e 18 são mais frequentes nessa população imunodeprimida.



Figura 64.9 Verrugas periungueais e subungueais. (Cortesia da Dra. Daniella Spinato.)

Recentemente, alguns casos de epidermodisplasia verruciforme adquirida têm sido descritos em pacientes imunodeprimidos, em especial com AIDS.

O tratamento tópico é feito com TCA, nitrogênio líquido ou eletrocoagulação. No entanto, recidivas são muito frequentes. Nesses casos, preconiza-se o uso de interferon  $\alpha$ -2A, ou bleomicina intralesional. Recentemente, um imunomodulador de uso tópico (imiquimode) tem mostrado bons resultados.

## Bacterianas

**Piodermites (foliculites, furunculoses, ectimas).** As piodermites são comuns no curso da infecção pelo HIV. Entre essas, um quadro de acne-foliculite, peculiar a pacientes infectados pelo HIV, caracterizado pelo surgimento, por vezes abrupto, de lesões papulopustulosas na face e no tronco, às vezes acometendo membros inferiores. O *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico mais frequente. O tratamento deve ser feito com cefalexina ou com um macrolídeo (eritromicina, azitromicina, claritromicina) por 10 a 15 dias, além de cuidados locais, como higiene com antissépticos e antibiótico tópico (fusidato de sódio a 2% e mupirocina), que devem ser mantidos até a melhora do quadro.

Em estágios avançados da infecção pelo HIV, o *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Pseudomonas aeruginosa* também podem ser causa de piodermites. Pacientes com piodermites causadas por *P. aeruginosa*, especialmente no caso de foliculites, devem ser tratados com ciprofloxacino. Nas infecções mais profundas (ectima, celulite, abscessos), a terapêutica deve ser parenteral, com antibiótico betalactâmico também com ação anti-*Pseudomonas*.

**Língua nigra vilosa.** Caracteriza-se por hipertrofia das papilas filiformes, que chegam a alcançar mais de 1 cm de altura, acarretando náuseas e prurido palatino. Colônias de *Penicillium*

sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. e *Aspergillus* sp. são encontradas. O tratamento consiste em escovação local e aplicações de ácido retinoico ou de ureia (20%) em propilenoglicol por, pelo menos, 1 mês (Capítulo 56).

**Angiomatose bacilar.** Infecção bacteriana causada pela *Bartonella henselae* ou pela *Bartonella quintana*. Foi descrita em pacientes imunocomprometidos infectados pelo HIV; mais recentemente, houve relatos em pacientes imunocompetentes. Em geral, os pacientes apresentam contagem de linfócitos CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. As lesões podem manifestar-se em qualquer área do tegumento, únicas ou múltiplas, de tamanho variado; pápulas vasculares friáveis, placas e nódulos subcutâneos, com coloração que varia do eritema ao violáceo (Figura 64.10). A superfície pode ser lisa, verrucosa, ulcerada ou crostosa. Em geral, são dolorosas. Pode haver comprometimento hepático (hepatite peliosa), febre, dor abdominal, perda de peso, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Mais raramente, ossos, coração e cérebro podem ser acometidos. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com sarcoma de Kaposi, granuloma piogênico e pequenos hemangiomas. O diagnóstico é feito pelo caráter angiomatoso das lesões, pelas características histopatológicas e pela demonstração das estruturas bacterianas pela coloração de Warthin-Starry.



Figura 64.10 Angiomatose bacilar.

Os esquemas de tratamento propostos são a eritromicina, 500 mg 6/6 h, por 4 a 6 semanas, nos casos cutâneos, e durante 3 a 4 meses, quando houver evidências de acometimento sistêmico. A segunda escolha é a doxiciclina, 100 mg, 12/12 h, ou a rifampicina, 600 mg/dia, pelo mesmo período. A resposta clínica ocorre em 3 a 4 dias, mas a recidiva é comum. Há manutenção de

focos infecciosos em órgãos internos, com bacilemias frequentes, o que muitas vezes obriga ao tratamento com eritromicina por períodos prolongados ou indefinidamente (Capítulo 39).

**Sífilis.** A sífilis, nos pacientes infectados pelo HIV, não apresenta um comportamento de infecção oportunista, mas dispõe de algumas características clínicas menos usuais e acometimento mais frequente e precoce do sistema nervoso. Na sífilis primária, podem existir múltiplos cancrs, e tem sido observada a concomitância dessas lesões ulceradas com as lesões da sífilis secundária. Lesões ostráceas e ulceradas da sífilis maligna precoce também foram descritas. Alguns autores advogam a necessidade de punção lombar nos pacientes com sífilis latente, independentemente do período de duração da doença. O tratamento é feito nas mesmas dosagens da sífilis em imunocompetentes (Capítulo 41, item *Sífilis*).

**Hanseníase.** A coinfeção não altera o curso da doença. No entanto, a eficácia da terapia antirretroviral favorece o aparecimento de reações reversas, sendo, portanto, uma manifestação da SIRS (Capítulo 40, assunto *senal da raquete*).

## Fúngicas

**Candidíase oral.** A candidíase é a infecção fúngica mais comum em indivíduos com infecção pelo HIV, ocorrendo na quase totalidade dos pacientes com imunodeficiência avançada (é indicadora de contagem de CD4 < 100). Sua ocorrência na cavidade oral pode sugerir o diagnóstico da infecção pelo vírus HIV ou falência do esquema antirretroviral nos pacientes em tratamento (Figura 64.11). A principal espécie envolvida é a *Candida albicans*, e a localização mais frequente é a oral. Clinicamente, pode apresentar-se em várias classificações:



Figura 64.11 Candidíase oral.

- pseudomembranosa: com placas branco-acinzentadas, destacáveis, na língua, mucosa gengival e palato
- atrófica: com eritema e atrofia localizada, sobretudo no palato
- queilite angular: indutos esbranquiçados e fissuras nas comissuras labiais.

Além da cavidade oral, outras regiões – especialmente o esôfago e a área genital – podem ser acometidas. A propagação ao esôfago é a maior causa de disfagia em pacientes HIV positivos. Podemos ressaltar que candidíase pulmonar ou disseminada raramente ocorre em pacientes com AIDS.

O tratamento envolve o uso de medicações antifúngicas tópicas (nistatina, clotrimazol) e/ou sistêmicas (cetoconazol, itraconazol, fluconazol), de acordo com o grau de imunossupressão e a extensão do quadro. Muitas vezes, o uso da medicação poderá ser necessário por períodos prolongados, até a melhora da imunidade.

**Dermatofitoses.** Dermatofitoses do corpo (*tinea corporis*), marginada (*tinea cruris*), dos pés (*tinea pedis*) e ungueais (*tinea unguium*) são relativamente comuns, por vezes acometendo grandes extensões (Figura 64.12). O aspecto clínico pode ser idêntico ao observado em pacientes imunocompetentes, no entanto, comumente, são mais extensas e recalcitrantes ao tratamento. O agente etiológico mais encontrado nesses pacientes também é o *Trichophyton rubrum*.



Figura 64.12 Dermatofitose extensa.

Formas não usuais, contudo, têm sido relatadas, e já foram descritos casos de dermatofitoses granulomatosas em pacientes com AIDS. Essas formas apresentam-se de modos variados, podendo ser localizadas ou generalizadas. Caracterizam-se por nódulos eritematosos que podem fistulizar, até quadros generalizados com lesões eritematodescamativas, pápulas, tubérculos, nódulos, adenopatias e, até mesmo, comprometimento ósseo.

O tratamento é realizado com os mesmos antifúngicos tópicos ou sistêmicos (dependendo da extensão das lesões), utilizados em pacientes imunocompetentes. Recidivas e reinfecções são comuns, mesmo após terapia sistêmica com terbinafina ou com compostos imidazólicos.

**Onicomioses.** Em pacientes imunossuprimidos pelo vírus HIV, é comum o envolvimento ungueal, por dermatófitos ou *Candida* spp. Uma apresentação bastante característica é a da onicomiose branca subungueal proximal, que tem como agente etiológico mais comum nesses pacientes o *Trichophyton rubrum*. Sobretudo nesse grupo de pacientes, não se pode usar fluconazol, por ser uma substância que penetra no SNC e que deve ser guardada para casos em que ocorra esse tipo de acometimento (natureza fúngica) ao longo da doença, além de induzir *Candida* spp à resistência. A coloração esverdeada nas unhas acometidas por fungos é característica da *Pseudomonas aeruginosa* como infecção oportunista (Capítulo 44, item *Onicomioses*).

**Foliculite pitirospórica.** A infecção pela *Malassezia* pode apresentar-se como pústulas foliculares, pruriginosas, localizadas na porção superior do tórax e membros. O tratamento é feito com o cetoconazol ou itraconazol VO.

**Histoplasmose.** É a micose sistêmica mais comum nos EUA. É endêmica em áreas com solos contaminados por fezes de morcegos e pássaros. Em pacientes com AIDS, é causa quase tão frequente de pneumonia quanto a criptococose. Apresenta-se por meio de febre, perda de peso, adenopatias, tosse, suores noturnos, dispneia, diarreia, hepatoesplenomegalia. Lesões cutâneas podem ocorrer em 10 a 25% dos pacientes, e em percentuais maiores nos casos com histoplasmose disseminada. Foram descritas, mais raramente, formas cutâneas primárias. As lesões cutâneas são polimórficas: manchas, nódulos, pápulas, umbilicadas (molusco-símiles) e, por vezes, lesões acneiformes, verrucosas ou ulcerações. Em geral, localizam-se na face, podendo ocorrer no tórax, nos membros e nas mucosas. O diagnóstico é confirmado pela histopatologia e pelo crescimento do fungo em cultura. O tratamento é feito com anfotericina B parenteral (dose cumulativa  $\geq 2$  g) e mantido com itraconazol oral por pelo menos 12 meses (fluconazol e cetoconazol não são efetivos).

**Criptococose.** Em pacientes com AIDS, a prevalência é de 3 e 20%, com taxa de mortalidade próxima a 100%. As lesões cutâneas estão presentes entre 10 e 20% dos pacientes com criptococose, podendo preceder os sintomas sistêmicos em 2 a 8 meses. As lesões também são pleomórficas, podendo apresentar-se como pápulas, pústulas, nódulos, úlceras, lesões acneiformes e, mais raramente, lesões que simulam molusco contagioso, herpes simples, sarcoma

de Kaposi e pioderma gangrenoso. O diagnóstico é feito pelo exame micológico e/ou histopatológico. O tratamento é a anfotericina B ou o fluconazol por 6 a 10 semanas; este último deverá ser mantido por tempo indeterminado.

**Infecção por *Penicillium marneffe*.** Nos países asiáticos, o fungo é causa relativamente comum de grave acometimento sistêmico em pacientes com imunodepressão importante. O número de casos descritos vem aumentando em diversos países da região. A história de viagem, sobretudo a países asiáticos, é de valor na anamnese.

As manifestações cutâneas podem estar presentes em 70 a 80% dos pacientes e caracterizam-se por pápulas cor da pele ou levemente eritematosas, com umbilicação central, numerosas e disseminadas pelo corpo (molusco-símiles). Eventualmente, são encontradas lesões nas mucosas (principalmente orofaríngea, conjuntival e genital). O diagnóstico é feito por meio de exame histopatológico e cultura. O tratamento deve ser feito com anfotericina B, 0,7 a 1,0 mg/kg/dia, ou com itraconazol, 400 mg/dia, até a completa resolução do quadro (Capítulo 45, item *Infecções fúngicas em imunodeprimidos*).

**Esporotricose.** A incidência da infecção pelo *Sporothrix schenckii* em pacientes imunossuprimidos não é diferente da que ocorre em imunocompetentes. No entanto, nos pacientes HIV-positivos, têm sido descritas lesões cutâneas ulceradas, disseminadas e com comprometimento sistêmico (ósseo, articular, pulmões e do SNC); assim, o fármaco de escolha é o itraconazol para os casos não complicados.

**Paracoccidioidomicose.** A descrição de casos de paracoccidioidomicose em pacientes infectados pelo vírus HIV mostra que o acometimento cutâneo é comum, inclusive com a ocorrência de lesões molusco-símiles. Geralmente, a doença ocorre de maneira aguda, à semelhança daquela que acomete jovens, com vários órgãos comprometidos simultaneamente. A paracoccidioidina é quase sempre negativa, e a sorologia, negativa ou em títulos baixos. O tratamento é feito com a anfotericina B.

Pacientes com leishmaniose cutaneomucosa tendem a apresentar maior número de lesões, acometimento mucoso mais intenso e pior resposta ao glucantime. A forma cutânea difusa anérgica já foi descrita na IRIS (SIRI), e o calazar é considerado, na Península Ibérica, uma infecção oportunista, devido ao grande número de casos entre usuários de drogas ilícitas intravenosas.

## **Distúrbios proliferativos**

**Dermatite seborreica.** Dermatose eritematoescamosa cujas áreas de eleição são aquelas ricas em glândulas sebáceas, como o couro cabeludo e regiões retroauriculares, pré-esternal, interescapular, axilar e pubiana. A etiologia é desconhecida, e é dermatose altamente frequente em pacientes com infecção pelo HIV, especialmente nos estágios avançados, acometendo cerca de 80% desses indivíduos, em contraste com os 3% da população geral. O papel da *Malassezia* é controverso, podendo o fungo ser o agente ou um infectante secundário.



A dermatite seborreica pode surgir até 2 anos antes do diagnóstico de AIDS, servindo como um marcador precoce da infecção pelo HIV. O aparecimento pode ser abrupto e intenso, e recidivas são comuns. À medida que a imunidade do paciente se deteriora, tende a disseminar-se, respondendo mais precariamente ao tratamento. O principal diagnóstico diferencial é a psoríase, quando acomete as regiões seborreicas. Alguns autores acreditam em um quadro de superposição entre as 2 afecções.

O tratamento deve ser feito com cremes e xampus à base de enxofre, ácido salicílico e corticoides não fluorados. O uso de corticosteroides tópicos está indicado apenas temporariamente, para controle do eritema e do prurido, sendo contraindicado no caso de lesões concomitantes de molusco contagioso. Outros medicamentos, como o cetoconazol tópico ou sistêmico, também têm sido utilizados. Atenção especial deve ser dada à possibilidade de interação medicamentosa entre o cetoconazol e os fármacos usados no tratamento antirretroviral e das infecções oportunistas, pela potencialização dos efeitos adversos.

**Psoríase.** Doença eritematodescamativa de evolução crônica, com períodos de remissão, às vezes com comprometimento articular, cuja etiologia é desconhecida. Acomete 1 a 2% da população geral, e sua frequência não está aumentada em indivíduos infectados pelo HIV. Nesses, a psoríase pode apresentar-se de 2 maneiras: em indivíduos jovens, sem história prévia de psoríase, que subitamente apresentam a doença com lesões disseminadas, ou em pacientes com doença prévia que sofrem agravamento abrupto.

Clinicamente, as formas e lesões características da psoríase não são diferentes das observadas em pacientes imunocompetentes. No entanto, lesões nas regiões axilares, inguinais, flexuras (*psoríase invertida*) são mais frequentes, assim como a artrite psoriática (30% em HIV-1 e 5% em HIV-2). Algumas vezes, pode assemelhar-se ou estar associada à dermatite seborreica.

O tratamento de pacientes com poucas lesões poderá ser realizado com medicações tópicas, à base de antralina, ácido salicílico e/ou óleo de cade. Corticosteroides tópicos também poderão ser empregados. Nas formas disseminadas, ou que não responderam aos tópicos, está indicada a acitretina ou a fototerapia com UVB ou PUVA. Tem sido descrita a melhora da psoríase com a instituição da terapia antirretroviral específica.

**Artrite reativa (síndrome de Reiter).** É uma síndrome rara que tem sido diagnosticada em pacientes HIV-positivos, com frequência de associação não casual. A síndrome caracteriza-se pelo aparecimento de artrite, uretrite e conjuntivite, com lesões cutâneas (10 a 20%) psoriasiformes nas regiões palmares, plantares, couro cabeludo e face extensora dos membros. Podem ocorrer ainda úlceras nas mucosas e balanite circinada. O tratamento poderá ser realizado com dapsona ou retinoides, e com os medicamentos tópicos da psoríase. A denominação síndrome de Reiter foi proscrita pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2000, passando a ser denominada *artrite reativa*.

**Ictiose adquirida.** A patogenia é desconhecida, podendo estar relacionada com o próprio vírus HIV ou com outras doenças associadas. A dermatose é caracterizada por xerodermia e pela existência de escamas semelhantes às de peixe, por vezes circunscritas aos membros inferiores, às vezes acometendo todo o corpo. É comum a sua observação em pacientes já em estágios avançados de imunodepressão (23 a 30%). Outras etiologias, tais como hanseníase virchowiana, e administração de medicamentos (clofazimina, ácido nicotínico etc.) devem ser afastadas (Capítulo 66, item *Ictioses*).

O tratamento deve ser feito com cremes hidratantes associados a ácido salicílico (2 a 3%) ou ureia (5 a 10%).

## **Distúrbios neoplásicos**

**Sarcoma de Kaposi (SK).** Neoplasia de células endoteliais causada por um vírus denominado HHV-8 ou KSHV (*Kaposi's sarcoma herpes virus*). O gene mais importante do HHV-8 latente é *ORF73*, que codifica o LANA ou LAN-1, antígeno que impede a apresentação do antígeno de histocompatibilidade (HLA) pelas células infectadas, ajudando a “driblar”, deste modo, o sistema imune.

Antes do advento da epidemia de AIDS/HIV, 3 apresentações de sarcoma de Kaposi eram bem estabelecidas: (1) *clássica* – caracterizada pelo surgimento em pacientes com idade acima de 60 anos, de origem mediterrânea ou judaica; (2) *endêmica africana*, que acometia indivíduos mais jovens; e (3) *iatrogênica*, observada em pacientes submetidos a transplante e em uso de medicamentos imunossupressores, nos quais a suspensão pode ocasionar a regressão da neoplasia. Na década de 1980, uma 4<sup>a</sup> apresentação, associada à infecção pelo HIV, tornou-se a mais frequentemente diagnosticada. Acometia indivíduos jovens, do sexo masculino, homo e bissexuais, raramente ocorrendo em usuários de drogas ilícitas, hemofílicos, hemotransfundidos ou mulheres. Após a introdução dos inibidores de protease, sua incidência diminuiu, mas continua como a neoplasia mais comum nos pacientes com AIDS.

Essa variedade denominou-se *sarcoma de Kaposi epidêmico*, e caracteriza-se clinicamente pela existência de máculas, pápulas, placas, nódulos ou tumores de tonalidade eritematoviolácea, podendo, nos estágios iniciais, apresentar-se eritematosas ou hipercrômicas. As lesões são normalmente assintomáticas, e alguns pacientes relatam prurido precedendo o aparecimento das mesmas. Pode ocorrer dor quando os pés são acometidos. Podem localizar-se em qualquer local do tegumento, com tendência à simetria, e frequentemente acometem também as regiões superiores do corpo: cabeça, pescoço e porção superior do tronco. Na cabeça, os locais comumente afetados são a ponta do nariz e a região periorbitária (Figura 64.13). A mucosa oral frequentemente é afetada, sobretudo palato, úvula e língua (Figura 64.14). Alguns pacientes podem apresentar 1 ou 2 lesões, no entanto, em geral, várias lesões desenvolvem-se rapidamente (Figuras 64.15 e 64.16). Fenômeno de Köebner é observado, no qual traumatismos podem ser responsáveis pelo

surgimento de novas lesões (pode haver recidiva no local da cicatriz, quando é realizada a retirada cirúrgica das lesões). O trato gastrointestinal e os pulmões são acometidos em cerca de 40% dos casos (dados de necropsia). Náuseas, vômitos, disfagia, hemorragia digestiva, obstrução intestinal, tosse e dispneia podem ocorrer, de acordo com o órgão comprometido. Linfonodos acometidos podem determinar compressão de estruturas subjacentes e linfedema. A doença pode ser exclusivamente visceral, sem lesões cutâneas.



Figura 64.13 Sarcoma de Kaposi em localização característica em pacientes com AIDS.



Figura 64.14 Sarcoma de Kaposi em palato.



Figura 64.15 Sarcoma de Kaposi – lesão inicial.

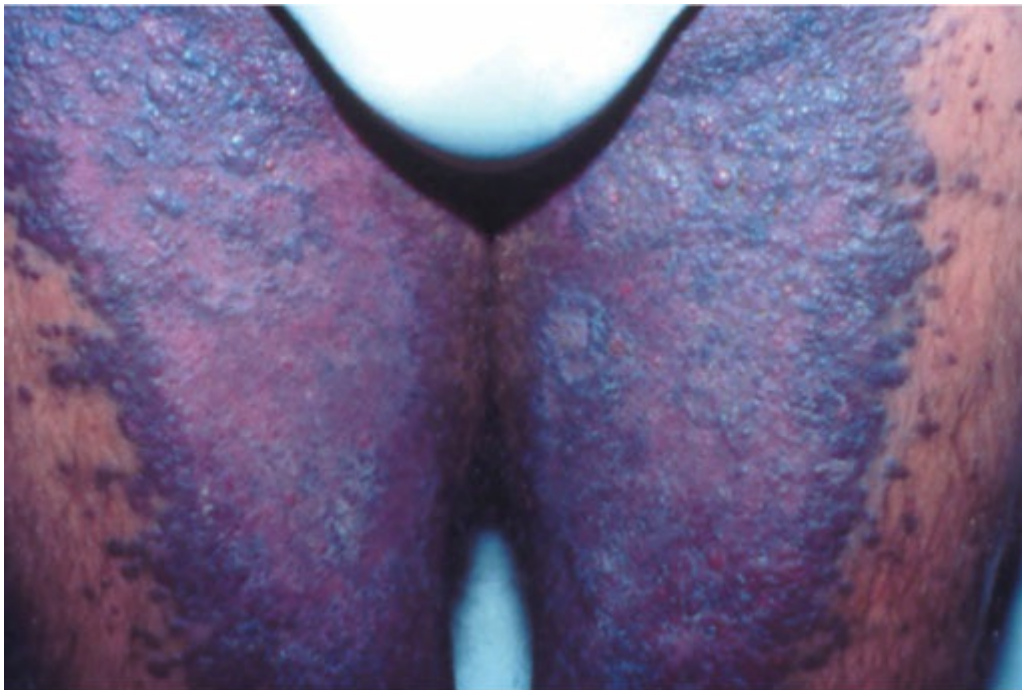


Figura 64.16 Sarcoma de Kaposi – lesões extensas.

O tratamento dependerá da extensão da neoplasia e do grau de imunodepressão do paciente (alguns autores preconizam terapia sistêmica para todos os casos). Os fármacos mais indicados por via sistêmica são as formulações lipossomais contendo daunorrubicina ou doxorrubicina; paclitaxel (Taxol®) é a terceira opção. Após a introdução dos inibidores da protease, casos de regressão da neoplasia foram relatados associados à melhora imunológica dos pacientes. O tratamento local é paliativo, indicado em lesões localizadas por motivos cosméticas ou onde o crescimento do tumor pode determinar compressões. Pode ser feito com radioterapia, *laser*, crioterapia e quimioterapia intralesional (vimblastina, bleomicina). Recentemente, foi descrito que a utilização do imiquimode a 5% em lesões localizadas pode ser útil (Capítulo 52, item *Sarcoma de Kaposi*).

**Neoplasias cutâneas primárias.** Alguns trabalhos têm demonstrado que a incidência de cânceres cutâneos – como o carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e

melanoma – estaria aumentada em pacientes imunodeprimidos. Os carcinomas basocelulares são a neoplasia cutânea mais frequente depois do sarcoma de Kaposi, e têm sido descritos mesmo em áreas não fotoexpostas. Com relação aos carcinomas espinocelulares, esses, principalmente os que ocorrem na região anogenital, estão associados a pior resposta terapêutica quando comparados aos imunocompetentes. Os melanomas, apesar de serem raras as ocorrências, têm evoluído de maneira mais rápida e agressiva, e com a ocorrência de metástases mais precoces.

### **Erupções papulopruriginosas**

O prurido é um sintoma muito comum em pacientes HIV-positivos, principalmente com doença avançada. Muitos pacientes apresentam pápulas pruriginosas que podem ter várias causas, incluindo foliculite eosinofílica, prurigo, escabiose, foliculite por *S. aureus* etc. (Figura 64.17).



Figura 64.17 Acne-foliculite.

**Foliculite eosinofílica.** A etiologia é desconhecida, com a dermatose ocorrendo em pacientes jovens, com estágio de imunodepressão avançado. Caracteriza-se por pápulas, pústulas foliculares e perifoliculares, pruriginosas, em disposição anular ou policíclica, localizadas na face e parte superior do tronco e dos braços. O diagnóstico pode ser confirmado pela histopatologia, que mostra infiltrado inflamatório folicular com predomínio de eosinófilos e ausência de bactérias ou fungos. Sobre tratamento, consulte o Capítulo 23.

**Erupção papular da AIDS, prurigo do HIV.** A etiologia é desconhecida, embora,

em muitos pacientes, esse tipo de lesão esteja associado a picadas de insetos (estrófulo). Caracteriza-se por lesões eritematopapulosas milimétricas, muito pruriginosas, localizadas preferencialmente na face e nas porções distais dos membros superiores e inferiores. De caráter recidivante, com períodos de piora e acalmia, levam ao aparecimento de cicatrizes atróficas e hipercrômicas, ao lado de lesões recentes escoriadas, mostrando o curso crônico da afecção. Em algumas regiões da África e do Caribe, o prurigo, sobretudo em adultos, está frequentemente associado à infecção pelo HIV e sua ocorrência é indicação de pesquisa de infecção retroviral.

A resposta é precária aos tratamentos já testados. Há tendência à melhora da sintomatologia em fases terminais da infecção, em que o desaparecimento de lesões é sinal de mau prognóstico. A histopatologia é semelhante à da foliculite eosinofílica, sem a riqueza de eosinófilos. As medicações são as mesmas usadas na foliculite eosinofílica, além de cuidados gerais, como a hidratação da pele com loções emolientes, já que a xerose é proeminente. Devem ser evitados sabonetes cáusticos, principalmente escabicidas, dando-se preferência àqueles à base de glicerina ou óleos vegetais. Os banhos devem ser frios e de curta duração, limitando o uso de sabonetes às regiões inguinal e perianal, pescoço e axilas.

Durante a síndrome de reconstituição imunológica, um prurido intenso e de difícil tratamento volta a aparecer em alguns pacientes; lembra a dermatite atópica e está frequentemente acompanhado de dermatogrfismo exuberante.

### **Escabiose**

A infecção pelo *Sarcoptes scabiei* em indivíduos infectados pelo HIV, frequentemente, tem apresentação típica, isto é, pápulas pruriginosas, especialmente em áreas intertriginosas, genitália etc. Em fases mais avançadas da imunodepressão, pode haver infestação maciça, generalizada, refratária a tratamento e poupando áreas características. Em outros casos, existe o predomínio das lesões crostosas, altamente contagiosas, facilmente observadas na microscopia direta de material retirado por raspagem do topo da lesão – é a chamada *sarna norueguesa*.

O tratamento tópico é feito com benzoato de benzila, lindano, permetrina, acompanhado de ivermectina (Capítulo 47).

### **Fotossensibilidade**

Alguns pacientes com a infecção pelo HIV apresentam evidente fotossensibilidade pela própria doença, visto que outras causas já foram excluídas (Figura 64.18).



Figura 64.18 Fotossensibilidade em paciente com AIDS.

### Hipertricose ciliar ou aumento dos cílios

Em alguns pacientes com AIDS, ocorre aumento, por vezes exagerado, do comprimento dos cílios. Embora existam relatos de associação temporal entre aumento de cílios e zidovudina (AZT), tal fenômeno também pode ser observado em pacientes que nunca fizeram uso dessa substância.

### Ulcerações inespecíficas do HIV

Na infecção e, com maior frequência, na doença, podem ocorrer ulcerações orais múltiplas, extensas e dolorosas, que dificultam a alimentação e podem afetar o esôfago e, com menos frequência, outras mucosas (Figura 64.19).



Figura 64.19 Ulceração inespecífica do HIV. (Cortesia do Dr. Bernardo Gaia.)

Os agentes etiológicos mais comumente envolvidos em lesões ulceradas no paciente com HIV são herpes simples, citomegalovírus, papilomavírus, *Candida* spp. e *Histoplasma* spp. Substâncias antirretrovirais como a zalcitabina (ddC) e, menos frequentemente, a didanosina (ddI) e a estavudina (d4T) podem também provocá-las. Portanto, a ulceração inespecífica relacionada com o próprio HIV deve ser sempre um diagnóstico de exclusão.

O tratamento local é feito com xilocaína gel e bochechos com antissépticos. A talidomida tem se mostrado muito útil nesses casos; o corticoide por via sistêmica é ainda uma alternativa

(prednisona 40 mg/dia).

### **Síndrome seca**

Faz parte da denominada *síndrome linfocítica infiltrativa difusa* que pode preceder a eclosão da AIDS. Ocorre em jovens e caracteriza-se por aumento das parótidas, olhos secos, com ou sem xerostomia, e que não está associada à doença de Sjögren, pois os autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB são negativos.

### **Porfíria cutânea tarda**

Não é incomum o relato de casos de porfíria cutânea tardia em pacientes infectados pelo vírus HIV, principalmente naqueles coinfectados com o vírus da hepatite ou portadores de hepatopatia prévia.

### **Leucoencefalopatia multifocal progressiva**

É uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal, decorrente da desmielização do sistema nervoso central, causada pelo poliovírus John Cunningham. Cerca de 50 a 70% da população têm anticorpos contra o vírus. A maioria dos casos descritos está relacionada com AIDS (85%), mas também com neoplasias hematológicas, imunossupressores e, recentemente, com as substâncias denominadas biológicas de uso crescente no tratamento de psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn etc. Alguns casos foram descritos e, inclusive, o efalizumabe foi retirado do mercado devido à quantidade de casos registrados. Outras substâncias deste grupo com maior quantidade de casos foram o rituximabe e o natalizumabe.

### **Manifestações dermatológicas ocasionadas por fármacos utilizados no tratamento da AIDS**

Ver item *Tratamento*, adiante.

**Inibidores de protease (IP).** Os pacientes em uso dos IP têm apresentado alterações na distribuição da gordura corporal, denominada *síndrome da lipodistrofia* ou *síndrome de redistribuição da gordura* (Capítulo 33, item *Lipodistrofia associada ao HIV/AIDS*).

Outros achados dermatológicos são a ocorrência de múltiplos granulomas piogênicos, queilite, ressecamento da pele e alopecia.

**Sulfametoxazol + trimetoprima.** É causa muito comum de *rash* eritematoso maculopapuloso em pacientes HIV-positivos. Casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) já foram descritos.

### **Tratamento**

A terapia antirretroviral (TARV) vem apresentando progressos constantes e, graças a isso, para aqueles pacientes que a utilizam, o padrão evolutivo da doença se tornou crônico, com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida. O emprego na literatura do acrônimo *HAART* (**h**ighly **a**ctive **a**ntiretroviral **t**herapy) confirma esse notável progresso.



Os objetivos do tratamento, principalmente com os esquemas que combinam vários fármacos, deverão ser a maximização da potência e a diminuição do risco de resistência, com um mínimo de efeitos colaterais. Por outro lado, continuam a ser pesquisadas substâncias que possam ter praticidade nos esquemas e vias de aplicação para o paciente e, se possível, ajudem na redução do custo monetário e operacional do tratamento.

Com relação ao vírus, é necessário bloquear a replicação viral, tornando-a indetectável e conseqüentemente levando à reconstituição imunológica quantitativa e qualitativa do paciente. O momento de começá-lo ainda é uma questão a ser definida, embora a tendência seja instituí-lo mais precocemente, sobretudo no futuro, com o advento de substâncias menos tóxicas e mais eficientes. É consenso iniciá-lo quando CD4 estiver menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, no entanto, com HIV-RNA superior a 10.000 cópias. Pacientes com CD4 entre 350 e 500 mm<sup>3</sup> e carga viral menor que 10.000 cópias podem adiar o início do tratamento, desde que estejam adequadamente monitorados. O tratamento é tóxico, dispendioso, complexo e requer dos pacientes uma grande adesão. Pacientes sintomáticos, obviamente, devem receber tratamento, o que inclui preferencialmente um inibidor de protease.

A concomitância de uma infecção oportunista requer atenção especial quanto a maior toxicidade ou perda de eficácia dos fármacos por conta de interações medicamentosas. Nesse caso, as possibilidades são múltiplas e os manuais sobre o assunto deverão ser consultados. A rigor, isso se aplica a qualquer medicamento.

Há 3 grandes grupos de antirretrovirais usados no tratamento da AIDS: os inibidores da transcriptase reversa – que podem ser *análogos de nucleosídeos* ou *não análogos de nucleosídeos* – e os *inibidores de protease*. Esquemas que utilizam a associação desses medicamentos são os chamados “coquetéis”, utilizados por agirem em diferentes estágios da infecção e porque o vírus, por sofrer mutações constantes e com relativa rapidez, torna-se facilmente resistente. Por isso, em geral, utilizam-se combinações de 2 inibidores da transcriptase reversa com um inibidor de protease. Observa-se, na prática, que outros esquemas também funcionam, embora ainda não tenham sido adequadamente comparados entre si, já que as possibilidades são múltiplas. Certas combinações apresentam ação sinérgica, ao passo que outras são antagônicas. Combinações entre inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos e entre estes e os não nucleotídeos podem funcionar como “poupadoras de inibidores de protease”, ou indicadas por motivos de intolerância, toxicidade ou interações medicamentosas. Atualmente, novas classes de antirretrovirais têm demonstrado que poderão ser bastante úteis no tratamento da AIDS: os *inibidores da integrase* e os *fármacos que atuam nos receptores CCR5*.

Atualmente, na gravidez, a escolha da TARV baseia-se nos mesmos parâmetros para mulheres não grávidas, embora não sejam conhecidos todos os riscos inerentes à situação. A quimioprofilaxia com AZT deve ser iniciada após a 14<sup>a</sup> semana; durante o trabalho de parto, uma dose de ataque de 2 mg/kg IV em 1 h, seguida de infusão contínua com 1 mg/kg/h até o parto e a

administração oral de xarope na dose de 2 mg/kg/6 h ao recém-nato por 6 semanas. A adição de outros antirretrovirais deverá ser indicada em função de parâmetros clínicos, virológicos e imunológicos. O efavirenz é teratogênico, e a ddI e a d4T devem ser evitadas. Recomendamos, para essa situação específica, a leitura da publicação da Public Health Service Task Force dos EUA, de novembro de 2003.

## **Resistência à TARV**

Um esquema terapêutico eficaz deve levar à queda da carga viral de pelo menos 1 log 10 (90%) 4 a 6 semanas após o início da terapia. Caso isso não ocorra e/ou a carga viral seja maior que 10.000 cópias/mL, é necessário considerar a alteração do esquema terapêutico. Caso tenha havido queda inicial da carga viral > 1 log 10, ou se a mensuração pré-tratamento não estiver disponível, mas a carga viral for inferior a 10.000 cópias/mL, sua mensuração deve ser repetida 12 a 16 semanas após o início do tratamento e outra vez na 24<sup>+</sup> semana é um dos melhores preditores de resposta a longo prazo, esperando-se que seja indetectável. Nesse momento, presume-se que tenha havido aumento de linfometria CD4. Se a carga viral não estiver indetectável após 24 semanas do início do tratamento, deve-se considerar a sua modificação, avaliando antes a adesão terapêutica. Após a carga viral ter se tornado indetectável, as suas mensurações e contagens de CD4 devem ser realizadas 2 a 3 vezes ao ano. Se houver deterioração clínica, retorno de CD4 aos valores iniciais ou falha virológica, é necessário considerar a modificação da terapia.

## **Inibidores da transcriptase reversa**

Há 2 tipos de inibidores: os *análogos de nucleosídios* e os *não nucleosídios*. Os primeiros são didesoxinucleosídios e, portanto, *análogos de nucleosídios*, nos quais o grupamento 3-hidroxi é quimicamente substituído. O mecanismo de ação inicia-se com a penetração dessas substâncias na célula infectada, na qual são fosforiladas inicialmente pela enzima timidina cinase celular e, então, a partir de outras enzimas, transformam-se em compostos trifosforados. Estes, além de serem potentes inibidores competitivos da transcriptase reversa, que é a polimerase viral, também atuam ao se incorporarem ao DNA viral na posição 3, impedindo a incorporação subsequente de outros nucleosídios. Os *não nucleosídios* são estruturalmente diferentes dos inibidores nucleosídios e se ligam em outros locais da enzima transcriptase reversa.

**Análogos de nucleosídios (ITRN).** Foram os primeiros fármacos utilizados no tratamento da AIDS. Um parafefeito comum a todos os ITRN é a acidose láctica com hepatomegalia e esteatose hepática. A toxicidade mitocondrial resultante ocasiona astenia, anorexia, náuseas, vômitos, miopatia, neuropatia, pancreatite, astenia e lipoatrofia reversível com a retirada do fármaco.

**Zidovudina (AZT).** Usada desde 1987, a substância é metabolizada no fígado e eliminada pelos rins. Mutações induzem resistência viral, principalmente em pacientes usuários por período prolongado e em monoterapia. É usada em vários esquemas, e em associação a outros

nucleosídios, fazendo parte da mesma cápsula (AZT + 3TC e AZT + 3TC + ABC). A dose utilizada é de 300 mg 2 vezes/dia, podendo ser ingerida com alimentos. O principal efeito colateral é sua mielotoxicidade, manifestada por granulocitopenia e anemia. Ocorre aumento do volume globular médio que não é responsivo ao ácido fólico ou à vitamina B<sub>12</sub>. No início do tratamento, é esperada a ocorrência de cefaleia, náuseas, insônia e dificuldade de concentração, que tendem a desaparecer em 1 mês. Outros efeitos frequentes e tardios são miosite e hepatotoxicidade. Hiperpigmentação de unhas (algumas ou todas), mucosa oral e, mais raramente, da pele pode ocorrer em indivíduos em uso de AZT, especialmente naqueles de pele escura. Há relatos de casos de hipertricose.

**Abacavir (ABC).** Existe em outros países associado ao 3TC e AZT no mesmo comprimido. As doses utilizadas são de 300 mg de 12/12 h. O efeito colateral mais comum é uma reação de hipersensibilidade (erupção cutânea, febre, sintomas digestivos, cefaleia, tosse, dispneia), ocorrendo nos primeiros 6 meses de tratamento. A reexposição pode levar ao óbito.

**Zalcitabina (ddC).** Está indicada sempre em combinação com AZT, não devendo ser utilizada com outros ITRN; tem excreção renal. É usada na dose de 0,75 mg 3 vezes/dia. Efeitos colaterais importantes e frequentes são neurite periférica (15 a 30%), pancreatite e estomatite aftosa.

**Didanosina (ddI).** Está indicada em pacientes refratários ou intolerantes ao AZT. Recomenda-se 400 a 500 mg/dia, em dose única ou dividida em 2 doses, idealmente com o estômago vazio. Pancreatite é frequente, sobretudo naqueles que estão em uso de pentamidina ou sulfa IV e em pacientes com história de alcoolismo. A neuropatia periférica pode ocorrer em 5 a 15% dos pacientes, devendo ser evitado o uso concomitante de isoniazida, vincristina, fenitoína, dentre outros fármacos.

**Estavudina (d4t).** É o ITRN mais potente, apresenta boa penetração no SNC e é uma substância bem tolerada. Está indicada apenas para doença avançada e em pacientes que não responderam a tratamento prévio. Nos pacientes com mais de 60 kg, deverão ser usados 40 mg de 12/12 h; naqueles com menos de 60 kg, a dose será de 30 mg. O principal efeito colateral é a neuropatia periférica (18%); intolerância gastrointestinal, hepatite e pancreatite são raras. Não deverá ser usada associada ao AZT.

**Lamivudina (3TC).** É um antirretroviral pouco potente; no entanto, é considerada substância de resgate, isto é, a mutação que induz a resistência ao 3TC restaura a sensibilidade ao AZT. Idealmente, só deve ser usada em associação a outras substâncias. Apresenta boa tolerância, com raros efeitos colaterais; podem ocorrer cefaleia, náuseas, diarreia, dor abdominal e insônia.

**Inibidores da transcriptase não nucleosídios (ITRNN).** Somente estão indicados em associação a pelo menos outro inibidor da transcriptase reversa do tipo análogo de nucleosídeo, mas preferentemente também a um inibidor de protease.

**Nevirapina (NFP).** Substância potente, com boa penetração no SNC. Metabolizada pelo fígado e

excretada por via renal. Não pode ser usada em monoterapia, porque a resistência se desenvolve em poucas semanas. Para evitar efeitos colaterais, deve ser utilizada nas primeiras 2 semanas na dose de 200 mg, 1 vez/dia, e, posteriormente, a cada 12 h. Erupções cutâneas frequentes, inclusive com casos de Stevens-Johnson, podem ocorrer no início do tratamento. A associação a inibidores da protease deve ser monitorada cuidadosamente pela utilização dos mesmos sistemas enzimáticos hepáticos.

**Delavirdina (DLV).** Apresenta perfil semelhante ao da nevirapina, com boa ação quando associada ao AZT, e seu uso concomitante com inibidores da protease exige cautela. Não é alterada pela ingestão com alimentos, e a posologia é de 400 mg de 8/8 h. O principal efeito colateral é uma erupção cutânea, por vezes autolimitada.

**Efavirenz (EFZ).** Medicamento potente, tem boa penetração no SNC, pode apresentar resistência cruzada com outros ITRNN, dose única diária de 600 mg. Efeitos colaterais mais comuns são tontura, euforia e insônia. Assim como outras substâncias dessa classe, pode ocasionar erupção cutânea e, mais raramente, casos de Stevens-Johnson.

### **Inibidores de protease (IP)**

Inibem a protease do HIV, que é uma enzima necessária à clivagem dos precursores das poliproteínas virais, impedindo com isso a produção de proteínas funcionais do HIV. São fármacos potentes; no entanto, só devem ser usados em combinação com outros antirretrovirais. Efeitos colaterais comuns a todos os inibidores da protease são lipodistrofia, hiperlipidemia e resistência à insulina. Todos os IP interferem no metabolismo hepático, via citocromo P450; portanto, as interações medicamentosas são frequentes.

É proibido o uso concomitante de substâncias como astemizol, terfenadina, midazolam, cisaprida e rifampicina. Outras têm interação específica com o ritonavir (dexametasona, propoxifeno, ergotamina, piroxicam etc.). É contraindicada a associação indinavir/saquinavir; contudo, é permitido nelfinavir/saquinavir, saquinavir/ritonavir.

**Saquinavir (SQV).** A apresentação atual em cápsulas gelatinosas melhorou muito a biodisponibilidade do fármaco, a metabolização hepática e a excreção biliar. Usada com o ritonavir ou o nelfinavir em pacientes com falha terapêutica. A dose indicada é de 600 mg de 8/8 h. Os principais efeitos colaterais são náuseas, dor abdominal, diarreia, cefaleia, hepatotoxicidade, além dos efeitos comuns no metabolismo da glicose e dos lipídios. Evite o uso em conjunto com a rifampicina, que diminui muito seus níveis séricos.

**Indinavir (IDV).** A dose recomendada é de 800 mg de 8/8 h, ou 1.200 de 12/12 h. Eliminação renal ocorre por meio de cristais. A ingestão diária é de 2 L de líquidos para evitar a nefrolitíase. Outros efeitos colaterais são cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, gosto metálico na boca, astenia, insônia, trombocitopenia e hepatite. Há ainda efeitos mucocutâneos, como alopecia, xerodermia e lesões granuloma piogênico-símiles. Também não deve ser utilizado em conjunto com a

rifampicina.

**Ritonavir (RTV).** A dose recomendada é de 600 mg de 12/12 h, com alimentos. Podem ocorrer intolerância gastrointestinal, cefaleia, parestesia em extremidades e perioral; além de aumento das transaminases, do colesterol e triglicerídios. Há efeitos na distribuição de gordura comuns aos outros IP, e é o que apresenta maior capacidade de desencadear xantoma. A existência de álcool em sua formulação poderá acarretar efeito *antabuse* quando utilizado com dissulfiram, monossulfiram, metronidazol e outras. Interações medicamentosas frequentes.

**Nelfinavir (NFV).** Apresenta potência semelhante à dos outros inibidores da protease; no entanto, é o único dessa classe em que não há desenvolvimento de resistência cruzada. A dose usada é de 1.250 mg 2 vezes/dia ou 750 mg 3 vezes/dia. É o IP mais bem tolerado. O efeito colateral mais comum é a diarreia; podem ocorrer aumento das transaminases, depressão e vômitos.

**Amprenavir (APV).** É uma sulfonamida com metabolismo hepático, sendo a maior parte da substância eliminada pelas fezes. A dose recomendada é de 1.200 mg de 12/12 h, podendo ser tomada com ou sem alimentos. Os principais efeitos são náuseas, diarreia, vômitos, exantema, cefaleia e hepatotoxicidade.

### **Inibidores da integrase**

Agem no núcleo da célula, impedindo que o DNA viral integre-se ao DNA da célula infectada.

**Raltegravir (mk-0518).** Em pacientes já tratados, na dose de 400 mg, 2 vezes/dia, o raltegravir mostrou resultados semelhantes aos do efavirenz na redução da carga viral a níveis indetectáveis ao final de 48 semanas e menor incidência de efeitos colaterais relacionados com o sistema nervoso central (tonturas, cefaleia, pesadelos etc.). Foi aprovado recentemente pela FDA.

**Elvitegravir.** Trata-se de uma substância com estrutura semelhante à das quinolonas, utilizada em doses de 125 mg, 2 vezes/dia, junto ao ritonavir. Os estudos em fase II mostraram boa tolerância à substância.

### **Antagonistas do receptor CCR5**

O vírus HIV, para entrar nas células T CD4 humanas, necessita ligar-se ao receptor CD4 da superfície celular e aos correceptores CCR5 ou CXCR4; caso contrário, é incapaz de infectar novas células. Portanto, trata-se de uma classe de fármacos que não atua diretamente no ciclo de replicação do vírus. A sua indicação se faz principalmente em casos de pacientes resistentes a vários antirretrovirais e pacientes com populações virais que mostram tropismo pelo receptor CCR5.

**Maraviroque.** Aprovado pela FDA nas doses de 300 mg, 2 vezes/dia, para uso associado a outros antirretrovirais. Os efeitos colaterais mais comuns relatados foram diarreia, náuseas, fadiga e cefaleia. Mostrou eficácia semelhante à do efavirenz em pacientes tratados, e inferior em

pacientes virgens de tratamento.

**Vicriviroque.** É usada por via oral 1 vez/dia, na dose de 30 mg. Encontra-se em fase III com estudos em pacientes tratados e virgens de tratamento. No entanto, em 2007, estudos em pacientes não tratados foram interrompidos por reaparecimento de cópias virais em níveis considerados inaceitáveis.

**Pro 140.** Anticorpo monoclonal anti-CCR5 que se mostrou capaz de manter suprimida a carga viral por 4 semanas após dose única da substância por infusão venosa.

## ▪ **Dermatoses associadas ao vírus HTLV**

*Enio Ribeiro Maynard Barreto*

O HTLV-1 (*human T lymphotropic virus type 1*) foi reconhecido como o primeiro retrovírus humano há cerca de 30 anos. Foi isolado de células de portador de linfoma cutâneo. O HTLV-1 e HTLV-2 são pró-vírus incorporados ao DNA de linfócitos. A maioria dos portadores permanece como carreadores assintomáticos por toda a vida; no entanto o vírus causa doenças graves em alguns pacientes. O HTLV-1, identificado por Poiesz *et al.* (1980), é associado à dermatite infecciosa na criança (1990), paraparesia espástica tropical (Gessain *et al.*, 1985) no adulto jovem e leucemia/linfoma humano de células T (Takatsuk *et al.*, 1977) no adulto. Obviamente, nem sempre ocorre assim; na literatura, existe descrição das 3 entidades em uma mesma pessoa. Além das doenças referidas, há comprovações de comprometimento ocular (uveíte), articular, infecção broncopulmonar, endócrino (tireoidite), dentre outros. Sua transmissão ocorre por transfusão sanguínea, relação sexual, objetos contaminados (agulhas) e por meio de transmissão vertical, em especial a amamentação.

A infecção pelo HTLV também causa grande desregulação no sistema imune. O vírus já foi detectado em linfócitos do sangue periférico e das lesões dermatológicas. Outras afecções cutâneas também são relacionadas com o HTLV, como xerodermia, ictiose adquirida, dermatite seborreica, prurigo nodular e outras doenças não infecciosas. Há também maior incidência de doenças infecciosas, provavelmente relacionadas com o acometimento do sistema imune do hospedeiro, como dermatofitoses, escabiose comum, sarna norueguesa, verruga vulgar e infecções bacterianas. Candidíase, eritema palmar e malar e xerose cutânea já foram descritos em associação à paraparesia espástica tropical.

## **Dermatite infecciosa**

### **Conceito**

A dermatite infecciosa (DI) foi descrita, em 1966, por Sweet, na Jamaica, como um tipo de eczema peculiar encontrado, principalmente em crianças desnutridas. Logo a seguir, em 1967, Margaret Walshe detalhou-a e estabeleceu alguns parâmetros. Em 1990, La Grenade *et al.* relacionaram-na com o HTLV-1. Tudo indica que as pessoas com dermatite infectiva apresentam

uma carga viral maior que as somente portadoras do vírus, como também há possibilidade de fatores genéticos, antígenos de histocompatibilidade (HLA), estarem envolvidos no desenvolvimento da doença.

Lenzi *et al.*, em 1996, relataram o primeiro caso brasileiro. La Grenade *et al.* sugeriram os critérios para o diagnóstico da dermatite infectiva.

Os critérios para diagnóstico são:

1. lesões dermatológicas
2. rinorreia crônica
3. pronta resposta à terapia antibacteriana estabelecida, com recidiva após a suspensão
4. início precoce na infância
5. soropositividade para HTLV-1.

Dos 5 critérios, 4 devem ser cumpridos e, destes, obrigatoriamente, os de nº 1, 2 e 5.

## **Clínica**

Trata-se de dermatite exsudativa, eczematosa, que se localiza principalmente no couro cabeludo, regiões retroauriculares, pavilhões auriculares e conduto auditivo externo, sulco nasogeniano, região cervical, axilas, umbigo e regiões inguinais acompanhada de rinorreia crônica (em especial, porção anterior das fossas nasais), mesmo que sejam somente crostas, e blefaroconjuntivite (Figuras 64.20 e 64.21). Outros achados frequentes são: cultura positiva para *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico da pele ou das fossas nasais, na maioria das vezes traduzindo infecção, erupção papulosa fina, disseminada, nos casos mais graves, linfadenomegalia generalizada, com linfadenopatia dermopática, anemia, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, elevação de IgD, IgE e leve de IgG e aumento do CD4, CD8 e da relação CD4/CD8.



Figura 64.20 Dermatite infecciosa – quadro exsudativo acompanhado de infecção.



Figura 64.21 Dermatite infecciosa – erosões e crostas decorrentes de rinorreia crônica.

### **Diagnóstico diferencial**

Dermatite atópica, dermatite seborreica e eritrodermias por outras causas.

### **Exames laboratoriais**



Sorologia para HTLV-1/2-ELISA/*Western-blot*, reação em cadeia da polimerase (PCR), quando necessário; exame bacteriológico do exsudato nasal e outros procedimentos, visando à avaliação do paciente, inclusive do ponto de vista imunológico. Na patologia, temos hiperkeratose ou parakeratose, espongiase, acantose variável e crostas, exocitose e abscessos de Pautrier e, mais raramente, de Munro. É uma dermatite eczematosa indistinguível, por exemplo, da dermatite seborreica ou atópica e, em alguns casos, muito semelhante à psoríase.

## **Tratamento**

O uso de antibióticos/quimioterápicos antibacterianos tópicos ou sistêmicos está indicado assim como corticosteroides tópicos e xampus ceratolíticos. Nos casos de infecções recorrentes, recomenda-se profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima.

## ***Leucemia linfoma de células T do adulto***

Há 4 subtipos de apresentação do leucemia/linfoma humano de células T: leucêmico agudo, linfoma, crônico, e *smoldering* (indolente, forma oligossintomática) que têm boa definição por critérios clinicolaboratoriais (Figura 64.22). As células leucêmicas no sangue são pleomórficas e apresentam um núcleo caracteristicamente lobulado (*flowers cells*). Elas representam uma expansão monoclonal; cada uma carrega cópias do DNA pró-viral. No tratamento da leucemia, quando se obtêm sucesso com o controle da doença graças a esquema citostático agressivo (esquema CHOP, ou outros esquemas), está indicado o uso de interferon- $\alpha$  2b associado à zidovudina (AZT), o que confere maior sobrevida. O tratamento com anti-CD25 está em experimentação e vem apresentando resultados promissores (Capítulo 53, item *Linfoma/leucemia de células T do adulto*).



Figura 64.22 Leucemia linfoma de células T do adulto (Cortesia Dr. André R. Adriano.)

## ▪ Outras imunodeficiências secundárias

Neste grupo, enquadraríamos as imunodeficiências causadas por processos neoplásicos e pelo uso de fármacos imunossupressores. De modo geral, nesses casos, as manifestações dermatológicas não são muito diferentes das descritas anteriormente, e há maior propensão ao desenvolvimento de neoplasias, inclusive cutâneas, sobretudo carcinoma espinocelular.

## ► Bibliografia

### Imunodeficiências primárias

- Abinun M, Spickett G, Appleton AL, Flood T, Cant AJ. Anhidrotic ectodermal dysplasia associated with specific antibody deficiency. *Eur J Pediatr*. 1996 Feb;155(2):146-7.
- Abrams M, Paller A. Genetic immunodeficiency diseases. *Advances Dermatol*. 2007;23:197-229.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL *et al*. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
- Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med*. 2007 Sep;120(9):764-8.
- Bonilla FA, Bernstein L, Khan DA, Ballas ZK *et al*. Practice Parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 May;94(5 Suppl 1):S1-63.
- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S571-81.
- Bousfiha AZ, Jeddane L, Ailal F *et al*. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol*. 2013 Aug;33(6):1078-87.
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007 Sep;27(5):497-502.
- Carneiro-Sampaio M, Jacob CMA, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 May;22(3):345-6.
- Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM *et al*. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013 May;33(4):716-24.
- Carneiro-Sampaio MM, Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun*. 2007 Apr;75(4):1545-55.
- Castelo-Branco ABX. Perfil clínico e laboratorial de pacientes com suspeita de imunodeficiência primária atendidos em um serviço de referência do Rio de Janeiro. Dissertação de Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher. Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ. 150 f, 2008.
- Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER (ed.). *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- de Vries E, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multistage diagnostic protocol designed for nonimmunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012 Jan;167(1):108-19.
- Fagundes FVB. Aspectos clínicos dos pacientes com imunodeficiência primária submetidos a transplante de

células progenitoras hematopoiéticas em um centro de referência do Estado do Rio de Janeiro. (2010). Dissertação de Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher. Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, xii, 110f.

Grateau G, Duruöz MT. Autoinflammatory conditions: when to suspect? How to treat? *Best Prace Res Clin Rheumatol*. 2010 Jun;24(3):401-11.

Grumach A, Duarte AJ, Bellinati-Pires R *et al*. Brazilian Report on Primary Immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow up time of 15 years. *Clin Immunol*. 1997 Jul;17(4):340-5.

Grumach AS, Duarte AJS. Imunodeficiências primárias: noções gerais. In: *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. Grumach AD (Ed.). 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

Grumach AS. *Angioedema hereditário*. São Paulo: EPM, 2009.

Gubinelli E, Posteraro P, Cocuroccia B, Girolomoni G. Epidermodysplasia verruciformis with multiple mucosal carcinomas treated with pegylated interferon alfa and acitretin. *J Dermatolog Treat*. 2003 Sep;14(3):184-8.

Jeffrey Modell Foundation 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency (2009). Acesso em: 23 Fev 2013. Disponível em: <http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/General10WarningSignsFINAL.pdf>.

Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):784-90.

Knerr V, Grimbacher B. Primary immunodeficiency registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;7(6):475-80.

Kokron C, Errante PR, Barros MT *et al*. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc*. 2004 Dec;76(4):707-26.

Lindgren M, Kobrynski L, Rasmussen S, Moore C, Grosse S, Vanderford M *et al*. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases. A potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep*. 2004 Jan 16;53(RR-1):1-29.

Milner JD, Brechley JM, Laurence A *et al*. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008 Apr 10;452(7188):773-6.

Nagy N, Grattan CE, McGrath JA. New insights into hereditary angio-oedema: Molecular diagnosis and therapy. *Australasian Journal of Dermatology*. 2010 Aug;51(3):157-62.

Olaiwan A, Chandesris MO, Freitag S *et al*. Cutaneous findings in sporadic and familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1167-72.

Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007 Aug;33(3):585-623.

Pinto ALM. Manifestações orais e dentárias em pacientes com deficiências de fagócitos: uma revisão sistemática da literatura científica. (2011). Dissertação de Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher. Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, 144f.

Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S *et al*. STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1667-8.

Torgerson TR. Overview of Routes of IgG Administration. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33 Suppl 2:S87-9.

## **Imunodeficiências secundárias**

Akamine H, Takasu N, Komiya I *et al*. Association of HTLV-1 with autoimmune thyroiditis in patients with adult T-cell leukaemia (ATL) and in HTLV-1 carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Oct;45(4):461-6.

Anonymous. Nuevo nombre para el *Pneumocystis* del humano: *Pneumocystis jiroveci*. *Revista Panamericana de*

- Bartlett JG, Gallant JE. *Medical management of HIV infection*. Baltimore: Johns Hopkins University, 2001-2002.
- Bittencourt A, Oliveira FM. Dermatite infecciosa associada ao HTLV1 – Revisão. *An Bras Dermatol*. 2001 Nov-Dez;76(6):723-32.
- Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998 Jul-Aug;40(4):245-51.
- Brasil. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- de Oliveira MF, Bittencourt AL, Brites C, Soares G, Hermes C, Almeida FO. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a 7-year-old boy associated with infective dermatitis. *J Neurol Sci*. 2004 Jul 15;222(1-2):35-8.
- Di Lerna V. Progressive multifocal leukoencephalopathy and antipsoriatic drugs: assessing the risk of immunosuppressive treatments. *Int J Dermatol*. 2010;49:631-5. 2010 Jun;49(6):631-5.
- Emmelkamp JM, Rockstroh JK. CCR5 antagonists: comparison of efficacy, side effects, pharmacokinetics and interactions: review of the literature. *Eur J Med Res*. 2007 Oct 15;12(9):409-17.
- Giamarellou H. AIDS and the skin: parasitic diseases. *Clin Dermatol*. 2000 Jul-Aug;18(4):433-9.
- Kawakami K, Miyazato A, Iwakura Y, Saito A. Induction of lymphocytic inflammatory changes in lung interstitium by human T lymphotropic virus type 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):995-1000.
- La Grenade L, Manns A, Fletcher V *et al*. Clinical, pathologic and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I: associated infective dermatitis children. *Arch Dermatol*. 1998 Apr;134(4):439-44.
- La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*. 1990 Dec 1;336(8727):1345-7.
- La Grenade L, Sonoda S, Miller W *et al*. HLA DRB1\*03:01/DQB1\*06:01 haplotype in HTLV-I-associated familial infective dermatitis may predict development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Am J Med Genet*. 1996 Jan 2;61(1):37-41.
- Lenzi MER, Araújo AQ, Cuzzi T *et al*. Dermatite infectiva associada ao HTLV1: relato de um caso. *An Bras Dermatol*. 1996;71(2):115-8.
- Manela-Azulay M. Manifestações dermatológicas. In: Marangoni D, Schechter M. *Doenças infecto-contagiosas*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- Memar OM, Tryng SK. Antiviral agents in dermatology current status and future prospects. *Int J Dermatol*. 1995 Sep;34(9):597-606.
- Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1181-5.
- Murdoch DM, Venter WD, van Rie A, Feldman C. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 May 8;4:9.
- Nair V, Chi G. HIV integrase inhibitors as therapeutic agents in AIDS. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):277-95.
- Nakao K, Matsumoto M, Ohba N. Seroprevalence of antibodies to HTLV-1 in patients with ocular disorders. *Br J Ophthalmol*. 1991 Feb;75(2):76-8.
- Narayan D, Silva D, Doshi M. Multiple clinical manifestation of HTLV1 infection in a single patient. *West Indian Med J*. 2003 Dec;52(4):322-4.

- Nobre V, Guedes AC, Proietti FA *et al.* Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV-1/2. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005 Jan-Feb;38(1):43-52.
- O'Brien JJ, Campoli DM. Acyclovir. An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1989 Mar;37(3):233-309.
- Peçanha EP, Antunes OAC. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Quim Nova.* 2002 Nov-Dez;25(6):1108-16.
- Richmann DD. Antiviral therapy of HIV infection. *Annu Rev Med.* 1991;42:69-90.
- Rogers HD, MacGregor JL, Nord KM *et al.* Acquired epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):315-20.
- Rosen T. Limited extent AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma responsive to imiquimod 5% cream. *Inter J Dermatol.* 2006 Jul;45(7):854-6.
- Rubini N. Epidemiology of AIDS. In: Basílio de Oliveira CA. *ATLAIDS.* 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.
- Santiago MB, Crusoé EQ, Matos AV. Manifestações reumatológicas associadas à infecção pelo HTLV-1. *Rev Bras Reumatol.* 2002 Set-Out;42(5):306-10.
- Silva FA, Meis E, Dobbin JA, Oliveira MSP. Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. *Rev Bras Cancer.* 2002 Out-Dez;48(4):585-95.
- Silveira-Lima T, Pinto APFL, Cuzzi T, Trope BM. Prurigo como marcador cutâneo de infecção pelo HTLV. *Rev Soc Port Derm Ven.* 2013 Abr-Jun;71(2): 229-32.
- Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(3):177-88.
- Sinha S, Fernández G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol.* 2008 Dec;47(12):1263-70.
- Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol.* 1966 Feb;78(2):93-100.
- Tiussi RM, Cau ALO, Diniz LM, Lucas EA. Sarcoma de Kaposi: achados clinico-patológicos nos pacientes atendidos no Hospital Universitário Cassiano Moraes – Vitória – Espírito Santo, Brasil. *An Bras Dermatol.* 2012 Mar-Abr;87(2):258-65.
- Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *Br J Dermatol.* 1967 Apr;79(4):229-36.
- Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46(2):284-93.

# Parte 18 ■ Genodermatoses e Disembrioplasias Cutâneas

- 65 ■ Conceitos Básicos e Exames Complementares em Genética, 834
- 66 ■ Genodermatoses com Distúrbio da Ceratinização, 840
- 67 ■ Genodermatoses Acantolíticas com Disceratose e Doenças Relacionadas, 854
- 68 ■ Genodermatoses Hiperplásicas, Aplásicas, Displásicas e Atróficas, 857
- 69 ■ Genodermatoses Mesenquimais, 863
- 70 ■ Genodermatoses com Fotossensibilidade, 867
- 71 ■ Genodermatoses Neurocutâneas, 870
- 72 ■ Outras Genodermatoses, 878

# Conceitos Básicos e Exames Complementares em Genética

*Aguinaldo Bonalumi Filho, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

As malformações cutâneas congênitas são alterações morfológicas e/ou funcionais que se originam durante a formação do embrião; podem ser clinicamente congênitas, quando já se apresentam em toda a plenitude ao nascimento, ou manifestar-se clinicamente apenas mais tarde, embora o defeito, em si, seja embrionário. Dividimos as malformações congênitas em 2 grandes grupos: *genodermatoses* e *disembrioplasias*, cujas diferenças estão resumidas no Quadro 65.1.

**Quadro 65.1**

Diferenças entre genodermatoses e disembrioplasias cutâneas.

Características	Genodermatoses	Disembrioplasias cutâneas
Genéticas (decorrentes de alterações cromossômicas)	Sim	Não
Seguem as leis da herança	Sim	Não
Antecedentes familiares	Sim, na maioria dos casos	Não
Instalação da patologia	Durante a concepção, por genes anormais ou por mutação espontânea	Depois da concepção, por alterações do mecanismo regulador dos tecidos
Extensão das lesões	Generalizadas ou circunscritas	Essencialmente circunscritas

Cabe ainda definir alguns termos empregados com frequência em genética e na dermatologia, como os que se apresentam a seguir.

► **Nevus ou nevo (n.).** É uma malformação congênita, em geral circunscrita e sem conotação genética, que se apresenta ou não ao nascimento, à custa de células pertencentes a qualquer estrutura tecidual da pele. São exemplos: n. melanocítico (melanócitos), n. epidérmico



(queratinócitos) e n. écrino (glândulas écrinas) etc. Os nevos são hamartomas na pele.

► **Hamartoma.** Malformação tumoral à custa de uma proporção e/ou arranjo anormal dos componentes habituais de determinado tecido ou órgão.

► **Facomatose.** A palavra deriva do grego (*facus* = lente, mancha; e *oma* = tumor); o conceito surge a partir de um facoma retiniano nem sempre encontrado nas manifestações das doenças que compõem o grupamento, que são: esclerose tuberosa, neurofibromatoses, ataxia-telangiectasia, doença de von Hippel-Lindau e síndrome de Sturge-Weber. O sistema nervoso central bem como os órgãos de origem ectodérmica são os mais acometidos, em especial pele e olho. Displasia neuroectodérmica, genodermatose neuroectodérmica e genoneurodermatoses são sinônimos.

► **Linhas de Blaschko (1901).** Constituem um sistema de linhas que corresponde ao padrão de desenvolvimento e crescimento naturais da pele; não está relacionado com estruturas nervosas ou vasculares. É resultante provavelmente de mosaicismos. Alguns exemplos de doenças, névicas ou não, que podem apresentar este arranjo são incontinência pigmentar, líquen estriado, telangiectasia nevoide e nevo epidérmico (Figuras 65.1 e 65.2).

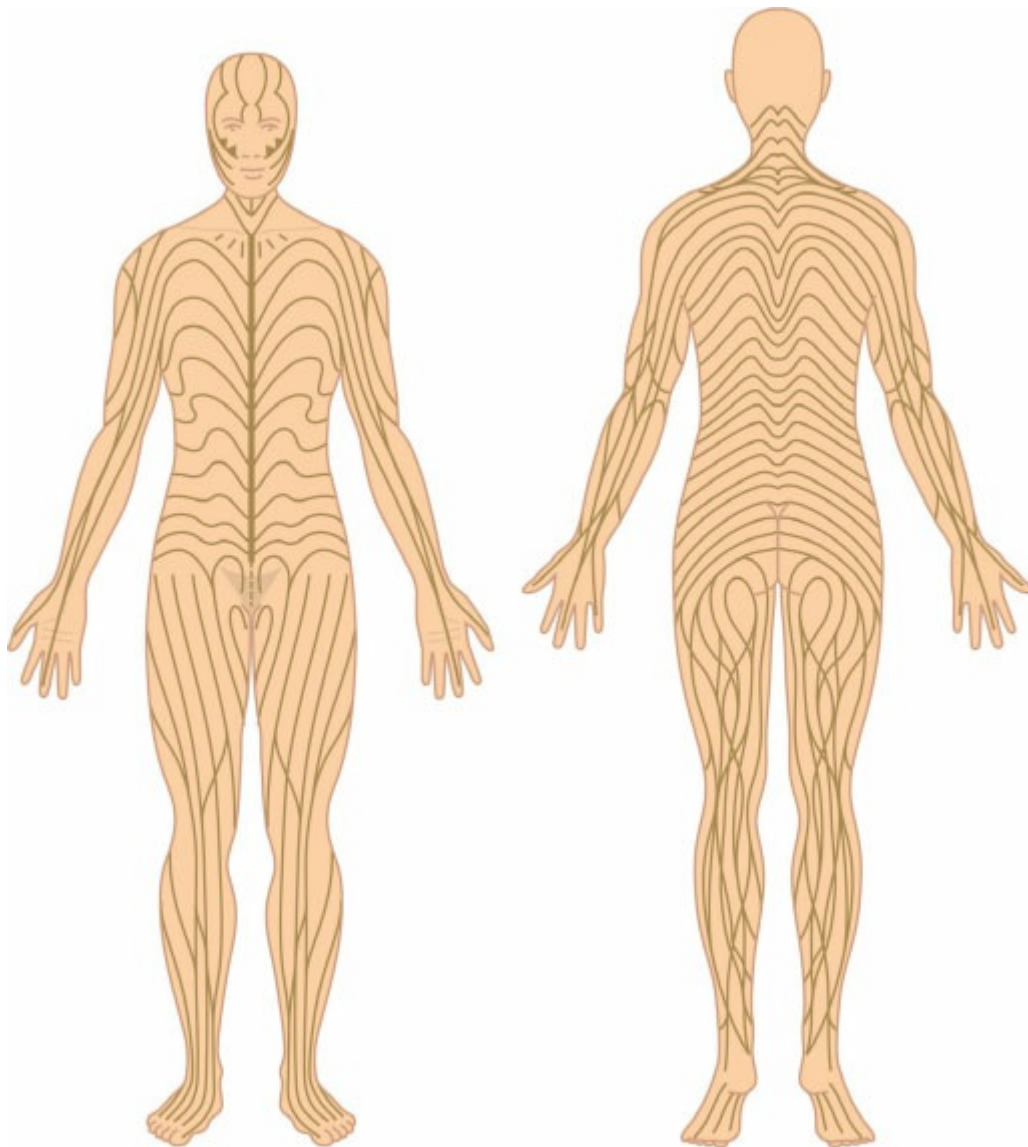


Figura 65.1 Linhas de Blaschko.



Figura 65.2 Linhas de Blaschko – síndrome do nevo epidérmico. (Cortesia do Dr. Gustavo Constanza.)

- ▶ **Doença familiar.** É um fenótipo que ocorre geralmente em mais de um membro da família; tem etiologia genética (p. ex., neurofibromatose). Doença familiar é a que ocorre no ambiente em que se vive, acometendo também não membros da família (p. ex., escabiose).
- ▶ **Doença congênita.** É aquela que se apresenta desde o nascimento; pode ter etiologia genética (p. ex., feto arlequim) ou não genética (p. ex., sífilis congênita).
- ▶ **Doença hereditária.** É aquela cujo mecanismo de transmissão depende, na grande maioria dos casos, da configuração genética dos progenitores. Nem sempre uma doença hereditária é congênita, uma vez que nem sempre se manifesta ao nascimento (p. ex., esclerose tuberosa). Mutações espontâneas explicam os casos não familiares.

- ▶ **Doença genética.** Ocorre como consequência de anomalias (nem sempre hereditárias) da estrutura genética.
- ▶ **Éxons e íntrons.** O DNA e o RNA controlam de maneira integrada a síntese de proteínas. Cada proteína que é sintetizada na célula tem sua função. O DNA se localiza no núcleo da célula e a síntese de proteína ocorre nos ribossomos. A informação para a síntese da proteína deve ser, portanto, transportada do núcleo para o citoplasma; o RNA faz esta função. O DNA é transcrito em RNA, e este, traduzido em proteína. O RNA é formado copiando a mensagem do DNA de modo complementar, mas determinadas porções não são copiadas, pois não apresentam função codificante e, portanto, não aparecem representadas na proteína. Essas porções são os *íntrons*, enquanto regiões com a informação codificada são os *éxons*. Desse modo, o RNA mensageiro maduro apresenta porções apenas correspondentes aos éxons. No citoplasma o RNA mensageiro se liga ao ribossomo e, à medida que a fita de mRNA começa a ser traduzida, a cadeia polipeptídica vai sendo montada.
- ▶ **Códon.** Sequência de três pares de bases de DNA ou RNA que codifica um aminoácido na proteína.

## ▶ **Noções básicas de genética**

A cromatina do núcleo da célula é dividida em cromossomos que se distinguem uns dos outros pelas dimensões, forma e situação do centrômero; o cariótipo humano é constituído por 46 cromossomos dispostos em pares; 22 pares são chamados autossômicos e estão relacionados com a formação do corpo, e o 23<sup>o</sup> par é o sexual, sendo os seus 2 cromossomos designados pelas letras X e Y. Na mulher, o par sexual é constituído de 2 X (homogamético) e, no homem, esse par é constituído por um X e um Y (heterogamético). As células germinativas sofrem um processo de meiose, ou seja, cada uma delas (espermatozoide e óvulo) apresenta-se apenas com 23 cromossomos, de modo que, no ato da fecundação, a célula resultante (ovo) passa a ter novamente os 23 pares (diploide), reconstituindo-se, assim, o cariótipo humano. O sexo resulta, pois, da qualidade do espermatozoide; se este leva o cromossomo X, resulta no sexo feminino (recomposição do cromossomo sexual por 2 X); caso contrário, ou seja, se o espermatozoide leva o cromossomo Y, resulta no sexo masculino (recomposição dos cromossomos sexuais em par XY). Os cromossomos são constituídos por genes, que, por sua vez, são os responsáveis pelas características hereditárias do indivíduo; cada gene tem determinada localização (*locus*) no cromossomo; dentro destes, os genes estão ligados entre si (*linked*), separando-se somente durante o processo de divisão celular. Os genes que ocupam *loci* correspondentes em cromossomos diferentes, em uma mesma espécie, devem ser semelhantes; quando idênticos, são chamados homozigóticos e, quando diferentes, heterozigóticos. Um gene é dito dominante quando exerce seu efeito máximo, mesmo quando heterozigótico; e é dito recessivo quando, para tal, necessita ser homozigótico. A dominância e a recessividade raramente são completas. O termo haploide refere-

se a células que carregam apenas metade do número total de cromossomos, e diploide a células que carregam o número total de cromossomos. A fusão de 2 células haploides resulta em uma célula diploide.

O código genético tem base no DNA (ácido desoxirribonucleico). Alterações no código genético são chamadas mutações. Elas podem ocorrer por mecanismos extrínsecos ou intrínsecos ao corpo humano. Entre os extrínsecos, destacam-se, dentre outros, a radiação ultravioleta ionizante e as infecções virais. Entre os intrínsecos, destaca-se o próprio processo de replicação do DNA, que, por ocorrer diversas vezes e ser complexo, está sujeito a erros. Tal mutação pode ser herdada de um ou ambos os genitores, ou pode ocorrer em um indivíduo por acidente genético na gametogênese ou mesmo após a fecundação, no período embrionário, fetal ou, ainda, após o nascimento, em células de um ou mais tecidos específicos. Se a mutação alterar o material genético de modo grosseiro, a ponto de ser visto por meio de simples microscopia, denominaremos “cromossômica” esse tipo de mutação. Já aquelas que só são visíveis por técnicas de análise do DNA são denominadas mutações gênicas.

As principais *mutações cromossômicas* podem ser classificadas em:

- ▶ **Numéricas.** Nas quais se destacam as aneuploidias e poliploidias
- ▶ **Estruturais.** Nas quais se destacam as translocações, deleções, inversões e duplicações.

As principais *mutações gênicas* são apresentadas a seguir:

▶ **Nucleotídeo substituído no DNA, conhecido como mutação de ponto.** São as menores mutações que podem ocorrer e originar formas alélicas de alterações que envolvem um único par de bases nitrogenadas. Tais mutações são denominadas mutações de sentido trocado (*missense*), quando especificam um aminoácido diferente, ou mutação sem sentido (*nonsense*), quando a mudança gera um dos três códons de “parada” de transcrição do mRNA. Existem, ainda, as mutações da emenda (*splicing*) do mRNA; que afetam as bases necessárias no local doador (limite éxon-íntron) ou receptor (limite íntron-éxon) da emenda, interferindo na emenda normal do mRNA naquele local, e em alguns casos até abolindo-a. Vale aqui lembrar que também existem mutações que envolvem um único par de bases nitrogenadas, mas que não têm efeito conhecido no fenótipo, ou que conferem suscetibilidade ou resistência a doenças. Essas mutações são conhecidas como SNP (*single nucleotide polymorphisms*) e são muito utilizadas hoje em dia no estudo da etiologia genética de doenças complexas como, por exemplo, a psoríase.

▶ **Deleção ou inserção de um ou mais pares de bases na sequência do DNA.** Essa variabilidade no número de cópias de um determinado segmento de DNA vem sendo alvo de inúmeros estudos recentes, visto que novas técnicas, como a hibridização genômica comparativa por microarranjos de DNA, têm um enorme potencial de detectar tais alterações que, por serem submicroscópicas, só recentemente vêm sendo detectadas.

Quando ocorre uma mutação em uma célula somática, a mutação provavelmente será transmitida

somente para as células-filhas descendentes, por exemplo, o desenvolvimento de um tumor ou de uma lesão de pele localizada. Caso ocorra uma mutação isolada ou associada em uma célula germinativa, provocará a formação de um óvulo ou de um espermatozoide com informação genética alterada; se essa informação for transmitida para o zigoto, afetará, como consequência, todas as células do futuro indivíduo e de sua prole.

Chama-se de *genótipo* o conjunto de elementos responsáveis pelo patrimônio hereditário e de *fenótipo* as manifestações de genótipo acrescidas das alterações decorrentes do ambiente (hereditariedade + meio). *Penetrância* é a frequência com que um gene se manifesta, e expressividade refere-se à variação de intensidade das suas manifestações. *Mosaicismo* ocorre quando há 2 ou mais linhagens de células de diferentes genótipos derivados de um único zigoto.

Com a caracterização da localização do defeito genético, acredita-se que já na próxima década a terapia gênica seja empregada em larga escala. Quando, após o número do gene, estiver a letra p, isto significa que o defeito estará localizado no braço curto do cromossomo, enquanto, se for a letra q, o defeito se localizará no braço longo. MIM significa **Mendelian Inheritance in Man** e corresponde ao número de identificação e entrada no projeto Genoma Humano, que descreve o *locus* e os fenótipos relacionados com os genes. O MIM tem 6 algarismos e, a título de exemplificação, o primeiro algarismo indica o modo de herança: 1, autossômico dominante; 2, autossômico recessivo; 3, *locus* X ou fenótipo; 4, *locus* Y ou fenótipo; 5, *loci* mitocondriais; 6, *loci* autossômicos ou fenótipo que foram identificados após 1994.

## ▪ Leis da herança

Vamos discutir aqui apenas a herança genética simples, que pode ser classificada em: autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao sexo (*X-linked*).

### **Herança autossômica dominante**

Caracteriza-se por:

- um dos pais tem de apresentar o quadro da doença
- a transmissão se faz por qualquer dos sexos
- a transmissão se faz linearmente em todas as gerações
- ambos os sexos podem ser afetados em igual número
- aproximadamente 50% dos descendentes são afetados.

### **Herança autossômica recessiva**

Caracteriza-se por:

- os pais, em geral, são clinicamente saudáveis
- quando um dos pais é doente, os filhos nascem sadios, exceto se o genitor doente casa com uma portadora, parente ou não
- a transmissão não é linear, isto é, as gerações com doentes alternam-se com gerações saudáveis

- a consanguinidade eleva muito a probabilidade do aparecimento desse defeito hereditário; a chance de que o defeito ocorra simultaneamente no pai e na mãe é maior na consanguinidade
- filhos masculinos e femininos podem ser igualmente afetados, e a frequência é menor (25%) que na dominante.

## ***Herança recessiva ligada ao sexo***

Caracteriza-se por:

- em geral, só o homem apresenta a doença
- o homem doente origina filhos sadios e 100% de filhas portadoras do defeito genético
- a mulher portadora do defeito origina 50% de filhos doentes e 50% de filhas portadoras do defeito genético
- a doença genética só aparece em gerações alternadas.

## ***Herança dominante ligada ao sexo***

Caracteriza-se por:

- a doença manifesta-se em qualquer dos sexos e em todas as gerações
- pai doente transmite o defeito genético a todas as filhas e a nenhum dos filhos
- mulheres heterozigotas apresentam a doença e transmitem o defeito genético a 50% dos filhos e a 50% das filhas.

## **▶ Testes pré-natais para diagnóstico das genodermatoses**

Vários métodos de análise do material genético encontram-se disponíveis. A origem do material genético para a realização dos exames pode ser variada: sangue, pele, líquido amniótico, dentre outros. Como a sequência de DNA de uma pessoa é praticamente a mesma em todas as células do corpo, o material biológico rotineiro para os exames de DNA são os leucócitos do sangue periférico. Esses materiais podem ser analisados no período de vida pré-natal ou pós-natal. Alguns testes tornam-se mais simples, rápidos e precisos quando existem vários indivíduos afetados na mesma família. Mas os testes podem hoje ser aplicados para um paciente, mesmo que ele seja o único afetado na família.

Em dermatologia, o diagnóstico pré-natal de doenças genéticas está indicado principalmente quando o feto apresenta risco aumentado de ser acometido por genodermatoses letais ou incapacitantes. A maioria dos casais que procura o diagnóstico pré-natal apresenta história prévia de filho afetado. A solicitação do exame nesses casos ocorre quando o casal é portador assintomático de mutações em genes que codificam a proteína cuja falta levará a doenças recessivas, porém também ocorre quando um dos pais é afetado por uma genodermatose, geralmente em doenças de transmissão hereditária dominante.

## ▪ **Diagnóstico genético pré-implantação**

Envolve reprodução assistida (fertilização *in vitro*) seguida por análise de uma única célula do embrião, retirada no estágio de blástula. O material genético dessa célula é analisado após amplificação pela técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR) ou pela técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH).

## ▪ **Ultrassonografia fetal**

Possibilita examinar o feto por meio de ondas sonoras de alta frequência. Este método é realizado rotineiramente para a estipulação da idade gestacional e vitalidade fetal. Deve-se realizar a ultrassonografia fetal no primeiro e segundo trimestres de gestação, e aquela realizada no período entre 20 e 24 semanas gestacionais apresenta grande poder de detectar anormalidades sugestivas de doenças genéticas. Aconselhamento genético e, às vezes, testes adicionais estão indicados quando os achados são anormais na ultrassonografia fetal.

## ▪ **Biopsia de vilo corial**

A biopsia de vilo corial (BVC) é um método de coleta de vilosidades coriônicas (componente da placenta), que têm material genético idêntico ao do feto. Em geral, é realizada de 12 a 14 semanas de gestação. O tempo médio do resultado de uma BVC é de 7 a 10 dias, podendo ser feita uma análise rápida das principais cromossomopatias e sexo fetal em 2 a 5 dias (método de FISH ou por PCR). Podem ser analisadas células fetais por cariótipo, FISH, exames bioquímicos ou teste de DNA.

## ▪ **Amniocentese**

É um método de coleta de líquido amniótico da “bolsa” na qual o feto está se desenvolvendo. Geralmente pode ser realizada a partir de 16 semanas de gestação. O tempo médio do resultado de uma amniocentese é de 14 a 21 dias, podendo ser feita uma análise rápida das principais cromossomopatias e sexo fetal em 2 a 5 dias (método de FISH ou por PCR). A análise do cariótipo é realizada por meio de células fetais descamadas do feto e diluídas no líquido amniótico. Há necessidade de concentração dessas células por meio de centrifugação e posterior cultivo das células em laboratório (método tradicional), justificando o período mínimo para análise do material. Quando utilizada a técnica de FISH, não há a necessidade de cultivo celular, reduzindo-se o prazo para obtenção de resultados.

A decisão de realizar um teste genético pré-natal é polêmica, já que uma vez diagnosticada uma doença grave pouco se pode fazer, visto que no Brasil é proibida a interrupção da gestação sob esta circunstância e ainda não é possível interferir no material genético com o intuito de corrigir a mutação. Valores morais e religiosos questionam a vantagem de se realizar esse tipo de teste. Entretanto, os familiares podem utilizar o resultado desses testes para se tranquilizar já durante a gestação (diante de um resultado negativo, afastando assim a possibilidade de uma doença

genética, que é o que ocorrerá na maioria das vezes), ou se preparar melhor, nos aspectos psicológico, médico e financeiro, para receber um filho que necessitará de cuidados especiais.

Em adultos, os testes genéticos podem ser preditivos (ter a capacidade de fazer predição quanto à probabilidade de um indivíduo vir ou não a desenvolver uma determinada doença) ou diagnósticos (confirmando uma hipótese diagnóstica baseada na suspeita clínica). Existem Diretrizes do Conselho Federal de Medicina (CFM), elaboradas com o apoio da Sociedade Brasileira de Genética Médica, para ambas as situações, disponibilizadas nos seguintes endereços eletrônicos: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/054.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/054.pdf) e [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/091.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/091.pdf).

## ▪ Principais exames genéticos | Técnicas de realização

### **Screening por múltiplos marcadores bioquímicos**

Este teste pré-natal dosa níveis de alfafetoproteína, gonadotrofina coriônica humana, proteína plasmática associada à gestação (PAPP-A) e estriol não conjugado no plasma de mulheres grávidas. *Screening* por múltiplos marcadores é normalmente realizado entre 11 e 17 semanas gestacionais para avaliar o risco de anomalias fetais como, por exemplo, defeito de tubo neural, síndrome de Down e trissomia do cromossomo 18.

### **Análise completa da região codificante de um gene por sequenciamento de DNA**

Processo no qual é determinada toda a sequência de nucleotídeos da região de codificação do gene. É o método mais moderno, sensível e específico; porém, é trabalhoso e demanda equipamentos sofisticados e ainda caros.

### **Análise da região codificante por técnicas de rastreamento**

Processo realizado em duas fases, no qual inicialmente uma por uma das regiões codificadoras do gene é analisada para identificar se existe alguma região alterada. Este teste não identifica com exatidão o(s) nucleotídeo(s) alterado(s) e por isso deve ser seguido por mais análises (normalmente o sequenciamento) para identificação da sequência específica alterada.

### **Análise da sequência de éxons selecionados**

Processo pelo qual éxons específicos são sequenciados para identificar variações de sequência; costuma agilizar análises quando se sabe, por estudos prévios, que determinadas mutações situadas em determinados éxons são mais frequentes.

### **Análise direta de mutações específicas**

Teste usado quando, por outros métodos já citados, identificou-se a mutação presente na família, ou quando em determinada doença genética existe uma mutação que tem grande prevalência. Como exemplos desta última situação temos a mutação principal que leva à anemia falciforme ou à



fibrose cística.

## **Determinação de concentração de analito**

Componente biológico complexo de uma reação enzimática; substância que é tipicamente quantificada em um laboratório especializado em bioquímica/metabolismo. O analito supostamente está em quantidade reduzida ou aumentada, como resultado de uma via metabólica anormal.

## **Ensaio enzimático**

Utilizado para dosar a atividade enzimática com um substrato particular. Pode ser calculado de diferentes modos, incluindo quantificação do produto final ou análise calorimétrica.

## **Teste de DNA para identificação de portador**

Teste usado para identificar indivíduos assintomáticos que apresentam mutação genética para doenças recessivas.

## **Análise de ligação**

Teste da sequência de polimorfismo de DNA (variação normal) que está próxima ou dentro do gene de interesse. Trata-se de uma análise indireta, utilizada quando não é possível realizar os testes diretos de mutação.

## **Análise de deleção/duplicação dentro de um gene**

Teste molecular genético usando métodos tais como hibridação genômica comparativa, PCR em tempo real, FISH ou *Southern-blot*, para identificar deleções ou duplicações entre 40 pares de bases (pb) e 40 mil pb de DNA.

## **Análise de troca de cromátides-irmãs**

Objetiva detectar mudança de material genético entre duas cromátides de um único cromossomo durante o processo de divisão celular.

## **FISH**

Técnica usada para identificar a presença de cromossomos específicos ou região cromossômica por meio de “hibridação *in situ* por fluorescência”. Exame feito sob luz fluorescente; detecta a existência de sinal fluorescente hibridizado (portanto, a presença de material cromossômico) ou a ausência de sinal fluorescente hibridizado (portanto, ausência de material cromossômico). As células a serem analisadas podem ser conduzidas até a etapa da metáfase do ciclo de divisão celular, quando os cromossomos são condensados e podem ser individualmente identificados. Como alternativa, FISH pode também ser realizada sem a necessidade de cultivo celular, na interfase, tornando o processo mais rápido, o que pode ser útil para a rápida detecção de tipos específicos de aneuploidia em células fetais e para a detecção de certas deleções, duplicações e outras anormalidades em células tumorais. Diferentemente da FISH em metáfase, a FISH em

interfase não possibilita a exata visualização do cromossomo, portanto, certas estruturas reorganizadas podem não ser detectadas.

## Western-blot

Método que visa à análise de proteína. Revela a presença e a quantidade de um produto proteico particular.

## Estudo de quebra cromossômica

Teste citogenético para detectar aumento da taxa de quebra cromossômica ou rearranjo de células metafásicas por meio da exposição da cultura celular a agentes clastogênicos, tais como diepoxibutano (DEB) ou mitomicina C (MMC). Cultura celular não exposta ao agente clastogênico de DNA ou cultura celular de um indivíduo sabidamente não afetado, exposta ao agente clastogênico de DNA, pode ser utilizada como controle para medir a taxa espontânea de quebra cromossômica ou de rearranjo.

## ► Classificação das genodermatoses

Serão estudados nos capítulos a seguir os grupamentos que compõem a classificação apresentada no Quadro 65.2.

<b>Quadro 65.2</b>	Classificação das genodermatoses.
<b>Genodermatoses com distúrbio da ceratinização e do metabolismo lipídico</b>	
Ictioses	
Eritroceratodermias	
Ceratodermias palmoplantares	
Ceratoses foliculares	
Pitíriase rubra pilar (PRP)	
Pitíriase rotunda	
Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud	
Poroceratose	
Dermatoses perfurantes	
Outros distúrbios da ceratinização	
<b>Genodermatoses acantolíticas com disceratose e doenças relacionadas</b>	
Doença de Darier	
Acroceratose verruciforme de Hopf	
Doença de Hailey-Hailey	
<b>Genodermatoses bolhosas</b>	
Epidermólises bolhosas congênitas	
<b>Genodermatoses hiperplásicas, aplásicas, displásicas e atróficas</b>	

Síndromes de envelhecimento precoce

Poiquilodermias congênitas

Defeitos ectodérmicos congênitos

Outras genodermatoses aplásicas, displásicas e hiperplásicas

### **Genodermatoses mesenquimais**

*Cutis laxa*

Cútis hiperelástica (síndrome de Ehlers-Danlos)

Pseudoxantoma elástico

Outras genodermatoses mesenquimais

### **Genodermatoses com fotossensibilidade**

Síndrome de Bloom

Síndrome de Hartnup

Xeroderma pigmentoso

Síndrome de Cockayne

Porfirias

### **Genodermatoses neurocutâneas**

Facomatoses

Esclerose tuberosa

Neurofibromatoses

Síndrome de Sturge-Weber

Disautonomia familiar

Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar)

Doença de von Hippel-Lindau

### **Outras genodermatoses**

Doença de Dowling-Degos

Acrodermatite enteropática

Anemia de Fanconi

## **Bibliografia**

American Society of Human Genetics. Ad Hoc Committee on DNA Technology. DNA banking and DNA analysis: points to consider. *Am J Hum Genet.* 1988 May;42(5):781-3.

American Society of Human Genetics. Ad Hoc Committee on Genetic Testing/Insurance Issues. Genetic testing and insurance. *Am J Hum Genet.* 1995 Jan;56(1):327-31.

Aylsworth AS. Genetic counseling for patients with birth defects. *Pediatr Clin North Am.* 1992 Apr;39(2):229-53.

Beresford HR, Bernat JL, Brin MF *et al.* Practice parameter: genetic testing alert. Statement of the Practice Committee Genetics Testing Task Force of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996 Nov;47(5):1343-4.

Bird TD. Risks and benefits of DNA testing for neurogenetic disorders. *Semin Neurol.* 1999;19(3):253-9.

- Carakushansky G. *Doenças genéticas em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- Carter CO. Genetics of common single malformations. *Br Med Bull*. 1976 Jan;32(1):21-6.
- Fanos JH. Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetic testing. *Am J Med Genet*. 1997 Jul 11;71(1):22-8.
- Farah SB. *DNA segredos e mistérios*. São Paulo: Sarvier, 2000.
- Harper PS. What do we mean by genetic testing? *J Med Genet*. 1997 Sep;34(9):749-52.
- Hartwell L, Hood L, Goldberg M, Reynolds A, Silver L. *Genetics: from genes to genomes*. 4<sup>+</sup> ed. McGraw-Hill Education, 2011.
- Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genética médica*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Sampaio MCA, Oliveira ZNP, Miguelez J. Diagnóstico pré-natal das genodermatoses. *An Bras Dermatol*. 2007 Jul-Aug; 82(4):353-8.
- Spitz JL. *Genodermatoses*. 2<sup>+</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Sybert V. *Genetic Skin Disorders*. Oxford Univerity Press, 2010.
- Williams MS. Genetics and managed care: policy statement of the American College of Medical Genetics. *Genet Med*. 2001 Nov-Dec;3(6):430-5.

# Genodermatoses com Distúrbio da Ceratinização

*Elisa Fontenelle e David R. Azulay*

## ▶ Ictioses

### ▪ Conceito

O termo ictiose deriva do grego (*ichthys* = peixe), relacionando-se com o aspecto clínico de descamação das lesões, semelhante à pele de peixe. Englobadas neste termo, podemos identificar condições herdadas ou mesmo adquiridas. Atualmente, as ictioses hereditárias são preferencialmente reconhecidas como parte de um grupo heterogêneo, tanto na etiologia quanto na clínica, cujo ponto em comum é a diferenciação terminal anormal dos queratinócitos, denominado **mendelian disorder of corneification** (MEDOC). Classicamente, se expressam por descamação permanente e contínua, afetando todo ou parte do tegumento. Algumas dessas doenças poderão ter a sua expressão cínica modificada ao longo do tempo.

### ▪ Classificação

Há várias classificações das ictioses – ora em bases clínicas, ora em bases histopatológicas e/ou genéticas. Em 2009, houve uma conferência de consenso e classificação clinicogenética das ictioses hereditárias, objetivando uniformizar a terminologia inerente a este grupo de doenças. Uma vez que não há ampla disponibilidade do diagnóstico molecular, dos testes genéticos ou mesmo da análise de ultraestrutura celular, foi proposta uma classificação clínica. A primeira ramificação sugerida para o raciocínio diagnóstico foi a diferenciação entre tipos em que a expressão fenotípica da doença é vista apenas na pele, sendo então denominadas *ictioses hereditárias não sindrômicas*. Quando as alterações cutâneas se associam a alterações

sistêmicas, são denominadas *ictioses hereditárias sindrômicas*.

A classificação clinicogenética das ictioses herdadas divide-se em:

■ tipos não sindrômicos:

○ ictioses comuns:

■ ictiose vulgar

■ ictiose recessiva ligada ao X não sindrômica

○ ictioses congênitas autossômicas recessivas:

■ variantes *major*:

– ictiose arlequim

– ictiose lamelar

– eritrodermia ictiosiforme congênita

■ variantes *minor*:

– bebê colódio autocurável

– bebê colódio autocurável acral

– ictiose em roupa de banho

○ ictioses ceratinopáticas:

■ variantes *major*:

– ictiose epidermolítica

– ictiose epidermolítica superficial

■ variantes *minor*:

– ictiose epidermolítica anular

– ictiose Curth-Macklin

– ictiose epidermolítica autossômica recessiva

– nevo epidermolítico

○ outros tipos:

■ *loricrin keratoderma*

■ eritroceratodermia *variabilis*

■ *peeling skin disease*

■ eritrodermia ictiosiforme reticular congênita

■ *keratosis linearis-ichthyosis congenita-keratoderma* (CLICK)

■ tipos sindrômicos:

○ síndromes ictiosiformes ligadas ao X:

■ ictiose recessiva ligada ao X sindrômica

■ síndrome ictiose folicular-atríquia-fotofobia (IFAP)

■ síndrome Conradi-Hünemann-Happle

○ síndromes ictiosiformes autossômicas:

■ com anormalidades de cabelos:

- síndrome de Netherton
- síndrome ictiose-hipotricose
- síndrome ictiose-hipotricose-colangite esclerosante
- tricotiodistrofia
- tricotiodistrofia (não associada à ictiose congênita)
- com sinais neurológicos:
  - síndrome de Sjögren-Larsson
  - síndrome de Refsum
  - síndrome retardo mental-enteropatia-surdez-neuropatia-ictiose-ceratoderma (MEDNIK)
- com curso de doença fatal:
  - síndrome de Gaucher tipo 2
  - deficiência de sulfatase múltipla
  - síndrome disgenesia cerebral-neuropatia-ictiose- ceratoderma palmo-plantar (CEDNIK)
  - síndrome artrogripose-disfunção renal-colestase
- com outros sinais associados:
  - síndrome KID (ceratite-ictiose-surdez)
  - ictiose com doença de estoque de lipídio neutro
  - síndrome ictiose prematuridade.

Há tipos adquiridos (Capítulo 61, item *Dermatoses paraneoplásicas*) que podem ser encontrados em diferentes situações, tais como: distúrbios nutricionais (desnutrição proteica, doença celíaca), infecções (hanseníase, HIV), neoplasias (linfomas, carcinomas), uso de fármacos (clofazimina, ácido nicotínico, hipolipemiantes) ou em doenças como sarcoidose, lúpus eritematoso e doença enxerto *versus* hospedeiro.

## ■ Ictioses herdadas

As ictioses hereditárias nem sempre são congênicas, isto é, clinicamente aparentes ao nascimento ou até 1 semana de vida, uma vez que determinados tipos podem se expressar mais tardiamente, de maneira espontânea ou mesmo em decorrência de alguma situação predisponente. Estas configuram o que se chama de ictioses de início tardio.

Além da subdivisão entre não sindrômica e sindrômica, as ictioses podem ser divididas em *hiperproliferativas* e *por retenção*. As ictioses vulgar e recessiva ligada ao X são protótipos de ictioses por retenção, em que o defeito induz aumento da coesão das células do estrato córneo com descamação anormal. Já as ictioses lamelar/eritrodermia ictiosiforme congênita e a ictiose epidermolítica mostraram hiperplasia de células germinativas e diminuição do tempo de trânsito transepidérmico, fazendo parte do grupo das ictioses hiperproliferativas.

As ictioses hereditárias não sindrômicas são bem mais frequentes.

## **Ictiose vulgar**

É o tipo mais comum de ictiose (1/300) e compromete qualquer raça ou sexo indiferentemente. É genodermatose autossômica dominante não congênita, com expressividade variável. Em 2/3 dos casos, manifesta-se no 1<sup>o</sup> ano de vida e, mais frequentemente, após os 6 meses (1/3 dos casos).

Nos tipos frustros, há apenas ressecamento da pele com descamação fina (xerodermia), enquanto, nas manifestações mais intensas, as escamas são evidentes, losânicas, grandes, translúcidas, cujas margens se voltam para cima, conferindo sensação de aspereza, com predomínio nas faces extensoras dos membros (Figura 66.1). As pregas axilares, interglúteas, poplíteas e inguinais, no entanto, são poupadas. Quando houver comprometimento da face e do couro cabeludo, ocorre de maneira discreta. Há marcada variação sazonal, diminuindo em intensidade com calor e umidade. Podem ocorrer ceratose folicular, especialmente nos indivíduos mais jovens, hiperlinearidade e ceratodermia palmoplantares discretas. A associação com manifestações atópicas é frequente; há tendência à involução com a idade.



Figura 66.1 Ictiose vulgar. As escamas são grandes e, caracteristicamente, as dobras são poupadas.

A histopatologia mostra hiperqueratose e, caracteristicamente, a camada granulosa está diminuída ou ausente. A atividade mitótica e o trânsito epidérmico estão normais. A base molecular dessa enfermidade ainda não foi determinada, mas verifica-se deficiência de profilagrina (ela é metabolizada à filagrina que, por sua vez, sofre degradação em aminoácidos osmoticamente ativos, o que exerce força mecânica sobre as junções intercelulares). Esta proteína existe nos corneócitos em condições normais e é responsável pela organização dos filamentos de queratina e sua ligação com o envelope corneificado, de modo que sua disfunção perturba o processo de destacamento dos corneócitos, resultando nas escamas encontradas na doença.

***Ictiose recessiva ligada ao X não síndrômica (“ictiose do varão”)***



Segundo tipo mais comum de ictiose (1/2.000 a 6.000). Sua principal característica é o fato de ser exclusiva do sexo masculino; é genodermatose recessiva ligada ao cromossomo X (braço curto). Há descamação fina, logo após o nascimento, que diminui e, posteriormente, retorna aos 3 a 4 meses de idade, com aspecto que se assemelha à ictiose vulgar, da qual, contudo, se distingue pelo comprometimento – às vezes frustrado – das flexuras. As regiões palmoplantares estão poupadas; as escamas são relativamente grandes e de cor escura (ictiose nigricante), comumente afeta o pescoço e os pavilhões auriculares. Frequentemente associada à opacificação da córnea, que felizmente não afeta a acuidade visual e surge na 2<sup>a</sup> décadas em até 50% dos pacientes e também nas portadoras.

Deve-se à deficiência da atividade da enzima esteroide-sulfatase e, conseqüentemente, acúmulo de sulfato de colesterol nas células epidérmicas, o que justifica a maior adesividade destas (talvez ele impeça a proteólise dos desmossomos no estrato córneo). Geralmente, há história de complicações no parto (dilatação cervical insuficiente), visto que a enzima em questão também é expressa no tecido placentário das portadoras, e criptorquidia (20%). A deficiência de esteroide-sulfatase fetal leva a baixos níveis maternos de estriol sérico e urinário. Os achados histopatológicos são apenas adicionais. A eletroforese de lipoproteínas mostrará aumento da eletromobilidade da betalipoproteína (o sulfato de colesterol se acumula nessa fração, aumentando sua carga negativa). A mutação envolvida costuma decorrer de uma deleção, seja ela total ou parcial, inativando o gene STS no cromossomo Xp22.3. Deleções cromossômicas mais extensas podem caprichosamente associar o quadro a outras entidades, como a *síndrome de Kallmann* ou a *condrodisplasia puntata*.

## **Ictioses congênitas autossômicas recessivas**

O acrônimo ARCI, do inglês *autosomal recessive congenital ichthyosis* (em português, ictioses congênitas autossômicas recessivas – ICAR), representa um segundo grupo de ictioses hereditárias não sindrômicas, englobando condições geneticamente heterogêneas de transmissão autossômica recessiva. Embora a maioria dos recém-nascidos com ARCI se apresente como bebê colódio, a apresentação clínica e a gravidade podem variar significativamente, indo desde a ictiose arlequim, o tipo mais grave e muitas vezes fatal, até a ictiose lamelar (LI) e eritrodermia ictiosiforme congênita. O ponto-chave da etiopatogenia destas entidades está centrado na alteração do metabolismo lipídico cutâneo, de tal modo que há alteração na função de formação da camada córnea, coesão dos corneócitos e descamação habitual. Diversos genes já foram correlacionados com ARCI, dentre eles: TGM (transglutaminase), ABCA 12, NIPAL 4, CYP4F22, ALOX12B, ALOXE3.

### **Ictiose arlequim (“feto arlequim”)**

É genodermatose autossômica recessiva, congênita, caracterizada por intensa ceratose, como se fosse uma couraça com profundas fendas, que distorce as características corporais e restringe os movimentos, inclusive podendo determinar insuficiência respiratória e dificuldade de sucção.

Parece representar um grupo heterogêneo geneticamente com um fenótipo uniforme. A mutação do gene *ABCA 12*, um transportador transmembrana de lipídios, explica o acúmulo destes na epiderme, dispostos em grânulos, vistos por meio da microscopia eletrônica.

Em geral, o bebê é prematuro. Há ectrópio e eclábio (eversão dos lábios; “boca de peixe”), os olhos são pequenos e praticamente substituídos por massas avermelhadas; as orelhas, rudimentares, estão aderidas (Figura 66.2). Pode evoluir com hipoglicemia, desidratação hipernatrêmica, instabilidade da temperatura corporal e sepse. A sobrevivência é de horas ou dias, e pode ser prolongada graças aos cuidados neonatais e aos retinoides. Grande incidência de natimortalidade.



Figura 66.2 Feto arlequim. (Cortesia do Dr. Juliano Pereira.)

### **Bebê colódio**

A criança nasce como se estivesse envolta em uma membrana constrictiva transparente, que cobre toda a superfície corpórea, o que pode prejudicar a respiração e a sucção e dificultar o controle da temperatura corporal. Ectrópio, eclábio, orelhas rudimentares, obstrução das narinas e atrofia ungueal são aparentes de acordo com a intensidade da membrana colódia; muitas vezes, o bebê nasce prematuro (Figura 66.3).



Figura 66.3 Bebê colódio, com ectrópio e eclábio.

Nas 2 primeiras semanas de vida, a membrana se rompe, deixando escamas lamelares distribuídas pela face, tronco, membros superiores e inferiores, além de fissuras nas áreas flexurais e palmoplantares, as quais propiciam infecções, dor e desequilíbrio hidreletrolítico, principalmente a desidratação hipernatrêmica.

A biopsia não é indicada por ser a histopatologia semelhante às outras manifestações de ictioses e, portanto, em nada ajudará no diagnóstico, que é essencialmente clínico. Contudo, no exame histopatológico, observam-se: hiperqueratose ortoceratótica, hipogranulose e tampão ceratótico folicular com obstrução de glândulas sudoríparas écrinas.

A doença, raramente, pode ser restrita às extremidades (bebê colódio acral). Na maioria das vezes, o bebê colódio é a apresentação inicial das ictioses congênicas recessivas. A maioria desenvolverá ictiose lamelar/eritrodermia ictiosiforme congênita. Cerca de 10% dos pacientes terão pele normal (*bebê colódio autocurável*).

Foram descritos bebês com características intermediárias entre a ictiose arlequin e o bebê colódio, denominados “bebês casulos” ou, em inglês, *chrysalis babies*.

### **Ictiose lamelar/eritrodermia ictiosiforme congênita**

A maioria nasce como bebê colódio. É genodermatose autossômica recessiva, alcançando praticamente todo o tegumento (universal) e, portanto, com um aspecto de grande valor diagnóstico, que é o comprometimento das dobras, que pode ser mais intenso, chegando mesmo à formação de papilomas córneos. Uma característica importante é o eritema que há em quase todos os casos. Naqueles em que o eritema é mais intenso, as escamas tendem a ser mais finas e translúcidas (eritrodermia ictiosiforme congênita); já a ictiose lamelar clássica tem pouco eritema e as escamas são muito espessas, em virtude da intensa ceratose. Dentro de uma mesma família, o fenótipo pode variar muito, com ou sem eritrodermia. Ectrópio (importante sinal diagnóstico), deformidade das orelhas e onicogribose são frequentes, bem como descamação do

couro cabeludo e alteração dos cabelos, que são mais finos e ralos. Fissuras palmoplantares podem causar transtornos. A obstrução das glândulas sudoríparas pode diminuir a sudorese e elevar a temperatura corporal. A baixa estatura é comum (Figuras 66.4 e 66.5).



Figura 66.4 Eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa. Três gerações acometidas.



Figura 66.5 Ictiose bolhosa – típico aspecto verrucoso.

O quadro histopatológico caracteriza-se por hiperqueratose, paraceratose focal, hipergranulose com células pseudovacuículadas e atividade mitótica aumentada. O tempo de trânsito epidérmico está diminuído. Do ponto de vista bioquímico, observa-se, no tipo eritrodérmico, elevação de N-alcanos nas escamas, e, no não eritrodérmico, elevação de esteroides livres.

## Ictiose em roupa de banho

Considerada uma variante rara dentro das ICAR, a também denominada ictiose de tronco apresenta-se com membrana coloide ao nascimento, e desenvolvimento posterior de ictiose lamelar/eritrodermia ictiosiforme. Nos primeiros meses de vida, a pele das extremidades se normaliza, diferentemente das áreas mais aquecidas do corpo (axilas, couro cabeludo, tronco), que persistem acometidas.

## Ictioses ceratinopáticas

Expressam fenotipicamente mutações ocorridas sobre os genes que codificam a formação dos subtipos de queratina 1, 2 e 10, representadas pela ictiose epidermolítica e a ictiose epidermolítica superficial, além de outras variantes menos comuns.

### Ictiose epidermolítica (hiperceratose epidermolítica)

A ictiose epidermolítica (IE) é uma doença autossômica dominante rara (1/250.000). Deve-se à mutação no gene das citoqueratinas 1 ou 10, que são as citoqueratinas expressas nos queratinócitos suprabasais da epiderme normal. As lesões ocorrem ao nascimento e caracterizam-se por eritema e bolhas, com estas podendo ser discretas ou intensas, pondo em risco, nesse caso, a vida do paciente (ictiose epidermolítica letal). Com o tempo, as lesões bolhosas passam a dar lugar às lesões ceratóticas, que podem assumir aspecto verrucoso. O processo pode ser localizado ou generalizado e tende ao acometimento das dobras flexoras; pode haver ou não ceratodermia palmoplantar (se mutação no gene da citoqueratina 1, há ceratodermia, o que não ocorre na mutação da citoqueratina 10). O sinal de Nikolsky pode se manifestar nos casos graves. As repercussões sistêmicas se assemelham às das ictioses mais graves anteriormente descritas.

A histopatologia é muito característica e conhecida como hiperkeratose epidermolítica, dando origem a um dos nomes da doença (Capítulo 6, item *Glossário de dermatopatologia*). Consiste em hiperkeratose, papilomatose e acantose marcantes, associadas a um aumento da granulosa que contém grânulos de cerato-hialina agrupados e muito aumentados.

Os queratinócitos suprabasais mostram edema intracelular, resultando na formação da bolha intraepidérmica. A atividade mitótica está aumentada, e o tempo de trânsito transepidérmico, diminuído. A mutação pode acontecer depois da fecundação, *de novo* e originar apenas um nevo epidérmico ou uma forma em mosaico (distribuída pelas linhas de Blaschko). Sua importância está no fato de que tais indivíduos podem gerar filhos com o tipo clássico da doença.

### Ictiose epidermolítica superficial

Um tipo diferente de ictiose com bolhas é a ictiose epidermolítica superficial (*ictiose bolhosa de Siemens*), que se deve a uma mutação do gene da citoqueratina 2e. O quadro clínico é semelhante ao da IE, mas é mais discreto, poupando as superfícies palmoplantares e o tronco, exceto por uma pequena área periumbilical.

### Ictiose de Curth-Macklin (ictiosis hystrix)

É um termo usado para se referir à hiperkeratose maciça progressiva, ou ceratoderma palmoplantar estriada, com fissuras profundas e risco de contração flexural, além de constrição digital.

## **Ictioses sindrômicas**

As *ictioses sindrômicas* representam entidades dentro das ictioses hereditárias, cujo fenótipo de apresentação de defeitos genéticos subjacentes associa alterações cutâneas ictiosiformes a sistêmicas, representadas por diversas alterações em outros órgãos. Além da subdivisão de condições cuja herança mendeliana está ligada ao cromossomo X, o consenso propõe que as demais ictioses sindrômicas sejam agrupadas de acordo com manifestações extracutâneas predominantes. Neste sentido, ictioses sindrômicas com exuberante comprometimento neurológico compõem um subgrupo, e assim por diante. Por fim, aquelas em que se falhou classificar dessa maneira acabaram aglutinadas em um subgrupo denominado ictioses sindrômicas associadas a outros sinais. A seguir, alguns exemplos.

### **Ictiose sindrômica ligada ao X**

**Síndrome de Conradi.** As lesões ictiosiformes são descamativas sobre base eritematosa, lembrando novelo (disposição em rodaminho) e estão associadas a encurtamento do úmero e fêmur. Ocorre catarata bilateral em 50% dos casos. Achados menos frequentes são retardamento mental, palato alto, nariz em sela e graves deformidades esqueléticas. Há manifestações generalizadas e em mosaico.

### **Ictioses sindrômicas com sinais neurológicos**

**Síndrome de Refsum.** É autossômica recessiva, relacionada com uma deficiência enzimática (ácido fitânico oxidase), com consequente aumento de ácido fitânico nos tecidos. Processo ictiosiforme de início na infância (ou mais tardio, na vida adulta), semelhante a um tipo discreto de ictiose vulgar. Há associação a retinite pigmentosa atípica, alteração da visão noturna (pode ser o primeiro sinal da doença na puberdade), constrição dos campos visuais, anosmia, surdez neurosensorial, ataxia cerebelar, neuropatia periférica com paresia progressiva. O tratamento baseia-se em dieta isenta de laticínios e vegetais ricos em ácido fitânico e, nos casos graves, pode ser tentada a plasmaférese.

**Síndrome de Sjögren-Larsson.** É autossômica recessiva, iniciando ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. Há eritrodermia ictiosiforme leve, de aspecto aveludado, com grande variação no grau de envolvimento cutâneo, prurido, associados à oligofrenia, paralisia espástica, epilepsia, defeitos na fala, alterações esqueléticas e dentárias e retinite degenerativa. Foi relatada diminuição dos metabólitos do ácido linoleico.

### **Ictiose sindrômica com alteração proeminente dos cabelos**

**Síndrome de Netherton.** É autossômica recessiva. Frequentemente associada à atopia,

com elevação de IgE. A maioria dos casos se apresenta como ictiose linear circunflexa (fenótipo particular determinado por lesões serpiginosas e anulares com dupla borda descamativa). Está associada a alterações dos pelos (*trichorexis invaginata* ou cabelo em bambu) e retardo mental. Podem ocorrer infecções de repetição.

### **Ictioses sindrômicas associadas a outros sinais**

**Síndrome BIDS (*brittle hair, intellectual impairment, decreased fertility, short stature*)**. Cabelos quebradiços, retardo mental, diminuição da fertilidade e baixa estatura, associados à ictiose.

**Síndrome KID (*keratitis, ichthyosiform dermatitis, deafness*)**. Ceratite e surdez associadas à ictiose. Existe maior propensão a infecções e desenvolvimento de carcinoma espinocelular.

**Síndrome ICE (*ichthyosis, cheeks, eyebrows*)**. Ictiose vulgar, bochechas proeminentes, rarefação de supercílios, podendo ser acompanhada de anomalias esqueléticas.

**Paquioníquia congênita**. Ver Capítulo 59.

**Síndrome CHILD ( )**. Trata-se de um quadro névico, pois representaria um fenótipo particular dentro do heterogêneo grupo das síndromes do nevo epidérmico. Caracteriza-se por ser uma dermatose ictiosiforme bem demarcada e que respeita a linha média; ocorre ao nascimento, com surgimento nas primeiras semanas de vida, acompanhada de hemidisplasia e defeitos esqueléticos; pode ser segmentar ou mesmo seguir um padrão de linhas de Blaschko. Alterações renais, pulmonares, endócrinas e do sistema nervoso central (SNC) podem ocorrer. As lesões cutâneas apresentam-se de modo mais pronunciado e persistente nas áreas de dobras, caracterizando o denominado *pticotropismo* (tendência de as lesões cutâneas localizarem-se de maneira mais pronunciada e persistente em áreas de dobra).

### **■ Tratamento**

Na ictiose arlequim (e no bebê colódio, em menor grau), cuidados intensivos são fundamentais, incluindo incubadora umidificada, controle hidreletrolítico, analgesia (a dor decorrente das fissuras pode diminuir a amplitude da respiração), monitoramento da demanda aumentada de aporte calórico (principalmente se houver dificuldade de ingestão de alimentos devido ao eclábio), e da temperatura corporal (tendência à hipertermia). O acompanhamento multidisciplinar é importante, principalmente envolvendo oftalmologista (lubrificação dos olhos e manejo do ectrópio), otorrinolaringologista (desobstrução dos canais auditivos externos pela escamação intensa), neonatologista, cirurgião pediátrico (eventual necessidade de intervenção das constrições e do ectrópio). Devido à grande probabilidade de infecção, é necessário ter atenção a qualquer suspeita para início imediato de antibioticoterapia. Sempre após os banhos, deverá ser feita hidratação de todo o tegumento, de preferência com vaselina estéril.

Com o passar do tempo, deve-se dar atenção à mobilidade do bebê, sendo muitas vezes necessária fisioterapia para evitar contraturas.

Os pacientes com ictioses têm necessidades calóricas e hídricas maiores, se comparados ao restante da população, além de poder existir déficit de vitamina D.

O banho é de extrema importância, pois auxilia na remoção das escamas e na limpeza, contribuindo para melhora das infecções e do odor. É possível adicionar vinagre ou alvejante à água do banho, em baixas concentrações, como recomendado recentemente para dermatite atópica. Alguns recomendam a adição de bicarbonato de sódio, cujo efeito seria possibilitar maior desprendimento dessas escamas aderentes, pelo menos 1 vez/semana. Como tratamento local, auxiliam os cremes hidratantes com vaselina, carbamida (10 a 20%) e/ou ácido láctico; o propilenoglicol a 40 a 60% em água, em oclusão; e o emprego de tópico com ácido salicílico (2 a 6%), cuidando para que a extensão da aplicação não seja grande devido ao risco de salicilismo. Pode ser necessário direcionar diferentes produtos para partes do corpo distintas: couro cabeludo, face e restante do corpo. O melhor produto para um paciente pode não ser para outro, devendo ser individualizada esta escolha, inclusive com base no custo total. Dê preferência a produtos hipoalergênicos, principalmente na vigência da síndrome de Netherton.

São usados, com sucesso terapêutico, os retinoides, sobretudo a acitretina nas doses de 0,25 a 1 mg/kg/dia. Essas medicações são efetivas na eritrodermia ictiosiforme/ictiose lamelar e hiperkeratose epidermolítica (nesta, em baixas doses). Seu uso em crianças somente deve ser feito em situações de intenso comprometimento e com controle clinicolaboratorial periódico (Capítulo 85).

## ▶ Eritroceratodermias

### ■ Conceito

As eritroceratodermias, assim como as ictioses, estão inseridas no grupo das alterações mendelianas da corneificação (MEDOC), podendo ser entendidas como uma expressão localizada de ictiose, em virtude do acometimento não difuso do tegumento.

### ■ Eritroceratoderma *variabilis* (Mendes da Costa)

A eritroceratoderma *variabilis* (ECV) é uma genodermatose rara, caracterizada por um distúrbio da ceratinização associado à eritema não inflamatório de transmissão autossômica dominante; no entanto, também existe a transmissão de maneira recessiva. Está relacionada com a mutação do cromossomo 1, que codifica membros da família das conexinas, que são responsáveis pelos canais que possibilitam as trocas iônicas e de moléculas entre células adjacentes.

As manifestações surgem nos primeiros meses até o terceiro ano de vida e se caracterizam por lesões de 2 tipos: placas ceratósicas persistentes e eritematosas, sobretudo nas regiões extensoras;



lesões eritematosas migratórias policíclicas ou circinadas que evoluem no período de horas ou dias (*variabilis*), aliás esta é a maior característica da doença; podem ser induzidas por mudanças climáticas e trauma. Ceratodermia pode se manifestar. Mulheres podem sofrer exacerbação das lesões com o uso de contraceptivo oral ou durante a gestação. No verão, tende a melhorar. Membros de uma mesma família podem apresentar graus diferentes de acometimento (Figura 66.6).



Figura 66.6 Eritroceratodermia variabilis. (Cortesia da Dra. Lucila D'Amico Póvoa.)

A peculiaridade do eritema migratório associado às lesões ceratósicas persistentes firma o diagnóstico. O defeito básico é uma anomalia na coesão dos queratinócitos na camada córnea. A atividade mitótica é normal.

A patologia é inespecífica e revela acantose com orto ou paraceratose com papilomatose; as áreas eritematosas apresentam vasos dilatados e congestionados com infiltrado inflamatório mononuclear.

O diagnóstico diferencial é feito principalmente com as demais eritroceratodermias.

A acitretina é o medicamento de escolha; fototerapia com PUVA pode ser eficaz. Em caso de prurido, estão indicados anti-histamínicos.

### ■ **Eritroceratodermia simétrica progressiva**

Autossômica dominante. Manifesta-se logo após o nascimento como placas ceratósicas, simetricamente distribuídas nas extremidades, nádegas e face; o tronco é poupado. Progridem continuamente até a puberdade e, finalmente, acabam por regredir. Pode haver ceratodermia palmoplantar. É caracterizada por placas policíclicas, ceratósicas sobre base eritematoalaranjada,

com simetria quase perfeita das lesões, que são distribuídas sobre os joelhos, cotovelos, mãos e pés. O tronco e o abdome são raramente acometidos. Palmas e plantas são afetadas mais frequentemente; ceratodermia palmoplantar ocorre em 50% dos casos (Figura 66.7).



Figura 66.7 A. Eritroceratodermia simétrica progressiva – placas ceratósicas, sem eritema na face. B. Eritroceratodermia simétrica progressiva – mesmo paciente da Figura 66.7 A, com placa psoriasiforme fixa na extremidade.

A mutação ocorre na proteína loricrina (principal constituinte do envelope celular), que, quando alterada, interfere nas fases tardias do processo de ceratinização. Utiliza-se o termo *progressiva* pelo caráter evolutivo da lesão que, uma vez presente, progride durante um curto período em termos de extensão. Há aumento da atividade mitótica na pele dos pacientes e o defeito básico é o excesso de produção de células córneas.

Giraux (1972) descreveu outra manifestação clínica – a *eritroceratodermia com ataxia*; e, no

mesmo ano, Beare referiu-se a outra, que se acompanha de surdez, neuropatia e retardo físico. São autossômicas dominantes. Os retinoides sistêmicos são extremamente eficazes enquanto estiverem sendo usados.

## ► **Ceratodermias palmoplantares**

*Mariana Carvalho Costa e David R. Azulay*

### ■ **Conceito**

Grande grupo heterogêneo de distúrbios da ceratinização, caracterizado pelo espessamento da pele das palmas e plantas, difuso ou circunscrito, por vezes transgressivo, frequentemente de coloração amarelada, com ou sem associação de manifestações extrapalmoplantares. Há tanto tipos hereditários quanto adquiridos. Distinguem-se vários tipos clínicos dos hereditários (primitivos). As ceratodermias palmoplantares, assim como as eritroceratodermias e as ictioses, estão inseridas no grupo das alterações mendelianas da corneificação (MEDOC), podendo ser entendidas como uma expressão da localizada da alteração dos corneócitos e seu habitual processo de diferenciação.

As ceratodermias ditas secundárias ou adquiridas são aquelas de natureza não genética. Podem ser manifestações de outras doenças genéticas ou não. Dentre elas, citaremos: psoríase (pode ser, raramente, a única manifestação da doença), síndromes de Sézary e Reiter, sarna crostosa, neurodermite, eczema de contato, líquen plano, pitiríase rubra pilar, arsenicismo crônico, *tinea* em bota e/ou em luva etc. Pode ser secundária a atrito (por vícios posturais, mecânico e químico), paraneoplásica, fisiológica (menopausa) e por fototoxicidade (ceratoderma marginada de Ramos e Silva) (Capítulo 74).

### ■ **Ceratodermias palmoplantares difusas**

#### ***Tipo Unna-Thost***

É autossômica dominante, relacionada com a mutação do gene da citoqueratina 1. Aparece, em geral, nos primeiros meses de idade, tornando-se mais evidente até os 2 anos. Há borda hiperkeratósica espessa, cobrindo difusamente as regiões palmoplantares, sendo comum faixa eritematosa na periferia. Raramente é transgressiva (ultrapassa as bordas das mãos e dos pés, chegando à área dorsal). Podem ser encontradas lesões ceratósicas aberrantes (mãos, pés, joelhos e cotovelos), hiperidrose, alterações ungueais e clinodactilia (Figura 66.8).



Figura 66.8 Ceratodermia tipo Unna-Thost. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

### **Tipo Greither**

É autossômica dominante. Tem início na infância e é progressiva, afetando os lados das mãos e dos pés (transgressiva) e, até mesmo, as pernas e os braços. Em alguns casos, a ceratose diminui com o tempo, podendo até desaparecer na 5<sup>a</sup> década. É comum hiperidrose. Podem ocorrer coiloníquia, ceratose subungueal e braquifalanga.

### **Tipo Meleda**

É autossômica recessiva, relacionada com a mutação do gene da proteína SLURP-1 (*secreted mammalian Ly-6/uPAR-related protein-1*). Descrita inicialmente na ilha de Meleda, onde se realizavam frequentes casamentos consanguíneos. Começa no início da infância e tem curso progressivo. Há ceratodermia espessa difusa, com borda eritematosa proeminente, que pode levar à flexão em contratura, transgressiva, além de apresentar lesões em joelhos, punhos, antebraços, cotovelos e periorais; há hiperidrose, com conseqüente odor peculiar; podem ocorrer alterações ungueais e faixas de constrição nos dedos, levando à amputação espontânea.

### **Tipo Papillon-Lefèvre**

É autossômica recessiva, relacionada com a mutação do gene da catepsina C. Inicia-se, em geral, no primeiro ano de vida e caracteriza-se clinicamente por apresentar: hiperidrose palmoplantar difusa transgressiva, que lembra o mal de *Meleda*; difere deste por apresentar ainda gengivite, alterações do periósteo alveolar – resultando em perda dos dentes e calcificação de foice do

cérebro. Alterações da função leucocitária contribuem para infecções proeminentes na gengiva e na pele. Podem existir ainda lesões eritematodescamativas nos pés, cotovelos e regiões interfalângicas (muitas vezes, erroneamente diagnosticadas como psoríase). Oriente boa higiene oral.

### **Tipo Vörner**

É autossômica dominante, relacionada com a mutação do gene da citoqueratina 1 ou da 9. Assemelha-se ao tipo *Unna*, exceto pelo fato de não haver hiperidrose e poder apresentar bolhas. A ceratose pode ser mais acentuada nos locais de pressão. Na histopatologia, há vacuolização perinuclear, grânulos grosseiros de cerato-hialina e degeneração celular nas camadas granulosa e espinhosa. O emprego de retinoides orais deve ser feito com baixas doses, pelo risco de poder aumentar, no início, o surgimento de bolhas.

### **Tipo Vohwinkel**

É autossômica dominante, relacionada com a mutação do gene da conexina 26 ou da loricrina. Surge na infância; é transgressiva, o aspecto palmoplantar é o da superfície de casa de abelha. No dorso dos pés, a ceratose tem o aspecto de estrela-do-mar; há estrangulamento aiunhoide de dedos das mãos e pés; podem ocorrer retardo mental, surdez e surgir alopecia cicatricial.

### **Tipo Schopf**

É autossômica recessiva. Há ceratoderma palmoplantar difusa, não transgressiva, cistos palpebrais, oncodistrofia, hipodontia e hipotricose.

### **Tipo Olmsted**

É autossômica dominante. Inicia-se na infância. A ceratoderma é bem demarcada, acometendo também dorso das mãos e pés (transgressiva); é tão intensa, que leva à amputação dos dedos e à dificuldade de deambulação. Alteração dos cabelos e consequente alopecia ocorrem. O mais característico é a ceratoderma periorifical.

## **▪ Ceratodermias palmoplantares focais e pontilhadas**

### **Tipo estriado (Brunauer-Fohs-Siemens)**

Há indícios de ser autossômica dominante, relacionada com a mutação da desmoplaquina ou da desmogleína 1, surgindo em torno dos 2 anos de idade. São lesões estriadas principalmente nas plantas; nas palmas, podem aparecer mais tarde, associadas a trabalhos manuais e principalmente nos dedos.

### **Tipo Howel-Evans (tilose hereditária)**

Distúrbio autossômico dominante caracterizado por ceratoderma palmoplantar bem demarcada. Em geral, o aparecimento é tardio (5 aos 10 anos de idade) e se acentua principalmente nas áreas de pressão. Dos tipos familiares de tilose palmoplantar, podem ser mencionadas a não

epidermolítica (alterações genéticas no cromossomo 12q11-q13, referentes aos queratinócitos tipo II) e a epidermolítica (alterações genéticas no cromossomo 17q25, referentes aos queratinócitos tipo I). Nesta última, os pacientes apresentam uma chance 40% maior de desenvolver carcinoma de células escamosas do esôfago. Esta associação de tilose palmoplantar com neoplasia esofágica denomina-se síndrome de *Howel-Evans*.

### **Tipo Buschke-Fischer**

É autossômica dominante com grande variedade interfamiliar. As lesões aparecem entre a 2<sup>a</sup> década. É uma ceratose pontilhada, caracterizada por pápulas ceratóticas semelhantes a *clavus*, nos aspectos volares das mãos e dos pés, que pioram por trauma. Na histopatologia, há coluna de paraceratose compacta semelhante à lamela corneide.

### **Tipo Richner-Hanhart**

É autossômica recessiva. A ceratodermia aparece entre a infância e a adolescência; pode ser puntiforme (tipo *clavus*) e/ou difusa, não transgressiva, com tendência ao estrangulamento aiunhoide e opacidade da córnea. Pode coexistir com retardo mental e baixa estatura. Ocorre deficiência da aminotransferase hepática com elevação da tirosina sérica e tirosinúria. Deve-se seguir dieta pobre em fenilalanina e tirosina.

### **Acroceratoelastoidose (tipo Oswaldo Costa)**

É uma rara genodermatose autossômica dominante, que também pode ocorrer de maneira esporádica, descrita por Oswaldo Costa. Revisão recente da literatura associada à nossa experiência nos leva à conclusão de que predomina no sexo feminino e possivelmente na raça negra. As primeiras manifestações têm início geralmente na infância ou na adolescência, com múltiplas pápulas amareladas, medindo de 2 a 4 mm de diâmetro, por vezes umbilicadas, localizadas na margem lateral das mãos e dos pés, bilateralmente, o que é o indício clínico mais característico desta afecção. Há ainda espessamento cutâneo sobre as articulações metacarpofalangianas, metatarsofalangianas e interfalangianas proximais. Embora não seja consenso, alguns autores referem que as pápulas tendem a aumentar em quantidade com o decorrer do tempo. Associação à hiperidrose pode ocorrer (Figura 66.9 A).

Os achados histopatológicos mais comuns são hiperkeratose, acantose discreta e alteração das fibras elásticas na derme, que se encontram em menor quantidade e fragmentadas (elastorrexe) (Figura 66.9 B). Quanto ao diagnóstico diferencial, a ceratodermia focal acral apresenta quadro clínico muito semelhante, mas sem a elastorrexe. Pela característica assintomática das lesões e por não haver associação à morbidade, nenhum tratamento é necessário, exceto por questões estéticas. Dos tratamentos locais com corticosteroides, ácido salicílico e tretinoína ao tratamento sistêmico com imunossupressores (prednisona e metotrexato), foram encontrados resultados muito discretos. A acitretina parece demonstrar maior eficácia embora seja regra a recorrência após sua suspensão. Técnicas cirúrgicas incluem criocirurgia e cirurgia a *laser* usando *Erbium-YAG laser*;

contudo, assim como as demais mencionadas, com pouca melhora, o que deve ser reforçado ao paciente.

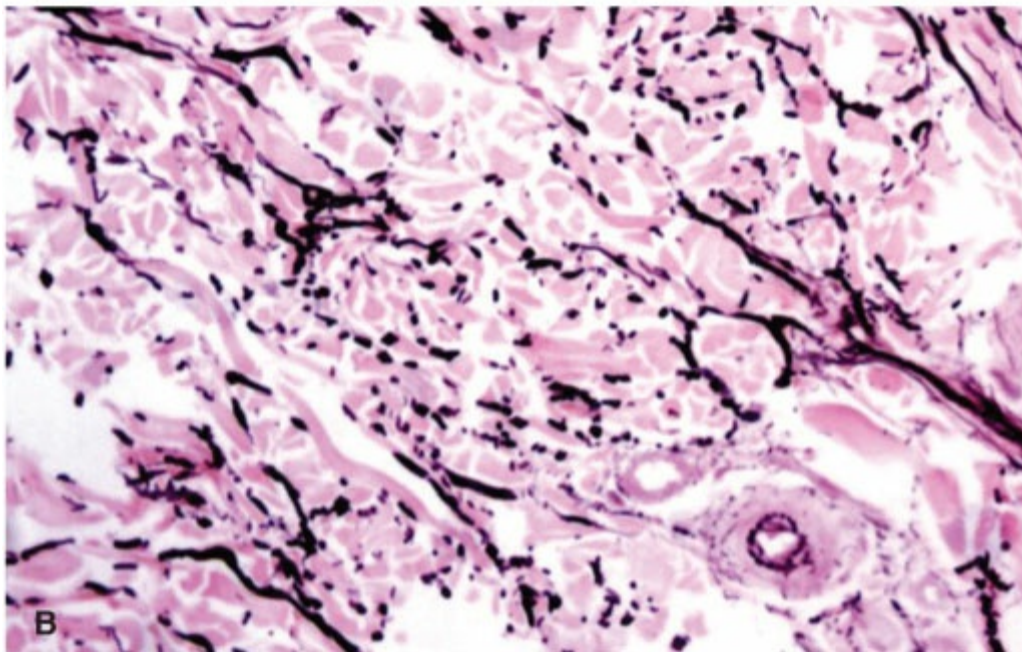


Figura 66.9 A. Acroceratoelastoidose de Oswaldo Costa – acometimento simétrico da margem lateral das mãos e dos pés. (Cortesia da Dra. Mariana Costa.) B. Acroceratoelastoidose de Oswaldo Costa. Observe a elastorrexe, coloração pela orceína.

## ***Acroceratodermia aquagênica***

Na maioria das vezes, é uma condição adquirida que se manifesta após poucos minutos de contato com a água, independentemente da temperatura; a resolução ocorre em até 70 min a contar do afastamento da água. A localização habitual é a região palmar, embora, na apresentação genética, a região plantar também possa estar acometida; há um caso com acometimento exclusivo dos quirodáctilos. As lesões são simétricas e caracterizam-se por pápulas ou placas translúcidas e/ou esbranquiçadas recobertas por ceratose, que se acentuam após o contato com água. A maioria dos casos ocorre no sexo feminino e é esporádica. Acredita-se que, quando de natureza genética, seja de transmissão autossômica dominante. A patogênese parece estar relacionada com um distúrbio funcional transitório da função da barreira da epiderme, que resulta em uma absorção exagerada de água. É possível que as enzimas transglutaminase estejam alteradas. Esta entidade apresenta vasta sinonímia: acroceratodermia papulotranslucida reativa transitória, acroceratodermia síringea aquagênica, enrugamento aquagênico das mãos, acroceratodermia papulotranslucida aquagênica adquirida etc.

## ▶ **Ceratoses foliculares**

*Maria Fernanda Reis Gavazzoni e Larissa Hanauer*

### ■ **Conceito**

Denominação abrangente para várias doenças, cujo denominador comum é um tampão córneo na abertura dos folículos pilosos; a maioria desses casos é representada por genodermatoses.

### ■ **Ceratose folicular (ceratose pilar)**

As lesões caracterizam-se por pequenas pápulas foliculares que provocam, à palpação, a sensação de aspereza; por vezes, ocorre um halo eritematoso em torno das lesões. A distribuição é típica e acomete raízes dos membros (superior, preferentemente); pode ser um processo generalizado (Figura 66.10). Existe como doença de caráter familiar; no entanto, é mais frequentemente associada à dermatite atópica, assim como existe invariavelmente na ictiose vulgar. Tende à involução com o passar dos anos. O vemurafenib, utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadeá-la com apresentação intensa e disseminada.





Figura 66.10 Ceratose folicular. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

O tratamento é realizado com ceratolíticos, ácido retinoico, emolientes e corticoides tópicos de média potência quando houver inflamação associada.

### ▪ **Ceratose pilar tipo Brocq-Darier**

Surge nos primeiros anos de vida e sofre discreta involução na idade adulta; é autossômica dominante. As lesões localizam-se preferentemente nas zonas externas dos membros, cintura e quadris, e acabam por provocar o desaparecimento dos pelos, deixando cicatrizes foliculares mínimas.

### ▪ **Ceratose folicular rubra tipo Brocq (keratosis pilaris atrophicans faciei, ulerythema ophryogenes)**

As pápulas foliculares apresentam-se simetricamente, na parte externa das sobrancelhas, com componente eritematoso importante; os pelos das sobrancelhas tornam-se gradualmente finos; as regiões frontal e geniana também podem ser afetadas; é autossômica dominante.

### ▪ **Ceratose folicular espinhosa decalvante e ofiásica tipo Siemens**

A principal característica é o fato de as pápulas foliculares levarem à instalação de alopecia do tipo ofiásico; é relevante também a existência de opacidade córnea e fotofobia. Outras localizações são face, nuca, membros e supercílios; é congênita ou aparece nos primeiros anos de idade; em certas famílias, é recessiva ligada ao sexo.

### ▪ **Foliculite uleritematosa reticular (atrofodermia vermiculada)**

As pápulas foliculares são discretíssimas, acompanhadas, por vezes, de eritema e levam à atrofia reticulada da face; em certas famílias, é sexo-recessiva. Faz diagnóstico diferencial com acne; seu início, em geral, ocorre na infância.

### ▪ *Erythromelanosia follicularis faciei et colli*

É outra condição rara caracterizada por hiperpigmentação eritemato-amarronzada simétrica da região frontal, malar e temporal associada ao envolvimento do folículo piloso. É frequentemente acompanhada de ceratose folicular no pescoço e ombros. As 3 principais características clínicas são: eritema com ou sem telangiectasias, pequenas pápulas foliculares e a hiperpigmentação. Difere do *ulerythema ophryogenes* pela ausência de atrofia folicular, alopecia cicatricial e cicatriz.

Há relato do uso do tacalcitol (análogo da vitamina D), 1 vez/dia durante 12 semanas, com boa resposta. O eritema facial pode ser tratado com *laser*, no entanto, são necessárias múltiplas sessões.

## ▶ **Pitiríase rubra pilar**

### ▪ **Conceito e classificação**

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma dermatose caracterizada pela existência de pápulas foliculares eritemato-alaranjadas, descamativas. É classificada em 6 tipos: tipo I: clássico no adulto (55%) (Figuras 66.11 e 66.12); tipo II: atípico no adulto (5%); tipo III: classicamente juvenil (10%); tipo IV: circunscritamente juvenil (joelhos, cotovelos com placas ceratósicas, eritematosas) (25%); tipo V: atipicamente juvenil, que ocorre nos primeiros anos de vida; aspecto esclerodermiforme das palmas e plantas, além de ceratose e eritema, com curso mais crônico; tipo VI: ocorre em pacientes infectados pelo HIV, guardando boa correlação com a progressão da doença. Os tipos I e III diferem apenas na faixa etária de aparecimento das manifestações clínicas.



Figura 66.11 Pitiríase rubra pilar – lesões eritematodescamativas com ilhas de pele são de permeio – aspecto característico.



Figura 66.12 Pitiríase rubra pilar – pápulas ceratósicas nos espaços interfalângicos no dorso das mãos ajudam no diagnóstico diferencial com psoríase.

A maioria dos casos é adquirida, sendo aproximadamente 6% com transmissão, em geral, autossômica dominante. A doença se apresenta com 2 picos definidos; o primeiro na 1<sup>a</sup> décadas e o segundo, na 6<sup>a</sup>. Os tipos clássicos envolvem no período de 3 a 5 anos. O familiar tende a persistir e a adquirida pode evoluir com remissões e exacerbações.

Casos familiares de PRP são geralmente do tipo V. Alguns autores acreditam que o tipo V represente uma doença diferente. Trabalhos de Olsen *et al.*, realizados em crianças com PRP, não observaram padrão de herança familiar ou predileção por sexo. O tipo mais observado foi o tipo III (classicamente juvenil).

A associação de PRP e dermatomiosite parece ser mais que fortuita e recebe a denominação de *síndrome de Wong*.

## ■ Clínica

Nas manifestações clássicas, ocorre erupção cefalocaudal de pápulas ceratósicas foliculares que podem evoluir para eritrodermia. As pápulas foliculares são centradas por pelos (Figura 66.13), sendo de grande valor diagnóstico as situadas na região dorsal das falanges; ceratodermia palmoplantar compõe o quadro (Figura 66.14), assim como ocorre acometimento intenso das unhas, principalmente espessamento, amarelamento, sem distrofia nem as “gotas de óleo” e pouquíssimo *pitting*, o que ajuda na diferenciação com psoríase. É muito característica a ocorrência de ilhas de pele sã no interior das lesões eritematoescamosas; o couro cabeludo está sempre comprometido; podem existir ectrópio e lesões de mucosa. As manifestações clínicas podem ser precedidas por diarreia, infecção do trato respiratório superior ou trauma.



Figura 66.13 Pityriase rubra pilar – pápulas foliculares centradas por pelos na região abdominal. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)



Figura 66.14 Pitiríase rubra pilar – ceratodermia palmar. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)

## ▪ Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é com psoríase, que pode ser diferenciada pelas características clínicas e pela evolução; patologia torna possível uma diferenciação com certa facilidade, e nela observamos hiperqueratose predominantemente folicular com colunas de parakeratose intercaladas com ortokeratose, acantose com ausência de atrofia da camada suprapapilar, vasos dilatados e ausência de neutrófilos (Capítulo 13, item *Psoríase*, Figuras 13.27 e 13.28).

## ▪ Tratamento

O tratamento é feito com isotretinoína (dose de 1 a 1,5 mg/kg por mais de 3 meses) ou mesmo acitretina. Metotrexato tem sua indicação na fase eritrodérmica, ocasionalmente, associado à isotretinoína; nesta fase, medidas de suporte devem ser adotadas. Infliximabe na dose de 5 mg/kg promoveu boa e rápida melhora mesmo antes da segunda dose, que ocorreu na 2<sup>+</sup> e 12<sup>+</sup> semanas, em um paciente com o tipo I. Etarnecepte 50 mg, subcutâneo, 2 vezes/semana por 4 meses, promoveu melhora evidente em paciente com o tipo III. Também se associa aos biológicos o metotrexato ou retinoide. Embora muitos pacientes possam se beneficiar das várias modalidades de fototerapia associada à isotretinoína, alguns podem sofrer agravamento. Hidratantes ajudam a diminuir a descamação e reparam a pele.

## ► Pitiríase rotunda

Ver Capítulo 61.

# ▶ **Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteau**

## ▪ **Conceito**

A papilomatose confluyente e reticulada (PCR) é uma dermatose relativamente incomum que acomete principalmente jovens após puberdade, sem predileção por sexo ou raça. Há poucos casos familiares.

## ▪ **Etiopatogenia**

Inúmeras teorias tentam explicar a sua etiopatogenia. A hipótese mais aceita atualmente atribui a PCR a uma desordem de ceratinização. Análises de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica evidenciaram aumento dos grânulos lamelares na camada granulosa, aumento das células de transição e maior expressão de proteínas marcadoras de diferenciação e maturação de queratinócitos (involucrina, queratina 16 e Ki-67), o que reforça essa hipótese. Outras teorias enfocam distúrbios endócrinos, fatores genéticos, resposta anormal à infecção fúngica pelo *Malassezia* sp. Estudos recentes identificaram a bactéria *Dietzia* (cepa X) na pele de pacientes portadores de PCR, sendo esta a responsável por uma infecção dos folículos, o que desencadeia a dermatose. Tal fato explicaria a resposta satisfatória ao tratamento com antibióticos orais. Diante de tantas associações, na opinião dos autores, é mais provável que a PCR não seja em si uma doença, e sim um padrão de resposta da pele a diversos estímulos que ocorreria em indivíduos propensos.

## ▪ **Clínica**

A lesão elementar da PCR é uma pequena pápula verrucosa, plana, pouco saliente, de coloração variável (hipocrômica, levemente eritematosa ou acastanhada), medindo aproximadamente 5 mm. As pápulas tornam-se confluentes no centro e assumem aspecto reticulado na periferia, iniciando-se nas regiões interescapular, epigástrica e intermamária, podendo progredir até a nuca, a região cervical lateral, as axilas e a região pubiana (Figuras 66.15 e 66.16). Ocasionalmente, ocorre aspecto pseudoatrófico. As lesões são geralmente assintomáticas, mas pode haver leve prurido.



Figura 66.15 Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud. (Cortesia da Dra. Maria Isabel Cárdenas.)

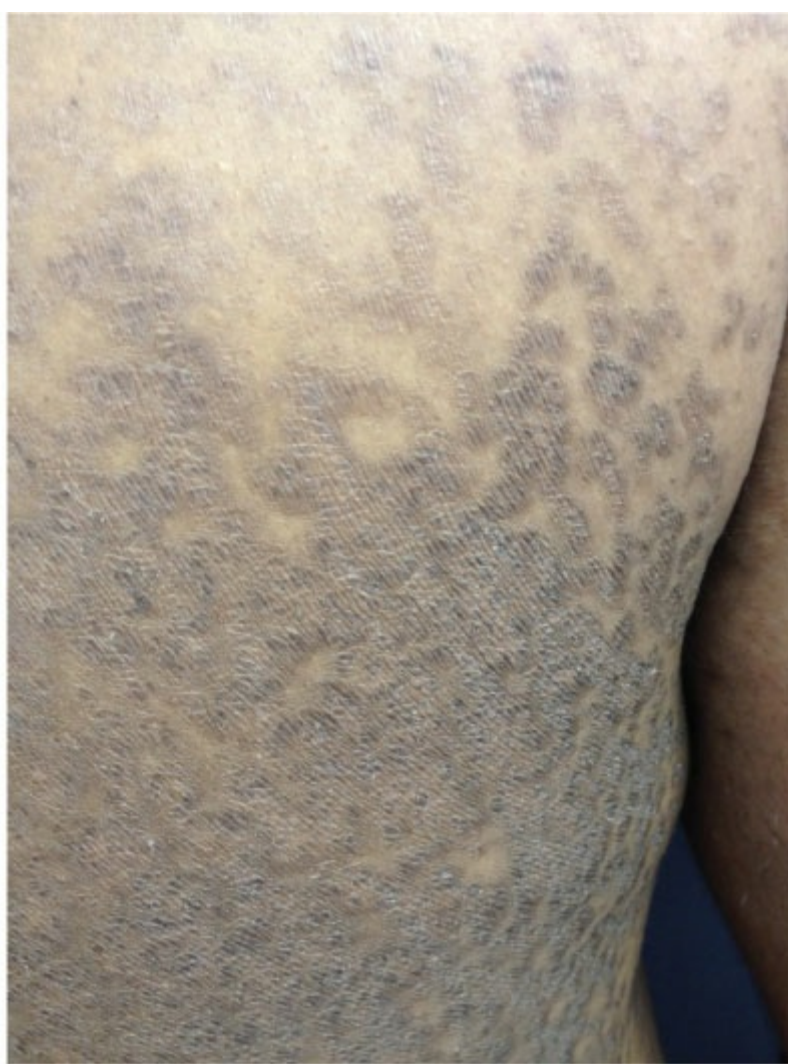


Figura 66.16 Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud – aspecto confluyente e reticulado característico. (Cortesia do Dr. Fred Bernardes.)

## ▪ Diagnóstico

A realização de exame micológico é mandatória. O uso da lâmpada de Wood pode demonstrar coloração amarela fluorescente quando há fungo. Em casos de dúvida no diagnóstico, a histopatologia pode ser auxiliar. Nesta, não se verificam achados específicos, havendo hiperqueratose, na maioria das vezes ortoceratótica, com papilomatose irregular, acantose focal e redução da granulosa. Pode ocorrer hiperpigmentação na camada basal, sem alteração na quantidade de melanócitos.

## ▪ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial mais importante é com pitíriase versicolor e, eventualmente, com acantose *nigricans*, doença de Dowling-Degos e amiloidose cutânea.

## ▪ Tratamento

O tratamento com antifúngicos pode ter resposta satisfatória nos casos de colonização maciça por *Malassezia* sp. O uso de minociclina 50 a 100 mg 2 vezes/dia apresenta bons resultados, assim como outros antibióticos, como macrolídios, tetraciclina e cefalosporinas. Outras



modalidades incluem retinoides tópicos e orais e calcipotriol. No entanto, nenhuma terapia mostrou-se completamente eficaz, sendo verificada recidiva frequente com a interrupção do tratamento.

## ► Poroceratoses

### ■ Conceito

Distúrbio da ceratinização que se caracteriza clinicamente por pápulas ceratósicas, de crescimento centrífugo, que aumentam progressivamente, tomando um arranjo circular ou oval, com centro discretamente deprimido ou não e cujos limites são dados por uma “muralha ceratósica”, cuja histopatologia é característica e representada pela *lamela cornoide* (coluna de paraceratose). A hipótese patogénica mais aceita para a ocorrência da lamela cornoide é que esta representaria um clone mutante de queratinócitos.

Ainda que raramente, as poroceratoses fazem parte do grupo de doenças decorrentes de desordens epidérmicas de ceratinização que apresentam predisposição a sofrer malignização, em especial o tipo linear; a exceção é a apresentação puntata. Há diferentes genes envolvidos nas diversas apresentações e, quando ocorre transmissão genética, é autossômica dominante.

Existe uma constelação de entidades genéticas raras que combinam craniossinostose, hipoplasia clavicular, retardo no fechamento da fontanela, defeitos cranianos, surdez, ânus imperfurado ou de localização anterior, anormalidades geniturinárias e alterações cutâneas, em especial lesões poroceratose-símiles. Mutações nos ativadores dos receptores do fator de crescimento dos fibroblastos são as responsáveis por algumas síndromes que compartilham os achados descritos anteriormente.

### ■ Poroceratose de Mibelli

Corresponde à inicialmente descrita e representa cerca de 30% de todas as poroceratoses. Inicia-se na infância e pode ficar restrita a uma única lesão ou, ao contrário, ocorrendo inúmeras lesões; pode alcançar grandes dimensões, evidenciando mais a muralha ceratósica. A localização preferencial é nas extremidades, face e área genital, inclusive podem ocorrer lesões mucosas (Figuras 66.17 e 66.18). É 3 vezes mais frequente no sexo masculino.



Figura 66.17 Poroceratose de Mibelli – aspecto típico das lesões.



Figura 66.18 Poroceratose de Mibelli – em maior aumento, a muralha característica.

### ■ **Poroceratose actínica superficial disseminada**

Foi descrita por Chernosky e caracteriza-se pelos seguintes fatos: lesões menos evidentes, muito numerosas e de localização em áreas expostas ao sol, com frequência maior em mulheres caucasianas, evidentemente (Figura 66.19). É o tipo mais comum.



## ■ **Poroceratose superficial disseminada**

É semelhante à anterior, no entanto, as lesões também ocorrem em áreas não fotoexpostas. É também mais frequente em mulheres. Existe, em especial, uma associação clara a diversos quadros de imunodepressão, inclusive AIDS.

## ■ **Poroceratose palmoplantar disseminada**

As lesões acometem inicialmente a região palmoplantar e, posteriormente, se disseminam, podendo inclusive acometer mucosas. O início ocorre na adolescência ou logo a seguir, sendo mais frequente em homens.

Existe uma forma puntata localizada apenas na região palmoplantar.

## ■ **Poroceratose linear**

Assemelha-se ao nevo verrucoso pela distribuição linear. Muitas vezes, mantém o padrão anular; segue as linhas de Blaschko e surge na infância ou na adolescência. Pode estar associada a outras apresentações da doença.

## ▶ **Outros distúrbios da ceratinização**

### ■ **Ceratose esfoliativa congênita**

Caracteriza-se por descamação simples, não eritematosa, afetando praticamente todo o corpo, mas poupando as regiões palmoplantares. Não involui com a idade; é, provavelmente, autossômica recessiva.

### ■ **Comedões disceratósicos familiares**

Aparecem na época da puberdade, como pápulas centradas por rolha ceratósica enegrecida, com disceratose focal; as lesões são múltiplas e generalizadas.

### ■ **Hiperkeratose lenticular persistente (doença de Flegel)**

As lesões são papuloescamosas e infiltradas, iniciando-se pelo dorso dos pés, na idade adulta (40 a 70 anos). Estendem-se aos membros inferiores, braços e dorso das mãos; têm relação com câncer de pulmão e epiteloma espinocelular; é doença provavelmente autossômica dominante.

## ▶ **Tratamento das genodermatoses da ceratinização**

Houve grande progresso no tratamento das genodermatoses depois da introdução dos retinoides sistêmicos, cujas doses, indicações e efeitos colaterais encontram-se no Capítulo 85. Retinoides tópicos, como o tazaroteno, são apontados na literatura como opções de tratamento. A

poroceratose de Mibelli pode responder a tratamento tópico com 5-fluorouracila, calcipotriol (durante 3 meses, 2 vezes/dia), acitretina, isotretinoína, crioterapia, dermoabrasão e *laser* de CO<sub>2</sub>, além de fotoproteção, sobretudo na poroceratose actínica superficial. Emolientes ajudam a tornar menos ásperas as lesões e corticoterapia tópica preferentemente associada ao ácido salicílico está indicada quando houver inflamação associada nas ceratoses foliculares.

## ► Bibliografia

### Ictioses

- Diaz LZ, Browning JC, Smidt AC *et al.* Complications of ichthyosis beyond the skin. *Dermatologic Therapy*. 2013 Jan-Feb;26(1):39-45.
- Digiovanna JJ, Mauro T, Miolstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatoc Ther*. 2013 Jan-Feb;26(1):26-38.
- Dyer JA, Spraker M, Williams. Care of the newborn with ichthyosis. *Dermatol Ther*. 2013 Jan-Feb;26(1):1-15.
- Fleckman P, Newell BD, Steensel MA *et al.* Topical treatment of ichthyosis. *Dermatol Ther*. 2013 Jan-Feb;26(1):16-25.
- Harper J, Oranje A, Prose N. The Genetic Ichthyosis. In: Traupe H. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Blackwell Science;2000.
- Hernandes-Martin A, Torrelo-Fernandez A, Lucas-Laguna R *et al.* I Jornada de experto en ictiosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jan 30 pii: S0001-7310(12)00577-7.
- Macéa JM, Oliveira ZNP, Machado MCMR. Você conhece a síndrome CHILD? *An Bras Dermatol*. 2005 Jul-Aug;80(4):417-20.
- Milstone LM. Scaly skin and bath pH: Rediscovering baking soda. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):885-6.
- Oji V, Tadini G, Akiyama M *et al.* Revised nomenclature and classification of inherited ichthyosis: Results os the First Ichthyosis Consensus in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):607-41.
- Rand RE, Baden HP. The ichthyoses – a review. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Mar;8(3):285-305.
- Sander B, Hashimoto K. Collodion baby and lamelar ichthyosis. *J Cutan Pathol*. 1998 Feb;25(2):116-21.
- Traupe H. Ichthyosis keeps surprising us. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 May;104(4):267-9.
- Traupe H, Burgdorf WHC. Treatment of ichthyosis: there is always something you can do! Im Memoriam: Wolfgang Küster. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Sep; 57:542-7.
- Verma A, Uttamani N. Collodion baby. *Indian Pediatr*. 2001 Dec;38(12):1428.
- Williams ML. Ichthyosis: mechanisms of disease. *Pediatr Dermatol*. 1992 Dec;9(4):365-8.

### Eritroceratodermias

- Barzallo M, Legña D, Legña M. Eritroqueratodermia variabilis: reporte de un caso. *Dermatol Pediatr Lat*. 2006 Dec;4(3):217-9.
- Claro TMC, Barreto AGMW, Yoshida FM, Kizima MK, Neto JF. Eritroceratodermia Variabilis: relato de dois casos. *An Bras Dermatol*. 1997 May-Jun;72(3):263-7.
- Richard G. Erythrokeratodermia variabilis. Emedicine specialties: dermatology. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1110820-overview>.

Zanini M, Bertizo D, Corrêa e Silva K *et al.* Eritroqueratoderma simétrica progressiva: relato de um caso esporádico e de surgimento tardio. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003 May-Jun;31(3):192-4.

## **Ceratodermias palmoplantares**

Accioly-Filho JW, Holanda EM, Almeida TLP, Cavalcante LIS. Ceratoderma mutilante de Vohwinkel: relato de três casos em uma família. *An Bras Dermatol.* 2003 May-Jun;78(3):311-8.

Campbell IT, Campbell G, Leite E. Síndrome de Olmsted: ceratoderma palmoplantar e periorifical mutilante. *An Bras Dermatol.* 1996 Mai-Jun;71(3):223-6.

Costa MC, Bornhausen-Demarch E, Hertz E, Burnier F, Azulay DR. Acroceratoclatoidose de Oswaldo Costa. *An Bras Dermatol.* 2011 Nov-Dec;86(6):1222-32.

Costa OG. Acrokeratoelastoidosis: a hitherto undescribed skin disease. *Dermatologica.* 1954 Aug;70(2):228-31.

Dowd PM, Harman RRM, Black MM. Focal acral hyperkeratosis. *Br J Dermatol.* 1983 Jul;109(1):97-103.

Johnson BI, Yan A. Congenital diseases (genodermatoses). In: Elder DE, Elenitsas R. *Lever's histopathology of the skin.* 10<sup>+</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 2009.

Kimyai-Asadi A, Kotcher LB, Jih MH. The molecular basis of hereditary palmoplantar keratodermas. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Sep;47(3):327-43;

Meziane M, Senouci K, Ouidane Y *et al.* Acrokeratoelastoidosis. *Dermatol Online J.* 2008 Sep 15;14(9):11.

Saray Y, Seçkin D. Familial aquagenic acrokeratoderma: case reports and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005 Nov;44(11):906-9.

Souza CA, Santos AC, Santos LC, Carneiro AL. Síndrome tilose hereditária e câncer de esôfago. *An Bras Dermatol.* 2009 Set-Out;84(5):527-9.

Tsai S, Kageyama N, Warthan M, Cockerell JSA. Acrokeratoelastoidosis. *Int J Dermatol.* 2005 May;44(5):406-7.

Xia Q. Aquagenic acrokeratoderma: case report with no involvement of the palms. *Int J Dermatol.* 2012 Nov;51(11):1391-3.

Zanini M. Hiperkeratose focal acral: relato de caso e discussão sobre as ceratodermias marginais. *An Bras Dermatol.* 2006 Set-Out;81(5 Supl 3):293-6.

## **Ceratoses foliculares**

Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry M, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1375-9.

Carvalho CA, Carvalho AV, Kiss A, Paskulin G, Götze FM. Keratosis pilaris and ulerythema ophryogenes in a woman with monosomy of the short arm of chromosome 18. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Ago;86(4 Suppl 1):S42-5.

Castela E, Chiaverini C, Boralevi F, Hugues R, Lacour JP. Papular, profuse, and precocious keratosis pilaris. *Pediatr Dermatol.* 2012 May-Jun;29(3):285-8.

Kim WJ, Song M, Ko HC, Kim BS. Topical tacalcitol ointment can be good therapeutic choice in erythromelanosis follicularis faciei et colli. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):320-1.

Luria RB, Conologue T. Atrophoderma vermiculatum: a case report and review of the literature on keratosis pilaris atrophicans. *Cutis.* 2009 Feb;83(2):83-6.

Patrizi A, Bianchi T, Orlandi C, Mazzanti L. Ulerythema ophryogenes and keratosis pilaris. *Eur J Dermatol.* 2002 Nov-Dec;12(6):572.

Silva RS, Fonseca JCM, Obadia D. What is your diagnosis? erythromelanosis follicularis faciei et colli. *An Bras Dermatol*. 2010 Nov-Dec;85(6):923-5.

## **Pitiríase rubra pilar**

Cox V, Lesesky EB, Garcia BD. Treatment of juvenile pityriasis rubra pilaris with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5 Suppl):S113-4.

Guimarães P, Belo J *et al*. Pitiríase rubra pilar: relato de caso com boa resposta à acitretina e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2001 Nov-Dec;76: 717-22.

Haro R, Revelles JM, Fariña MC, Martín L, Requena L. Wong's dermatomyositis: a new case and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2013 Apr;52(4):466-70.

Muller H, Gattringer C, Zelger B. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5 Suppl):S65-70.

## **Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud**

Berger CM. Clinical pathological challenge: confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud. *Am J Dermatopathol*. 2003 Apr;25(2):179-80.

Ferreira LM, Diniz LM, Ferreira CJM. Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud: relato de três casos. *An Bras Dermatol*. 2009 Jan-Fev;84(1):78-81.

## **Poroceratoses**

Arranz-Salas I, Sanz-Trelles A, Ojeda DB. P53 alterations in porokeratosis. *J Cutan Pathol*. 2003 Aug;30(7):455-8.

Bakardzhiev I, Kavaklieva S. Successful treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with calcipotriol. *Int J Dermatol*. 2012 Sep;51(9): 1139-42.

Flanagan N, Boyadjinev, Harper J *et al*. Familial craniosynostosis, anal anomalies, and porokeratosis: CAP syndrome. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):763-6.

Herranz P, Pizarro A, Lucas R *et al*. High incidence of porokeratosis in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 1997 Feb;136(2):176-9.

Lin JH. Coexistence of three variants of porokeratosis with multiple squamous cell carcinomas arising from lesions of giant porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May;20(5):621-3.

Marks S, Varma R, W Cantrell *et al*. Diclofenac Sodium 3% gel as a potential treatment for disseminated superficial acinic porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan;23(1):42-5.

Taylor A, Nguyen RH, Glass DA, Agim NG. Annular plaques and craniosynostosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):881-4.

Wei S, Yang S, Lin D *et al*. A novel locus for disseminated superficial porokeratosis maps on chromosome 18p11.3. *J Invest Dermatol*. 2004 Nov;123(5):872-5.

## **Outros distúrbios da ceratinização**

Cunha Filho RR, Almeida Jr HL. Hyperkeratosis lenticularis perstans. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Ago;86(4 Suppl 1):S76-7.

Humphrey S, Crawford RI, Au S. Long-standing spiny papules on the lower extremities. Flegel disease, or hyperkeratosis lenticularis perstans (HLP). *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1509-14.

Sterneberg-Vos H, van Marion AM, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's





# Genodermatoses Acantolíticas com Disceratose e Doenças Relacionadas

*Maria Victória Quaresma e Luna Azulay-Abulafia*

## ▶ **Doença de Darier**

### ▪ **Conceito**

Genodermatose autossômica dominante, também chamada *keratosis follicularis* (1889).

### ▪ **Epidemiologia**

Na maioria dos casos, tem início entre os 8 e os 16 anos de idade, sem preferência por sexo, e evolui de maneira crônica.

### ▪ **Etiopatogenia**

É um exemplo de doença de herança dominante, causada por insuficiência haploide. Resulta da mutação no gene *ATP2A2* do cromossomo 12q23-24, o qual codifica a enzima ATPase cálcio-dependente do retículo sarco/endoplasmático (SERCA-2, que mantém o cálcio dentro do retículo endoplasmático). O cálcio armazenado está envolvido no final do ciclo celular e na diferenciação celular terminal. Ocorre diminuição da coesão celular dos queratinócitos e alteração na diferenciação terminal deles, resultando em queratinização anormal.

### ▪ **Clínica**

Caracteriza-se por pápulas, predominantemente foliculares, embora também haja interfoliculares. São de aspecto untuoso e tonalidade amarelo-acastanhada; localizam-se, de

preferência, nas áreas seborreicas, como face, e couro cabeludo, e nas regiões esternal, interescapular e periumbilical, por vezes com odor desagradável (Figuras 67.1 e 67.2). Nas regiões axilares e na genitália há tendência à formação de lesões vegetantes. Em geral, há simetria, embora existam raros casos zosteriformes (nevo epidérmico disceratósico acantolítico ou doença de Darier localizada). Observam-se numerosas pápulas eritemato-acastanhadas, achatadas e brilhantes no dorso das mãos e dos pés, idênticas às da acroceratose verruciforme. Em cerca de 5% dos casos, são observadas lesões hemorrágicas acrais, caracterizadas por máculas e vesículas com conteúdo sanguinolento.

As alterações ungueais incluem onicólise distal na característica forma de V, bem como estrias longitudinais ao longo de toda a lâmina ungueal.



Figura 67.1 Doença de Darier – pápulas de aspecto untuoso em áreas seborreicas, como na região pré-esternal.



Figura 67.2 Doença de Darier – pápulas na concha auricular e face fazem diagnóstico diferencial com dermatite seborreica.

Lesões mucosas podem ocorrer (orofaringolaríngea, retal, vulvar e esofágica), assim como exacerbação das lesões cutâneas após exposição solar e no calor.

## ▪ **Histopatologia**

É característica, apresentando acantólise suprabasal, com formação de fendas e bolhas, e disceratose peculiar representadas pelos corpos redondos que dão origem a grãos. A acantólise é resultante, provavelmente, de alterações do desmossomo. Nas lesões hemorrágicas há hemácias no interior das fendas acantolíticas.

O vemurafenib, utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadear lesões isoladas ou disseminadas com achados histopatológicos de disceratose acantolítica consistente com o diagnóstico de disceratoma verrucoso ou dermatose acantolítica/doença de Darier-símiles.

## ▪ **Tratamento**

O tratamento é feito com resultados excepcionais, sobretudo com isotretinoína, mas também com acitretina nas formas generalizadas e com ácido retinoico tópico e 5-fluorouracila nas formas localizadas. Os pacientes devem evitar o sol e usar hidratantes. Exacerbações da doença são precipitadas por infecções bacterianas e, com menos frequência, por herpes; além disso, respondem prontamente à terapia específica.

## ▶ **Doença de Hailey-Hailey**

### ▪ **Conceito**

Genodermatose autossômica dominante, também chamada de pênfigo crônico benigno familiar.

## ▪ Epidemiologia

É rara, sendo ambos os sexos acometidos igualmente. As lesões surgem entre as 2<sup>+</sup> décadas de vida, evoluem por surtos e não costumam deixar cicatrizes. A história familiar é positiva em 75% dos casos.

## ▪ Etiopatogenia

É desencadeada por mutação no cromossomo 3q21-24, que codifica um tipo de ATPase transportadora de cálcio. Manifesta-se por fragilidade na adesão epitelial, comprometendo a epiderme e, em casos raros, as mucosas.

Há raríssimas ocorrências com acometimento segmentar relacionadas com mosaicismos. São descritos: *tipo 1*, decorrente de mutação pós-zigótica em embrião normal, e *tipo 2*, em que ocorre mutação pós-zigótica com perda de um alelo no *locus* em que o embrião apresenta mutação autossômica dominante. O tipo 2 pode estar ligado ao cromossomo X.

## ▪ Clínica

Manifesta-se por pápulas, vesículas e vesicobolhas com líquido límpido, no início, mas que logo se torna turvo. Elas rompem-se rapidamente, deixando erosões e crostas. As lesões são confluentes e assumem contornos serpiginosos. Os locais de predileção são o pescoço e as regiões flexurais, como axilar, inguinal e interglútea (Figuras 67.3 e 67.4). É comum haver prurido, sensação de queimação e odor fétido, bem como infecções fúngicas ou bacterianas. As lesões tendem a melhorar com o passar dos anos.



Figura 67.3 Doença de Hailey-Hailey – lesão de contornos serpiginosos com bolhas e erosão na axila.



Figura 67.4 Doença de Hailey-Hailey – mesmo paciente da Figura 67.3, com lesão semelhante na região inguinal.

## ■ Histopatologia

O quadro histopatológico é de fenda acantolítica suprabasal; por essa razão, tal doença recebeu a designação imprópria de *pênfigo crônico familiar benigno*, embora bem mais exuberante e denominada, por analogia, “muro de tijolo dilapidado”. São vistos, ainda, corpos redondos e grãos, apesar de menos frequentes que na doença de Darier (Figura 67.5).

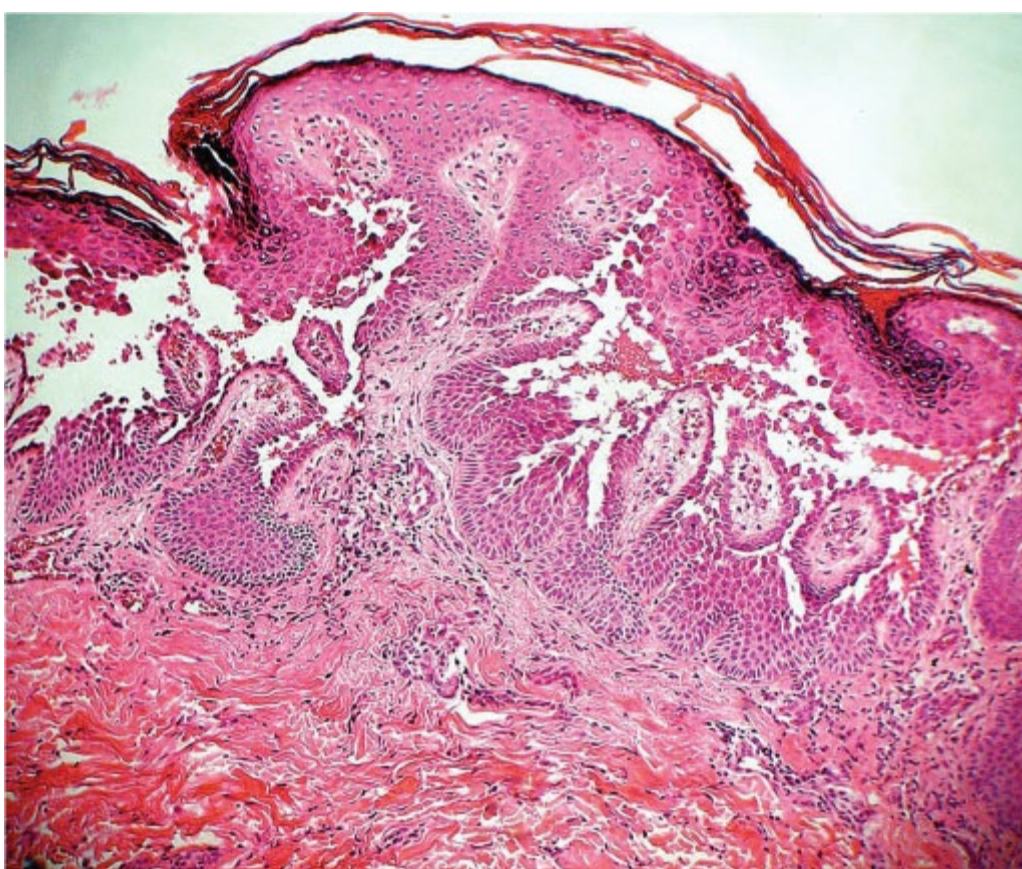


Figura 67.5 Doença de Hailey-Hailey – observar as fendas intraepidérmicas e a intensa acantólise. (Cortesia do Dr. Raúl Charlín.)

## ■ Tratamento

A terapêutica é feita com antibióticos tópicos e/ou corticoides locais de potências média a alta. Em casos mais intensos, é indicado o uso de antibióticos orais, em especial a tetraciclina (1 a 2 g/dia), seguida de dose de manutenção de 500 mg/dia, por período de tempo variável. Sulfona, acitretina, psoralenos com UVA (PUVA), talidomida, metotrexato e, inclusive, ciclosporina podem ser utilizados em ocasiões eventuais. Recentemente houve a oportunidade de se acompanhar um caso que apresentou boa resposta ao tacrolimo 0,03%, 2 vezes/dia.

Há alguns relatos, na literatura, de pacientes que apresentaram bons resultados após o uso de toxina botulínica A em doses de 50 a 100 unidades por local na região inframamária, nas axilas e na região inguinal, isoladamente ou em associação a outras estratégias terapêuticas, como dermoabrasão, *laser erbium:YAG* ou corticoides. Em todos os casos, houve melhora clínica das lesões e, em alguns, indução de remissão por período de até 6 meses. O mecanismo de ação proposto para a atuação da toxina botulínica nesta doença é a inibição da transmissão colinérgica nas fibras simpáticas pós-ganglionares das glândulas sudoríparas, inibindo assim a secreção glandular e favorecendo um ambiente de menor umidade. O alto custo de toxina é um fator restritivo para seu uso rotineiro, sendo sua indicação principal como terapia adjuvante, bem tolerada a longo prazo.

## ► Acroceratose verruciforme de Hopf

## ■ Conceito

A acroceratose verruciforme de Hopf (AVH) é uma genodermatose autossômica dominante, de penetrância incompleta. Acomete de igual modo ambos os sexos, podendo manifestar-se logo ao nascimento, bem como na infância ou até mesmo na idade adulta.

## ■ Clínica

Caracteriza-se por pápulas achatadas simétricas, cor da pele, as quais lembram verruga plana, com localização preferencial no dorso das mãos e dedos, no dorso dos pés, na face extensora dos braços e nas regiões palmoplantares. Lesões pouco numerosas, apresentando-se isolada ou agrupadamente, podem ser vistas em áreas de joelhos e cotovelos; as regiões palmoplantares podem apresentar depressões puntiformes; é autossômica dominante. A associação à doença e Darier é explicada pela genética.

## ■ Histopatologia

A histopatologia é típica; mostra hiperkeratose com papilomatose, que lembra “torre de igreja”. Há também hipergranulose com ortoceratose.

Embora a histologia da acroceratose verruciforme não demonstre evidência de disqueratose ou de acantólise, acredita-se na correlação desta com a doença de Darier, pois também, por apresentar mutação do gene *ATP2A2*, seria, portanto, causada por gene alelo. Na acroceratose verruciforme de Hopf, o processo de queratinização está exagerado, embora normal, enquanto na doença de Darier a queratinização, além de exagerada, é anormal e incompleta.

## ■ Tratamento

Pode ser feito com dermoabrasão, ácido retinoico, crioterapia, *laser* de CO<sub>2</sub> ou Nd:YAG.

## ► Bibliografia

### Doença de Darier

Al Robaee A, Hamadah IR, Khuroo S, Alfadley A. Extensive Darier's disease with esophageal involvement. *Int J Dermatol*. 2004 Nov;43(11):835-9.

Chacon GR, Wolfson DJ, Palacio C, Sinha AA. Darier's disease: a commonly misdiagnosed cutaneous disorder. *J Drugs Dermatol*. 2008 Apr;7(4):387-90.

Chu EY, Wanat KA, Miller CJ *et al*. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1265-72.

Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):97-105.

Jaime JT, Alves MFS, Azulay-Abulafia L. Doença de Darier hemorrágica acral: relato de 3 casos. *RioDermatol*. 2007 Out-Dez;16:20-1.

Zeglaoui F, Zaraa I, Faza B *et al*. Dyskeratosis follicularis disease: case reports and review of the literature. *J Eur*

## **Doença de Hailey-Hailey**

Bessa GR, Grazziotin TC, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Hailey-Hailey disease treatment with Botulinum toxin type A. *An Bras Dermatol.* 2010 Sep-Oct;85(5):717-22.

Koeyers WJ, van Der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(4):251-4.

Konrad H, Karamfilov T, Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A *versus* ablative therapy of Hailey-Hailey disease-a case report. *J Cosmet Laserlaser Ther.* 2001 Dec;3(4):181-4.

Lapierre JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg.* 2000 Apr;26(4):371-4.

Silveira Kde S, Zac RI, Oliveira PJ, Neves DR, Barbosa VG, Café ME. Hailey-Hailey disease. Case for diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2009 Nov-Dec;84(6):680-1.

## **Acroceratose verruciforme de Hopf**

Bang CH, Kim HS, Park YM, Kim HO, Lee JY. Non-familial acrokeratosis verruciformis of Hopf. *Ann Dermatol.* 2011 Sep;23 Suppl 1:S61-3.

Bergman R, Sezin T, Indelman M, Helou WA, Avitan-Hersh E. Acrokeratosis verruciformis of Hopf showing P602 L mutation in ATP2A2 and overlapping histopathological features with Darier disease. *Am J Dermatopathol.* 2012 Aug;34(6):597-601.

Rallis E, Economidi A, Papadakis P, Verros C. Acrokeratosis verruciformis of Hopf (Hopf disease): case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2005 Aug 1;11(2):10.



# Genodermatoses Hiperplásicas, Aplásicas, Displásicas e Atróficas

*Maria Ester Massara Café e Rubem D. Azulay*

## ► Síndromes de envelhecimento precoce

Existem algumas doenças em que os pacientes se apresentam bem mais velhos em relação à sua idade cronológica e que estão associadas a complicações sistêmicas. As causas de um fenótipo prematuramente envelhecido podem ser heterogêneas. As síndromes progeroides humanas são raras e se distinguem por evolução clínica, manifestações sistêmicas associadas e marcadores genéticos e bioquímicos. Ocasionalmente, os sintomas se superpõem, como na acrometageria, tornando a classificação difícil.

### ■ Progeria

Progeria (*síndrome de Hutchinson-Gilford*; Hutchinson, 1886/Gilford, 1904) é uma doença rara, na qual o desenvolvimento motor e mental é normal. Caracteriza-se por envelhecimento precoce, baixa estatura e manifestações clássicas na pele e nos pelos. A aparência ao nascimento é normal, mas, precocemente, os sinais da doença se manifestam. Caracteriza-se por estatura e peso baixos. Há atrofia gradual do tecido adiposo e a pele apresenta-se atrófica, enrugada, com pigmentação mosqueada, esclerodermiforme, configurando uma aparência senil. Os cabelos são finos, progredindo para alopecia, que se estabelece antes do 2<sup>a</sup> ou 2<sup>a</sup> década de vida.

### ■ Progeria do adulto

Progeria do adulto (*síndrome de Werner*; Werner, 1904) é uma doença autossômica recessiva

rara devido a mutações no gene *RECQL2* que codifica a DNA helicase. A alteração genética está no cromossomo 8p12, que foi denominado WRN, e é um membro da família ReCq das DNA helicases. A proteína Werner (que é defeituosa na síndrome) participa nos processos de reparação, recombinação, transcrição e replicação do DNA. A característica principal dessa síndrome é o desenvolvimento normal na 1<sup>a</sup> década de vida. Após esse período, ou um pouco mais tarde, o crescimento cessa e o envelhecimento acelerado se manifesta. Ocorre atrofia da pele (epiderme, derme e subcutâneo), com aspecto escleropoiquilodérmico. Os pacientes têm baixa estatura, membros delgados, mãos e pés pequenos, nariz afilado (forma de bico de pássaro) ou comprimido, os olhos proeminentes, rugas periorais, dentes protuberantes e micrognatia. O rosto é magro, com aparência de face de pássaro. Coexistem diabetes melito, doença aterosclerótica grave, catarata, glaucoma, hipogonadismo e risco aumentado para tumores, sobretudo sarcomas (em especial, fibrossarcoma, 10%), meningiomas e tumores cutâneos. A idade média fica em torno de 47 anos.

## ▪ Acrogeria

Acrogeria (*síndrome de Gotron*; Gotron, 1941) é uma síndrome raríssima, herdada por padrão autossômico recessivo, acometendo especialmente as mulheres. A estatura é normal. O aspecto da pele é poiquilodérmico, com atrofia acentuada em mãos e pés. A face torna-se envelhecida e o nariz tem aparência de bico de ave. As unhas são distróficas e as veias proeminentes. Os cabelos não sofrem modificação, e a sobrevida não é alterada. A maioria dos pacientes tem baixa estatura. Micrognatia é achado frequente, com atrofia da pele da ponta do nariz. A marca registrada desta síndrome é a pele fina (atrófica) e enrugada, com hiperpigmentação, telangiectasias e veias proeminentes na parte superior do tronco, do dorso de mãos e pés. Alterações ósseas como genu valgum também fazem parte da síndrome. Geralmente não há aterosclerose grave, sendo a expectativa de vida normal.

## ▪ Metageria

Metageria (Gilkes, 1974) é de herança autossômica recessiva e extremamente rara. Os sinais aparecem desde o nascimento. O biotipo é alto e magro, com face de pássaro e unhas normais. A pele é poiquilodérmica e atrófica nas extremidades, com perda acentuada de tecido adiposo. Os cabelos são finos e a genitália normal. Diabetes melito e aterosclerose são mais comuns. Expectativa de vida reduzida. Para pacientes que apresentam concomitantemente alterações típicas de acrogeria e metageria, foi proposto acrometageria como termo único que englobaria um espectro mais amplo das síndromes de envelhecimento precoce.

## ▪ Síndrome de Cockayne

Síndrome de Cockayne (Cockayne, 1936) é uma doença autossômica recessiva, com alterações nos loci 5 e 10q11 (*transcription-coupled repair protein*) de dois genes diferentes (síndrome de Cockayne A e B). Caracteriza-se por grave falha no crescimento, disfunção neurológica

progressiva e morte precoce. Os problemas aparecem logo ao nascimento, com fotossensibilidade acentuada e aspecto poiquilodérmico na face, no pescoço e no dorso das mãos. O tecido subcutâneo é escasso; os olhos são encovados e a face tem aspecto envelhecido. Os pacientes são pequenos, com microcefalia e mãos e pés grandes. Ocorre desmielinização do sistema nervoso, retardo mental, catarata e surdez. Não há aumento de neoplasias. A morte ocorre em torno dos 20 a 30 anos, causada por infecções, crises epiléticas, caquexia, crises hipertensivas e falência renal. Alguns pacientes têm sido descritos com síndrome de Cockayne acompanhados por padrões clínicos de xeroderma pigmentoso (*overlap*).

## ► **Poiquilodermias congênicas**

### ■ **Síndrome de Rothmund-Thomson**

Síndrome de Rothmund-Thomson (*poiquiloderma congênita*; von Rothmund, 1868/Thomson, 1923) é doença autossômica recessiva com alteração no gene *RECQL4* (DNA helicase) do cromossomo 8; este gene é importante na manutenção da estabilidade genômica. Predomina em mulheres. Inicia-se na infância, caracterizada por bochechas avermelhadas, que desenvolvem padrão reticulado, poiquilodérmico característico. Posteriormente, acomete o restante da face e extremidades, poupando o tronco. Os pacientes podem apresentar fotossensibilidade e ceratoses acrais que, às vezes, evoluem para carcinoma espinocelular. Os cabelos são finos ou há alopecia, e as mãos e os pés, pequenos. Coexistem malformações ósseas, risco aumentado para tumores, especialmente osteossarcomas, sobretudo de tíbia ou perônio, e carcinomas espinocelulares cutâneos, anomalias dentárias, catarata e hipogonadismo. Todos têm baixa estatura e inteligência normal. A expectativa de vida é boa, se não for abreviada por tumores. O uso de retinoides orais pode melhorar as lesões ceratósicas. Evitar exposição ao sol e usar protetor solar é obrigatório.

### ■ **Disceratose congênita**

Disceratose congênita (*síndrome de Zinsser-Engman-Cole*; Zinsser, 1910/Engman, 1926/Cole, 1930) é uma doença degenerativa caracterizada por pigmentação reticulada da pele, unhas hipoplásicas, leucoplaquia e falência da medula óssea. É causada por mutação no gene *DKC1* localizado no cromossomo Xq28. Esse gene codifica a proteína disceratina, que interage com a enzima telomerase. A herança tem padrões autossômicos dominante e recessivo. Alguns casos de herança ligada ao X têm sido relatados. Predomina em homens. Inicia-se na infância, com lesões de aspecto poiquilodérmico, reticulado, em face e tronco. As unhas são distróficas, os dentes malformados e ocorre lacrimejamento por hipoplasia do ducto lacrimal. É frequente a hiperidrose axilar. As alterações mais significativas estão nas mucosas, com placas ceratósicas em mucosa oral, genital e anal. Falência da medula óssea ocorre em 50 a 90% dos casos da 2<sup>a</sup> década de vida, apresentando-se como anemia aplásica, trombocitopenia e pancitopenia, que é a causa principal de morte. Degenerações malignas ocorrem na 3<sup>a</sup> década, especialmente carcinoma

espinocelular na boca, ânus, cérvix, vagina, esôfago e pele. As áreas de leucoplasia devem ser monitoradas, e em caso de displasia devem ser retiradas. Retinoides orais podem ser usados para tratamento da leucoplasia e teoricamente diminuiriam a tendência à degeneração maligna. O diagnóstico diferencial se faz com anemia de Fanconi e doença enxerto *versus* hospedeiro.

## ■ **Poiquilodermia acroceratósica hereditária**

Poiquilodermia acroceratósica hereditária (*síndrome de Kindler-Weary*; Kindler, 1954/Weary, 1969) combina padrões de epidermólise bolhosa congênita com a poiquilodermia congênita. É genodermatose recessiva rara caracterizada por formação de bolhas acrais na infância, fotossensibilidade, poiquilodermia generalizada progressiva e atrofia cutânea difusa. Apresenta-se com bolhas congênitas ou neonatais e fotossensibilidade, que melhoram na infância, e poiquilodermia progressiva com atrofia cutânea importante. O padrão predominante no adulto é a poiquilodermia. Outros achados incluem ceratoderma palmoplantar, acometimento de mucosas e alterações de gengiva e dentes. É fundamental a fotoproteção. O diagnóstico diferencial é com a epidermólise bolhosa, incluindo a síndrome de Bart, e, em crianças maiores e adultos, com as síndromes de Rothmund-Thomson, Cockayne e outras poiquilodermias. A expectativa de vida é normal.

## ▶ **Defeitos ectodérmicos congênitos**

Engloba um grupo complexo e diverso de doenças genéticas que têm em comum o desenvolvimento de anormalidades estruturais ou funcionais de dois ou mais apêndices ectodérmicos: cabelos, dentes, unhas, glândulas mucosas, sudoríparas e sebáceas, e outras estruturas ectodérmicas, tais como glândulas mamárias, tireoide, timo, pituitária anterior, medula suprarrenal, sistema nervoso central, orelha externa, melanócitos, córnea conjuntiva, glândula e ducto lacrimal. Já foram descritos mais de 195 tipos de displasias ectodérmicas. A diferenciação entre as diversas condições se baseia na existência ou não de sudorese, na combinação de estruturas afetadas e no tipo de herança.

## ■ **Displasia ectodérmica hipodróica**

Displasia ectodérmica hipodróica (displasia ectodérmica anidróica, *síndrome de Christ-Siemens-Touraine*; Christ, 1913) é a mais comum das displasias ectodérmicas, ocorrendo em cerca de 1:100.000 nascidos do sexo masculino, em todos os grupos raciais. É resultante de uma alteração no gene localizado no cromossomo Xq12-13 que codifica a proteína transmembrânica ectodisplasina (EDA). O padrão de herança mais frequente é o recessivo ligado ao X, mas podem ocorrer mutações *de novo*. As mães são portadoras do gene e podem apresentar alterações discretas da síndrome. Clinicamente, caracteriza-se pela tríade: hipotricose, dentição anômala e hipoidrose. Os cabelos são finos, esparsos e crescem lentamente; hipotricose generalizada pode ocorrer. As dentições primárias e secundárias são afetadas, e os dentes podem estar ausentes,

reduzidos em quantidade ou alterados, de forma cônica. Na maioria dos casos, as unhas são normais, mas podem ser frágeis e adelgaçadas, bem como apresentar sulcos. A sudorese está extremamente diminuída e a hipertermia pode causar convulsões e dano cerebral em crianças pequenas. A face é característica, com bossa frontal, lábios evertidos e nariz em sela. A pele é fina, seca e lisa. Diminuição ou ausência de glândulas salivares e glândulas mucosas do nariz, da boca e dos ouvidos causam inúmeras complicações infecciosas respiratórias e dentárias.

## ■ **Displasia ectodérmica hidrótica**

Displasia ectodérmica hidrótica (*síndrome de Clouston*; Clouston, 1923) é de herança autossômica dominante. É decorrente de mutações no gene *GJB6* que codifica a conexina 30, um componente intercelular das *gap junctions*. Caracteriza-se pela tríade: alopecia, unhas distróficas e ceratoderma palmoplantar. Os cabelos são esparsos, finos, claros e de crescimento lento. Os dentes são normais, sendo comuns as cáries dentárias. A sudorese é normal, pois as glândulas sudoríparas não são afetadas. As unhas são distróficas, a pele é seca e áspera, e ceratoderma palmoplantar é frequente. Outras alterações foram descritas, como conjuntivite, estrabismo e catarata congênita.

## ■ **Síndrome de displasia ectodérmica | Fragilidade cutânea**

Associa as alterações clássicas das doenças ectodérmicas a fragilidade cutânea e também a ceratoderma palmoplantar progressiva e grave. Na microscopia eletrônica observam-se grandes espaços claros entre os queratinócitos suprabasais e os desmossomos estão reduzidos ou ausentes; há diminuição ou ausência de placofilina.

Existem, como descrito anteriormente, muitas outras síndromes raras descritas, como a síndrome dente e unha, displasias ectodérmicas com fissura de lábio e palato, síndromes tricorínofalangianas, síndrome de Rapp-Hodgkin, síndrome de Hay-Wells, dentre outras.

## ▶ **Genodermatoses aplásicas, displásicas e hiperplásicas**

### ■ **Aplasia cutânea congênita**

Aplasia cutânea congênita (Gordon, 1767) é uma condição congênita em que a pele, de maneira localizada ou disseminada, está ausente ou já cicatrizada ao nascimento. Pode ser um evento isolado ou associar-se com outras anomalias do desenvolvimento, bem como ser componente de outras síndromes. Em 80% dos casos, as lesões se localizam no couro cabeludo e, em 75% das vezes, são únicas. Lesões mais profundas requerem avaliação radiológica do osso subjacente. A biópsia mostra uma cicatriz atrófica com ausência de anexos cutâneos. A lesão ulcerada cicatriza lentamente. Grandes ulcerações começam a ser tratadas com pele sintética ou mesmo cultivada (Figura 68.1).



Figura 68.1 Aplasia cutânea congênita – existência de fina membrana que revela a aplasia cutânea.

## ■ Hipoplasia dérmica focal

Hipoplasia dérmica focal (síndrome de Goltz, *síndrome de Goltz-Gorlin*; Goltz, 1962) é uma doença rara, acometendo quase exclusivamente o sexo feminino (transmissão *X-linked* dominante). Casos esporádicos em meninos podem ser explicados por mosaïcismo somático e mutação de meia-cromátide. Acomete, em padrão de mosaïcismo, todas as camadas embriogênicas: ectoderma (pele e dentes), mesoderma (derme e ossos) e endoderma (mucosa oral e laringe). Formação defeituosa de colágeno e depósito de gordura em vários níveis da derme são observados nesta síndrome. Envolve múltiplos órgãos, de várias maneiras, sendo a pele e o sistema esquelético os mais afetados. Caracteriza-se por áreas lineares de hipoplasia de pele, lembrando estrias, telangiectasias, hipo e hiperpigmentação, seguindo as linhas de Blaschko. Pode ocorrer herniação de gordura nessas faixas, que têm coloração amarelada. Alterações ungueais, alopecia, papilomas periorais e anogenitais, hipodontia e defeitos oculares também podem ocorrer, assim como múltiplos hidrocistomas apócrinos. As alterações mais características são as ósseas, especialmente com mãos e pés malformados e ausência de dedos (garra de lagosta). Radiografia dos ossos das extremidades inferiores mostra o achado característico de osteopatia *estriata* (Figura 68.2).



Figura 68.2 Síndrome de Goltz-Gorlin. Ausência de dedos – “garra de lagosta”. (Cortesia do Dr. Claudio Lerer.)

### ■ *Cutis verticis gyrata*

Quadro congênito ou adquirido, caracterizado por excesso de pele no couro cabeludo, produzindo dobras espessas (Figura 68.3). Pode ser manifestação isolada que ocorre ao nascimento ou parte de uma variedade de síndromes. Às vezes, torna-se aparente na adolescência ou idade adulta. A verdadeira *cutis verticis gyrata* (CVG) pode ser idiopática, associada a distúrbios endócrinos (acromegalia, mixedema, cretinismo) e às seguintes síndromes: paquidermoperiostose, síndrome de Beare-Stevenson, síndrome de Turner.

Na pseudoCVG, deve-se considerar os seguintes diagnósticos diferenciais: nevo dérmico cerebriforme, mucinose focal, nevo lipomatoso, nevo do tecido conjuntivo, neurofibroma e leucemia cútis.

Clinicamente se caracteriza por excesso de pele, formando dobras onde os cabelos estão reduzidos. As pregas são macias e podem ter a espessura de um dedo de adulto. O quadro é progressivo. Pode estar associada a retardo mental e epilepsia de difícil controle. O tratamento é cirúrgico.



Figura 68.3 Cutis verticis gyrata.

## ▪ Paquidermoperiostose

Também chamada de osteoartropatia hipertrófica primária, caracteriza-se pela proliferação anormal da pele e do tecido ósseo, levando a achados como: paquidermia, periostose e baqueteamento digital. Pode ser classificada em *primária* (também chamada de paquidermoperiostose ou síndrome de Touraine Solente e Golé) ou *secundária*.

A manifestação primária ou idiopática é considerada rara, com prevalência mundial de 0,16%. É de transmissão autossômica dominante com penetrância incompleta, manifesta-se no início da adolescência e predomina no sexo masculino. A história familiar pode ser verificada em até 38% dos casos.

Sua patogênese envolve a mutação do gene *HPGD*, que codifica a 15-hidroxi prostaglandina desidrogenase, uma das principais enzimas responsáveis pela degradação das prostaglandinas. Os indivíduos carreadores dessa mutação apresentam níveis elevados de prostaglandinas, principalmente de prostaglandina E2 (PGE2).

As manifestações clínicas devem-se à formação excessiva de colágeno pela hiperativação fibroblástica promovida pela PGE2. A pele do rosto, da fronte e do couro cabeludo torna-se grosseiramente espessada, com sulcos proeminentes, por vezes formando circunvoluções (*cutis verticis gyrata*) (Figura 68.4). Essa prostaglandina mimetiza a atividade de osteoblastos e osteoclastos, responsáveis pela formação óssea periosteal e acro-osteólise, e tem efeitos vasodilatadores, o que explica o baqueteamento digital. Outros achados incluem pele oleosa, acne, hiperplasia sebácea, hiperidrose palmoplantar, hipertrofia palpebral e sintomas gastrintestinais.





Figura 68.4 Paquidermoperiostose. Observe o espessamento cutâneo com acentuação dos sulcos e circunvoluções cutâneas na região frontal. (Cortesia Dra. Fabiana Zarur.)

Foram observadas alterações nos cílios e cabelos de alguns portadores dessa síndrome (Figura 68.5). Esses achados podem ser justificados a partir de receptores para as prostaglandinas existentes na papila folicular. A partir de sua ligação com os mesmos, elas induzem os folículos telógenos a entrarem na fase anágena precocemente além de promoverem um prolongamento da mesma, retardando o início da fase catágena. Outros efeitos encontrados consistem na melanogênese folicular e no espessamento do bulbo capilar. Com isso podem ser observados pelos mais longos, pigmentados e espessos.



Figura 68.5 Paquidermoperiostose. Observe o prolongamento dos cílios e a hipertrofia palpebral. (Cortesia Dra. Fabiana Zarur.)

Não existe tratamento específico para a doença, estando voltado somente para o alívio dos sintomas. Quanto ao prognóstico, tende a estabilizar-se após 5 a 20 anos de evolução, porém não há regressão dos sinais e sintomas já estabelecidos.

A manifestação primária deve ser diferenciada da secundária, que é mais frequente, aparece em idade mais avançada e está associada a alguma doença subjacente como: câncer de pulmão (principalmente o adenocarcinoma), infecções pulmonares, fibrose cística e cardiopatias congênitas cianóticas.

## ▪ Síndrome de Gardner

Síndrome de Gardner (polipose familiar do cólon; Gardner, 1950) é uma doença de herança autossômica dominante com alto grau de penetrância e expressividade variável, acometendo ambos os sexos. A síndrome compõe-se de múltiplos cistos epidérmicos, tumores de tecidos fibrosos, osteomas e polipose do colo. É devida a mutações do gene *APC* (*adenomatous polyposis coli*), presente no cromossomo 5q21-22 e funcionando como supressor de tumor. Alterações cutâneas e ósseas ocorrem antes do desenvolvimento da polipose. Manifestações extraintestinais incluem volumosos cistos epidermóides, lipomas, osteomas, tumores desmóides e tumores fibrosos (pele, mesentério e retroperitônio). Os achados clássicos dessa síndrome são múltiplos pólipos adenomatosos do colo e reto, que, se não tratados, têm evolução para carcinoma do cólon em 100% dos casos.

## ▪ Doença de Cowden

Doença de Cowden (*síndrome de hamartomatose múltipla, síndrome de Cowden*; Lloyd/Dennis, 1963) é uma doença autossômica dominante, de expressão variável, com franco predomínio feminino; a primeira paciente chamava-se Rachel Cowden. Nesta doença rara (1/250.000), lesões hamartomatosas múltiplas da pele, membranas mucosas, mamas e tireoide estão associadas à predisposição a tumores malignos, particularmente de mamas e tireoide. Caracteriza-se por múltiplos tumores hamartomatosos do ectoderma, mesoderma e endoderma. Mutações na linha germinativa do gene supressor de tumor (*PTEN*) localizado no cromossomo 10q22-23 são achadas na maioria dos casos, cerca de 80%. As lesões mucocutâneas manifestam-se em quase 90% dos pacientes, são características e começam a surgir durante a 2<sup>a</sup> década de vida. Triquilemomas múltiplos são patognômicos e caracterizam-se por pápulas ceratósicas ou verrucosas de localização facial e retroauricular que, devido à confluência, podem ter aspecto “em paralelepípedo” (Figura 68.6). Ceratose acral também é encontrada. Os hamartomas e tumores que se associam, frequentemente, são: lipomas, neuromas, hemangiomas e fibromas. Acometimento mamário ocorre em torno de 75% dos pacientes e inclui doença fibrocística de mama, papilomas ductais e hipertrofia virginal; acometimento da tireoide ocorre em cerca de 60% dos pacientes e inclui bócio, adenomas, cistos e adenocarcinoma folicular ou papilar. Alterações esqueléticas são frequentes, e craniomegalia ocorre em 80% dos pacientes; com menor frequência, ocorrem:

escoliose, cifose, cistos ósseos, palato arqueado e alto, entre outros. Tumores e cistos como mioma uterino, cistos ovarianos, teratomas e diversas neoplasias do sistema geniturinário são também encontradas.



Figura 68.6 Doença de Cowden. Observe triquilemomas faciais e fibromas. (Cortesia da Dra. Karin Krause.)

A *doença de Lhermitte-Duclos*, que é caracterizada por ser um hamartoma das células da ganglia do cerebelo, existe isoladamente, mas quando de aparecimento no adulto é considerada patognomônica, assim como a tríade de lesões cutâneas da doença de Cowden. Ambas apresentam mutação no gene *PTEN*, assim como a síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, macrocefalia associada a autismo e síndrome Proteus (Capítulo 12).

É elevada a frequência de transformação maligna, daí a importância do seu reconhecimento; câncer de mama (25 a 50%) e de tireoide (< 10%) são os mais comuns, seguidos pelo de endométrio. Está contraindicado o uso de estrogênio, e acompanhamento periódico deve incluir mamografia. Diferentes métodos cirúrgicos podem ser utilizados no tratamento das lesões cutâneas.

### ■ **Acantose nigricans**

Há um tipo genético autossômico dominante de acantose nigricans que se inicia na infância, tornando-se mais evidente na puberdade e podendo-se acompanhar de outras manifestações (ceratoderma palmoplantar, estriação ungueal e outras), e um tipo sintomático que é parte de outras síndromes genéticas. Há outras apresentações de acantose *nigricans* não genéticas: a maligna (paraneoplasia), a pseudoacantose relacionada com distúrbios endócrinos (diabetes) e com obesidade, a idiopática e a relacionada com o uso de fármacos.

# ► Bibliografia

## Síndromes de envelhecimento precoce

- Greally JM, Boone SG, Lewkey SL, Wenger SL, Steele WW. Acrometageria: a spectrum of “premature aging” syndromes. *Am J Med Genet.* 1992 Oct 1;44(3):334-9.
- Hashimoto C, Abe M, Onozawa N, Yokoyama Y, Ishikawa O. Acrogeria (Gottron type): a vascular disorder? *Br J Dermatol.* 2004 Aug;151(2):497-501.
- Lowy G. Envelhecimento patológico precoce. *An Bras Dermatol.* 1991 Out;66(5A): 9S-13S.
- Mohaghegh P, Hickson ID. Premature aging in a RecQ helicase-deficient human syndromes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002 Nov;34(11):1496-501.
- Rapin I, Weidenheim K, Lindenbaum Y *et al.* Cockayne syndrome in adults: review with clinical and pathologic study of a new case. *J Child Neurol.* 2006 Nov;21(11):991-1006.

## Defeitos ectodérmicos congênitos

- Almeida Jr HL, D’Elia PB, Garcias GL, Roth MGM. Spontaneous chromosomal instability in a female child with dyskeratosis congenita. *An Bras Dermatol.* 1998 Jan-Fev;73(1):57-60.
- Berg D, Weingold DH, Abson KG, Olsen EA. Sweating in ectodermal dysplasia syndromes. A review. *Arch Dermatol.* 1990 Aug;126(8):1075-9.
- González García J, Galera Ruiz H, Muñoz Borge F. ENT expression of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005 Apr;56(4):176-8.
- Piletta PA, Calza AM, Masouyé I, Harms M, Saurat JH. Hypohidrotic ectodermal dysplasia with recurrent otitis and sebaceous gland hypertrophy of the face. *Dermatology.* 1995;191(4):355-8.
- Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet.* 2001 Sep;38(9):579-85.
- Wessagowit V, McGrath JA. Clinical and molecular significance of splice site mutations in the plakophilin 1 gene in patients with ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):386-8.

## Genodermatoses aplásicas, displásicas e hiperplásicas

- Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 1<sup>+</sup> ed. London: Mosby-Elsevier, 2003.
- Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* 2<sup>+</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
- Chander R, Kakkar S, Jain A, Barara M, Agarwal K, Varghese B. Complete form of pachydermoperiostosis: a case report. *Dermatol Online J.* 2013 Feb 15;19(2):10.
- Eng C. Mendelian genetics of rare-and not so rare-cancers. *Ann NY Acad Sci.* 2010 Dec;1214:70-82.
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2000 Nov;37(11):828-30.
- Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology.* 2<sup>+</sup> ed. Massachusetts: Blackwell, 2006.
- Macedo GM, Fusari VC, Almeida JRP *et al.* Baqueteamento digital como manifestação inicial de neoplasia pulmonar. *An Bras Dermatol.* 2004 Jul-Ago;79(4):457-62.
- Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL *et al.* Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet.* 1998 Mar;7(3):507-15.

- Perriard J, Saurat J, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Feb;42(2 Pt 2):348-50.
- Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns*. 2009 Feb;18(1):13-27.
- Rezgui-Marhoul L, Douira-Khomsis W, Bouzlama K, Karoui M, Ben Dridi M, Hendaoui L. Pachydermoperiostosis: a report of two cases. *J Radiol*. 2005 Mar;86(3):340-3.
- Salomão PR, Nogueira GC, Café ME. Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol*. 2005 Mar-Apr;80(2):192-4.
- Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F2alpha and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp Dermatol*. 2005 May;14(5):323-8.
- Tauchi M, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lütjen-Drecoll E. Characterization of an *in vivo* model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol*. 2010 Jun;162(6):1186-97.

# Genodermatoses Mesenquimais

*Jackson Machado Pinto e Rubem D. Azulay*

São as genodermatoses cujas alterações determinantes ocorrem nos tecidos de origem mesenquimal. Estão incluídas nesse grupo a *cutis laxa*, a síndrome de Ehlers-Danlos, o pseudoxantoma elástico (PXE), a fibromatose hialina juvenil, a lipodistrofia congênita generalizada e os colagenomas.

## ▶ *Cutis laxa*

### ■ Conceito

Também denominada dermatocalazia e elastólise generalizada, caracteriza-se pela frouxidão da pele, que leva a dobras pendentes de maneira mais ou menos generalizada.

### ■ Epidemiologia

As formas hereditárias de *cutis laxa* são raras e podem ter herança autossômica dominante ou recessiva. Parece não haver predileção por sexo ou raça.

### ■ Etiopatogenia

Dados experimentais em camundongos levam a crer que haja uma mutação no colágeno tipo V, levando à haploinsuficiência, com a formação de duas subpopulações de fibrilas colágenas: uma normal e outra com forma irregular e diâmetro maior.

Está demonstrado que a interação dos alelos A55V e G773D para elastina com o alelo para fibulina-5 (FBLN5) resulta na produção de fibras elásticas mais suscetíveis à destruição por processos inflamatórios, o que explicaria os casos não hereditários de *cutis laxa*.

## ■ Clínica

A pele é extensível, mas não elástica, ou seja, após tracionada, não retorna à posição anterior. Esse estado decorre de alterações histopatológicas das fibras elásticas (fragmentadas, granuladas e esparsas) não apenas da pele, mas também de órgãos internos, podendo haver: enfisema pulmonar, estenose pulmonar, aneurisma de grandes vasos, hérnias, cardiomegalia, prolapsos e outras manifestações.

São descritas três formas: *congênita*, *adquirida* e *localizada* (tórax ou abdome). A forma congênita pode ser autossômica dominante ou recessiva, ou, ainda, ligada ao sexo; nesse caso está associada à deficiência da enzima lisil-oxidase. A forma autossômica dominante geralmente não está associada a alterações internas graves, e os achados cutâneos habitualmente só se tornam evidentes na adolescência. O quadro clínico geralmente piora com a idade, mas pode manter-se estável. Nos casos de *cutis laxa* adquirida, as manifestações tendem a ser localizadas e ocorrem após a puberdade, frequentemente precedidas de doença inflamatória, distúrbios hematológicos, doenças infecciosas ou uso de determinados fármacos e substâncias, especialmente D-penicilamina.

## ■ Tratamento

A redundância de pele é uma queixa dos pacientes, e, em alguns casos, a cirurgia plástica reconstrutora pode ser indicada, garantindo importante melhora estética, além de benefícios psicossociais.

Há relato de melhora do aspecto de paciente com *cutis laxa* após aplicação de toxina botulínica em locais indicados para o tratamento de rugas dinâmicas da face.

## ▶ Síndrome de Ehlers-Danlos

### ■ Conceito

Também denominada *cútis hiperelástica*. Esse termo engloba um grupo heterogêneo de distúrbios herdados do colágeno, decorrentes de anormalidades na sua constituição. Para alguns tipos da síndrome, mutações genéticas e/ou defeitos moleculares básicos já foram identificados. Esse grupo de distúrbios caracteriza-se por apresentar:

- hiperelasticidade cutânea: a pele é hiperextensível e elástica, pois volta à sua posição normal quando tracionada
- hiperelasticidade articular: é mais evidente no nível das articulações das mãos e dos punhos, mas também está nas grandes articulações (é o que ocorre com os contorcionistas)
- fragilidade cutânea: dilacerações frequentes e equimoses aos pequenos traumatismos, sendo localizações preferenciais os cotovelos, joelhos e fronte. A cicatrização é precária e demorada e pode resultar em aspecto atrófico e apertado e, por vezes, redundante. Pseudotumores

moluscoides de aspecto esponjoso, acinzentados devido ao acúmulo de tecido conjuntivo, podem ser encontrados, sobretudo em cicatrizes ou sobre áreas de pressão. Na infância, tais achados podem ser confundidos com aqueles de correntes de maus tratos

- alterações ósseas: osteoporose, malformações e luxações congênitas
- alterações viscerais: aneurismas, lesões ventriculares, diverticulose, perfuração e sangramento gastrointestinal, pneumotórax, ruptura de bexiga e outros.

## ■ Epidemiologia

A prevalência estimada é de 1 caso para 5 mil, não havendo predileção por sexo ou raça.

## ■ Etiopatogenia

Trata-se de uma anomalia primária das fibras colágenas (as fibras elásticas são absolutamente normais), tendo sido descritos 11 tipos relacionados com as alterações das fibras colágenas (ora ausência de colágeno III ora deficiência de lisil-oxidase, de lisil-hidroxilase, pró-colágeno-peptidase e outras alterações ainda em estudo). De acordo com esta ou aquela alteração, o padrão hereditário varia, daí existirem padrões hereditários autossômicos dominantes, recessivos e recessivos ligados ao X.

## ■ Clínica

Geralmente suas expressão clínica se inicia na infância ou na adolescência, apesar de as alterações bioquímicas de colágeno existirem desde o nascimento.

Em geral, as manifestações na síndrome de Ehlers-Danlos incluem hiperextensibilidade, fragilidade cutânea e hipermobilidade articular (Figura 69.1). Entretanto, as diferentes variantes da síndrome apresentam manifestações adicionais, e testes genéticos disponíveis comercialmente tornam possível diagnosticar os diferentes tipos dessa síndrome:



Figura 69.1 Síndrome de Ehlers-Danlos.



tipo clássico ou *gravis* (anteriormente classificada como tipos I e II): é a variante mais comum e em geral tem herança autossômica dominante. Os achados clínicos incluem hipermobilidade das articulações e hiperextensibilidade da pele, tendo aparência de “papel de cigarro”. O  *sinal de Gorlin* (capacidade de tocar a ponta do nariz com a própria língua) é verificado em até 50% dos casos, enquanto, na população em geral, apenas 10% dos indivíduos são capazes de realizar essa ação

■ tipo hipermobilidade (anteriormente classificada como tipo III): herança autossômica dominante, apresenta principalmente alterações articulares como hiperflexibilidade e hiperextensibilidade

■ tipo vascular (anteriormente classificada como tipo IV): é o mais grave das variantes. Os pacientes apresentam pele translúcida e grande risco de ruptura arterial, intestinal e uterina. Esses pacientes são particularmente propensos a desenvolver complicações perigosas na gravidez, tais como: sangramento pós-parto, dificuldade de cicatrização inclusive deiscência, lacerações perineal e vaginal, prolapso uterino, vesical e hérnia abdominal. Parto cesáreo não diminui o risco de complicações. Em 183 gestações de 81 pacientes, 12 foram a óbito; 7 por ruptura de vaso e 5 por ruptura uterina. Elastose perfurante serpiginosa é mais encontrada associada a esta variante.

## ■ Tratamento

Não existe tratamento específico. É importante identificar o tipo de síndrome apresentado pelo paciente para prover orientações quanto aos cuidados com trauma e gestação.

## ▶ Pseudoxantoma elástico

### ■ Conceito

Também denominada  *síndrome de Grönblad-Strandberg* ou  *elastorrexe sistematizada*, é uma genodermatose heterogênea rara.

Pode ser congênita ou adquirida, sendo que a forma congênita pode ser transmitida por herança autossômica dominante ou recessiva (tipos I, II e III), ou ainda por herança ligada ao X; a forma adquirida é dividida em tipos I e II.

### ■ Epidemiologia

Estima-se que haja prevalência de 1 caso para 25 a 100 mil na população nos EUA. Não há predileção por raça, porém, quanto ao sexo, é mais comum na mulher, na proporção de 2:1.

### ■ Etiopatogenia

Causada por mutações no gene  *ABCC6* no cromossomo 16p. Apresenta comprometimento primário do tecido elástico, cujas fibras sofrem processo de calcificação e fragmentação progressiva.

## ■ Clínica

Apresenta-se clinicamente como perda quase total da elasticidade da pele, que forma pregas pendentes pelo corpo, conferindo ao paciente, com o tempo, aspecto de envelhecimento precoce. Inicia-se na infância ou na idade adulta jovem. Observam-se principalmente acometimento *cutâneo, ocular e cardiovascular*.

As *lesões cutâneas* são representadas por típicas pápulas amareladas em disposição linear e agrupadas em placas, situadas, predominantemente, nas dobras naturais da pele (pescoço, axilas, regiões antecubital e poplítea), com aspecto de “pele de galinha” (Figura 69.2). Nódulos de calcificação ocorrem com certa frequência; a pele comprometida é flácida e pode apresentar dobras, e quadros muito extensos podem fazer diagnóstico diferencial com a *cutis laxa*.



Figura 69.2 Pseudoxantoma elástico – típicas pápulas amareladas agrupadas em áreas de dobras ou com arranjo linear.

As *lesões oculares* são simétricas e ocorrem na membrana de Bruch (rica em tecido elástico), manifestando-se por estrias angioides, degeneração maculosa coriorretiniana e hemorragias, o que leva à diminuição e, até mesmo, à perda da visão.

As *lesões cardiovasculares* atingem grandes e pequenos vasos, levando às seguintes manifestações: infarto do miocárdio, hipertensão, hemorragias intestinal e cerebral, claudicação intermitente, ausência ou diminuição de pulso, dentre outras.

Durante a gestação, cuidado maior deve ser adotado em relação ao controle dos níveis pressóricos pelo risco aumentado de hemorragia. Sangramento do trato gastrointestinal, particularmente gástrico, manifestado por hematêmese, é a principal complicação durante a gravidez. Existe um risco aumentado de abortamento no primeiro semestre, possivelmente em

decorrência de uma falha no desenvolvimento placentário.

Há cinco padrões de herança que têm importância prática pela expressão clínica variável: na forma recessiva tipo II, praticamente só ocorrem lesões cutâneas (é a mais benigna), enquanto na forma dominante tipo I, o quadro é complexo e extenso (com distribuição flexural das lesões cutâneas, comprometimentos cardiovascular [CV] e ocular [OC] graves); na forma dominante tipo II, as lesões cutâneas são maculares e os comprometimentos CV e OC são menos graves; a forma recessiva tipo I é semelhante à forma dominante tipo I, porém os comprometimentos OC e CV são discretos; na forma recessiva tipo III, os comprometimentos cutâneo e CV são leves, porém, a partir da 3ª década, as alterações OC podem levar à cegueira.

## ▪ **Histopatologia**

O aspecto histopatológico, mesmo à coloração pela hematoxilina e eosina (HE), é diagnóstico e caracteriza-se por apresentar calcificação das fibras elásticas que estão degeneradas, de coloração basofílica (devido à calcificação) de localização na derme média e profunda. Colorações específicas para fibra elástica (orceína e Verhoeff) demonstram melhor a degeneração das fibras elásticas (não são necessárias). Essas alterações são encontradas em todos os órgãos ou estruturas ricas em fibras elásticas (Figura 69.3).

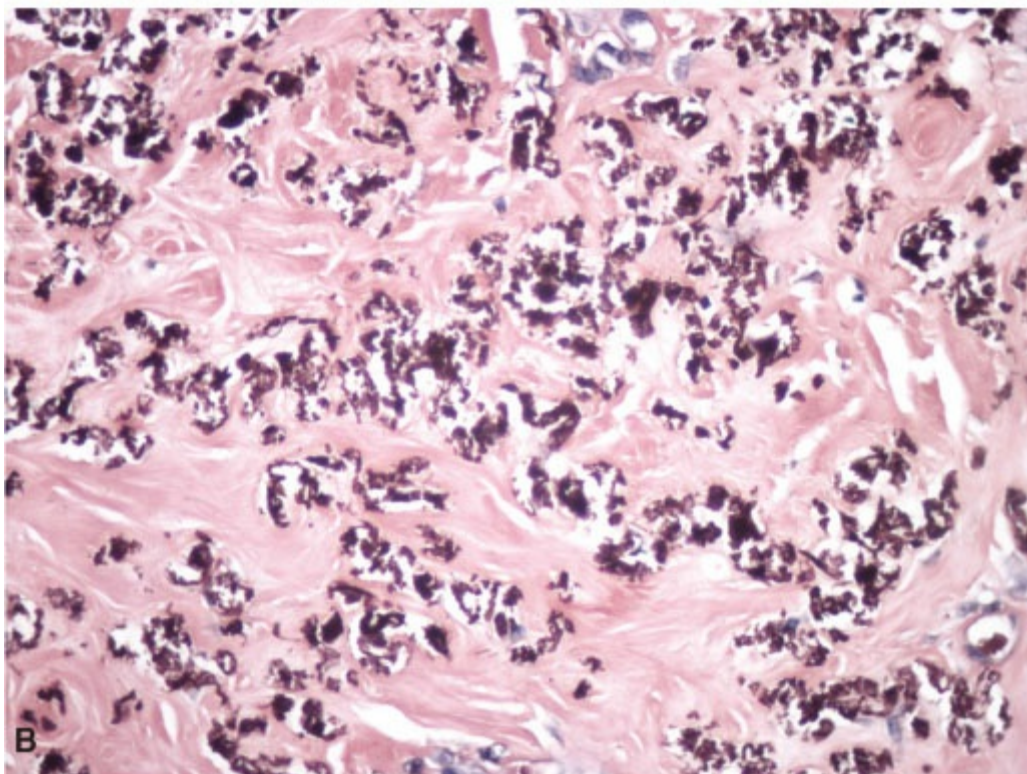
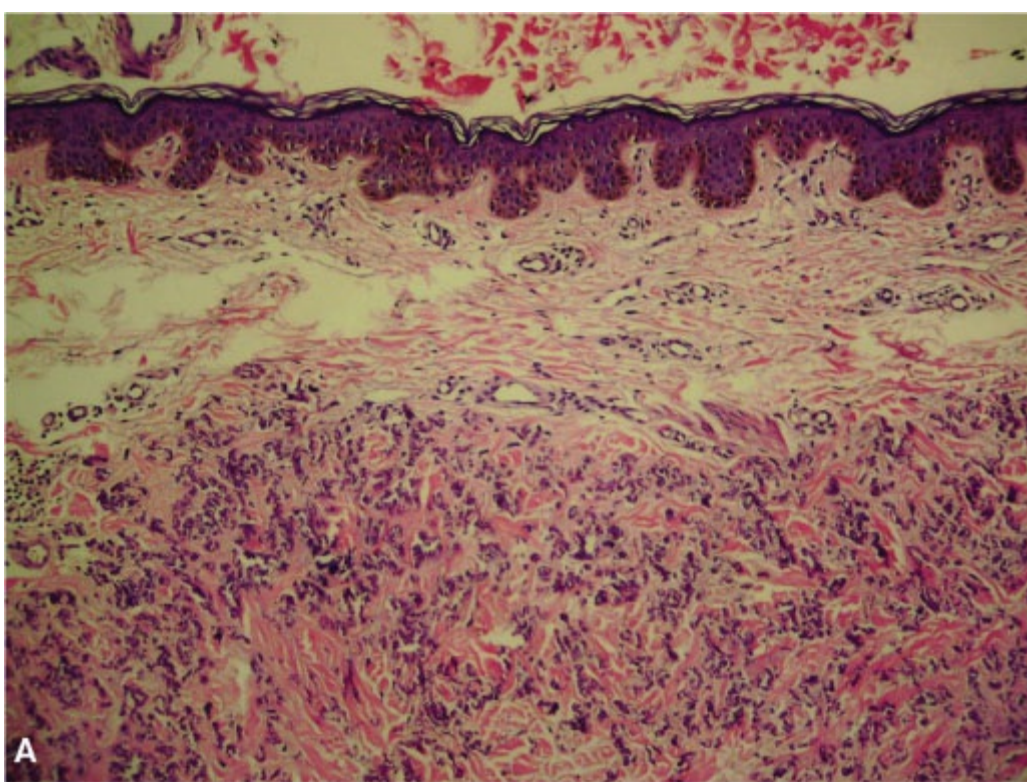


Figura 69.3 A. Pseudoxantoma elástico – a patologia na HE já possibilita o diagnóstico por conta da avidéz por cálcio das fibras elásticas degeneradas que se coram em roxo enegrecido. (Cortesia da Dra. Danielle Souza.) B. A coloração pela orceína torna mais evidente o envolvimento das fibras elásticas. (Cortesia do Dr. Thiago Jeunon.)

## ▪ Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico de PXE se faz com base na apresentação clínica característica e na biopsia de pele. O diagnóstico diferencial deve ser feito com uma série de “síndromes progeroides”, entre as quais a de Hutchinson-Gilford, que tem evolução semelhante, mas pode ser diferenciada pela biopsia de pele, que mostra alterações no colágeno.

O *pseudo-PXE elástico (PXE-like)* é um quadro clínico cujas lesões cutâneas lembram o PXE, sem o acometimento sistêmico e que é desencadeado pela D-penicilamina. Nesses casos a coloração de Von Kossa é negativa, indicando que não existe calcificação das fibras.

## ▶ **Fibromatose hialina juvenil (síndrome de Puretic)**

Início nos primeiros anos de vida, sob a forma de contraturas dolorosas em várias articulações, com lesões papulonodulares e hiperplasia gengival. Observam-se ainda deformidades ósseas do crânio e osteólise de falanges terminais.

## ▶ **Colagenomas**

Os nevos (hamartomas) do tecido conjuntivo são constituídos por vários componentes da matriz extracelular dérmica, podendo predominar um de seus componentes: fibras colágenas ou elásticas e glicosaminoglicanos. São subdivididos em *hereditários* (colagenoma cutâneo familiar e a placa *chagrin* – pele de lixa – da esclerose tuberosa) e *adquiridos* (colagenoma eruptivo e o isolado).

O *colagenoma eruptivo* caracteriza-se pelo desenvolvimento agudo de pápulas ou de pequenos nódulos duros, arredondados ou ovais, pouco elevados, assintomáticos, cor da pele ou róseos, distribuídos principalmente na parte superior do dorso, braços e abdome, sem relato prévio de inflamação ou trauma (Figura 69.4). Algumas lesões podem ter o aspecto em “casca de laranja” devido à dilatação dos óstios foliculares. Em geral surge a partir da puberdade; deve ser afastada a história familiar. Uma variante ainda mais rara é o colagenoma eruptivo dos pavilhões auriculares.



Figura 69.4 Colagenoma eruptivo. Múltiplas pápulas normocrômicas, assintomáticas, localizadas no abdome. (Cortesia do Dr. Paulo Veizaga.)

O colagenoma isolado pode ocorrer, e existe uma forma muito peculiar denominada *colagenoma cerebriforme plantar*, que é um critério específico para a síndrome de Proteus.

## ▶ **Lipodistrofia congênita generalizada (síndrome de Lawrence-Berardinelli)**

Consultar o Capítulo 33.

## ▶ **Bibliografia**

### Cutis laxa

Hatamochi A, Mori K, Arakawa M, Ueki H, Kondo M. Collagenase gene expression in cutis laxa fibroblasts is

upregulated by transcriptional activation of the promoter gene through a 12-0-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)-responsive element. *J Invest Dermatol*. 1996 Apr;106(4):631-6.

McCarty MJ, Davidson JM, Cardone JS, Anderson LL. Cutis laxa acquisita associated with multiple-myeloma: a case-report and review of the literature. *Cutis*. 1996 Apr;57(4):267-70.

## **Síndrome de Ehlers-Danlos**

Georgy MS, Anwar K, Oates SE. Perineal delivery in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Apr;104(4):505-6.

Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):673-80.

Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, Byers PH. Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos Syndrome. *Lancet*. 1983 Jan 1;1(8314-5):50-3.

## **Pseudoxantoma elástico**

Pulkkinen L, Nakano A, Ringpfeil F, Uitto J. Identification of ABCC6 pseudogenes on human chromosome 16p: implications for mutation detection in pseudoxanthoma elasticum. *Hum Genet*. 2001 Sep;109(3):356-65.

Hu X, Peek R, Plomp A *et al*. Analysis of the frequent R1141X mutation in the ABCC6 gene in pseudoxanthoma elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 May;44(5):1824-9.

Lupi O, Moreira AM, Duque H, Mendonça IRM, Azulay DR, Pereira Jr. AC. Pseudoxantoma elástico: considerações clínicas e diagnósticas (análise de cinco casos). *An Acad Nac Med*. 1993 Out-Dez;153(4):174-82.

Elejalde BR, de Elejalde MM, Samter T, Burgess J, Lombardi J, Gilbert EF. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum during pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1984 Aug;18(4):755-62.

Pugashetti R, Shinkai K, Ruben BS, Grossman ME, Maldonado J, Fox LP. Calcium may preferentially deposit in areas of elastic tissue damage. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):296-301.

Burge S, Ryan T. Penicillamine-induced pseudo-pseudoxanthoma elasticum in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol*. 1988 Jul;13(4): 255-8.

## **Fibromatose hialina juvenil**

Krishnamurthy J, Dalal BS, Sunila, Gubanna MV. Juvenile hyaline fibromatosis. *Indian J Dermatol*. 2011 Nov;56(6):731-3.

Muniz ML, Lobo AZ, Machado MC *et al*. Exuberant juvenile hyaline fibromatosis in two patients. *Pediatr Dermatol*. 2006 Sep-Oct;23(5):458-64.

## **Colagenomas**

Coimbra DDA, Streck AP, Rezende ALAM *et al*. Colagenoma Eruptivo. *Caso apresentado na Reunião Mensal da SBD-RJ*; 2005.

Smith LR, Bernstein BD. Eruptive collagenoma. *Arch Dermatol*. 1978 Nov;114(11):1710-1.

# Genodermatoses com Fotossensibilidade

*Jackson Machado Pinto e David R. Azulay*

Como elemento de elevada expressão, a fotossensibilidade ocorre em uma série de genodermatoses. Estas apresentam características que possibilitariam sua inclusão em outros grupos de doenças, mas, por motivos didáticos, serão abordadas neste capítulo.

## ▶ Síndrome de Bloom

### ▪ Conceito e etiopatogenia

Trata-se de genodermatose de herança autossômica recessiva, com defeito em um gene do cromossomo 15, responsável pela codificação da BLM-helicase – enzima que protege o DNA contra os danos que podem ocorrer durante a replicação.

A doença é acompanhada de fragilidade cromossômica com rupturas e quebras, sendo característica uma configuração quadrirradial. O diagnóstico pré-natal pode ser feito pela detecção de grande quantidade de trocas de cromátides-irmãs em células do líquido amniótico.

### ▪ Clínica

Os 3 sinais cardeais referidos por Bloom são: *eritema telangiectásico facial congênito*, *fotossensibilidade* e *crescimento físico retardado*.

O eritema telangiectásico pode aparecer na criança já quando nasce ou nos primeiros meses de vida. Como característica, tem a forma de asa de borboleta e pode ocorrer no pescoço, nos antebraços e no dorso da mão.

À primeira exposição solar, surgem bolhas nas áreas expostas, inclusive com sangramento dos



lábios. À medida que cresce, a fotossensibilidade tende a diminuir, e a pele da face torna-se atrófica. Mais de 50% dos pacientes apresentam manchas *café-au-lait*.

Desde o nascimento, o peso da criança é insuficiente, e seu desenvolvimento físico é retardado, embora o intelectual seja normal. É comum haver atrofia dos testículos, e a infertilidade é uma regra para os homens acometidos pela enfermidade. Pode também ocorrer hipospádia. Dentre as anormalidades cefálicas estão dolicocefalia, face pequena e estreita e nariz longo.

Há maior incidência de neoplasias em pacientes com síndrome de Bloom, especialmente leucemia, linfoma e carcinomas, sobretudo do trato digestivo.

Do ponto de vista laboratorial, o paciente apresenta níveis séricos diminuídos de IgA, IgG e IgM.

## ▪ **Evolução e prognóstico**

A expectativa de vida dos pacientes com síndrome de Bloom é reduzida, em razão da maior incidência de infecções bacterianas (geralmente respiratórias ou digestivas) e por causa das neoplasias que, eventualmente, surgem.

## ▶ **Síndrome de Hartnup**

### ▪ **Conceito e etiopatogenia**

Descrita, inicialmente, na família Hartnup, passou a ser encontrada, mesmo raramente, em outras famílias. A herança é autossômica recessiva, por um defeito em um gene no cromossomo 5p, resultando em um fenótipo deficiente no transporte de ácidos monoaminocarboxílicos, tanto nos túbulos renais quanto no trato gastrintestinal. A absorção intestinal diminuída de triptofano leva a baixos níveis de triptofano e ácido nicotínico. Laboratorialmente, ocorre o aumento da excreção urinária de compostos indólicos, especialmente indoxil-sulfato e produtos do triptofano não absorvidos e degradados pelas bactérias intestinais. Há, ainda, aumento de protoporfirina fecal.

### ▪ **Clínica**

Frequentemente, o primeiro sinal da doença é a fotossensibilidade pelagra-símile na face, no pescoço, nas mãos e pernas. A erupção pode variar de eritema até dermatite espongíotica aguda com vesículas numerosas, e cada episódio pode durar semanas. Além disso, os locais acometidos pela fotossensibilidade tendem a tornar-se hiperpigmentados com o tempo. São ainda relatados problemas como alopecia, fragilidade e embranquecimento precoce dos cabelos. Mais de 2/3 dos pacientes apresentam ataxia cerebelar grave, porém reversível, com início, geralmente, entre 5 e 10 anos de idade. Dentre os sinais neuropsiquiátricos, cuja intensidade é frequentemente paralela à das lesões dermatológicas, incluem-se movimentos involuntários das mãos e da língua, nistagmo, ptose palpebral, diplopia e labilidade emocional.

O diagnóstico diferencial mais importante a ser considerado é a pelagra, mas a diferença dos

achados neurológicos e a história da dieta também são de valor.

## ▪ **Tratamento e evolução**

A doença tende a melhorar com a idade. O uso de nicotinamida resulta em melhora rápida do quadro dermatológico, embora a do neurológico seja mais lenta, e a aminoacidúria permaneça inalterada.

## ▶ **Xeroderma pigmentoso**

### ▪ **Conceito**

O xeroderma pigmentoso (XP) é uma doença de transmissão autossômica recessiva rara, caracterizada por marcada fotossensibilidade e conseqüente precocidade do envelhecimento cutâneo. O diagnóstico pré-natal pode ser feito.

### ▪ **Epidemiologia**

Tem frequência em torno de 1/250.000 nascimentos e é indiferente quanto a sexo e raça.

### ▪ **Etiopatogenia**

Mutações herdadas na subunidade XPD do fator geral de transcrição/reparo TFIIH são responsabilizadas, mas parece provável que pelo menos alguns tipos sejam provenientes de mutações no gene DDB2.

### ▪ **Clínica**

Pele seca e numerosas efélides justificam o nome da doença. Já no primeiro ano podem aparecer efélides, e mais tarde, atrofia, telangiectasias e lentigo solar. Além disso, inúmeras ceratoses actínicas e múltiplos tumores cutâneos podem surgir, sobretudo nas áreas fotoexpostas (Figuras 70.1 e 70.2).



Figura 70.1 Xeroderma pigmentoso. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)



Figura 70.2 Xeroderma pigmentoso – paciente tomado por tumores. (Cortesia do Dr. Luciano de Bortoli.)

Carcinomas espinocelulares, basocelulares e melanoma ocorrem com elevada frequência, e alterações oculares, como fotofobia, ceratite, visão imperfeita e outros tumores também são frequentes. Até 20% dos pacientes podem ter acometimento neurológico, o qual se relaciona com a sensibilidade dos fibroblastos ao dano pela radiação ultravioleta (UV). A hiporreflexia, seguida

de perda auditiva neurosensorial, pode ser a primeira manifestação. Alterações motoras, sensitivas e piramidais também são vistas, com eventual evolução para o retardo mental. Raramente se observa deficiência imunológica. Os pacientes com XP apresentam um risco 10 a 20 vezes maior de desenvolver neoplasias extracutâneas.

A expressividade das manifestações clínicas do XP está na decorrência do tipo, que, por sua vez, correlaciona-se com a deficiência específica de uma ou mais enzimas relacionadas com a reparação do DNA. As manifestações mais graves representam um dos quadros clínicos mais dramáticos da dermatologia, e a classificação é baseada na reparação de DNA por fusão de células de diferentes pacientes com a doença. Existem 8 grupos complementares diferentes que são designados por letras que vão de XPA a XPG e um grupo XP-V (variante). Eles são dispostos em ordem crescente de níveis de reparação residual; portanto, o XP-A apresenta a menor atividade reparadora. O XP-V é definido por sobrevivência celular, normal ou quase, após irradiação por UV e reparação normal de DNA, embora haja replicação de DNA anormal após exposição à radiação UV.

O xeroderma pigmentoso, quando acompanhado de microcefalia, hipogonadismo, alterações neurológicas múltiplas, retardo mental e de crescimento, compõe a *síndrome de De Sanctis-Cacchione*.

## ▪ Tratamento

A principal orientação do tratamento consiste em avisar os responsáveis da criança sobre o quão importante é evitar toda e qualquer exposição solar, uso de protetores solares, inclusive dentro de casa, óculos escuros com proteção lateral e estímulo a atividades noturnas (Figura 70.3). O tratamento de tumores e precursores, principais causas de morte da doença, deve ser prontamente realizado. O uso continuado de retinoides, em especial acitretina, ajuda na prevenção de tumores de origem epitelial.



Figura 70.3 Xeroderma pigmentoso – paciente com uma apresentação branda da doença, que mostra o quanto a fotoproteção pode ajudar.

## ▶ Síndrome de Cockayne

Ver Capítulo 68.

## ▶ Porfirias

Ver Capítulo 63.

## ▶ Bibliografia

### Síndrome de Bloom

German J. Bloom's syndrome. *Dermatol Clin*. 1995 Jan;13(1):7-18.

Masmoudi A, Marrakchi S, Kamoun H *et al*. Clinical and laboratory findings in 8 patients with Bloom's syndrome. *J Dermatol Case Rep*. 2012 Mar 27;6(1):29-33.

Moghagheh P, Hickson ID. The Bloom's syndrome helicase: keeping cancer at bay. *Biologist (London)*. 2003 Feb;50(1):29-33.

### Síndrome de Hartnup

Nozaki J, Dakeishi M, Ohura T *et al*. Homozygosity mapping to chromosome 5p15 of a gene responsible for Hartnup disorder. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jun 8;284(2):255-60.

Patel AB, Prabhu AS. Hartnup disease. *Indian J Dermatol*. 2008 Jan;53(1):31-2.

### Xeroderma pigmentoso

- Esporcatte APGC, Rutowitsch MS. Xeroderma pigmentoso. Estudo clínico em dois irmãos de raça negra. *An Bras Dermatol.* 1995 Set-Out;70(5):467-71.
- Keriel A, Stary A, Sarasin A, Rochette-Egly C, Egly JM. XPD mutations prevent TFIIH-dependent transactivation by nuclear receptors and phosphorylation of RARalpha. *Cell.* 2002 Apr 5;109(1):125-35.
- Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Nov;6:70.
- Nichols AF, Itoh T, Zolezzi F, Hutsell S, Linn S. Basal transcriptional regulation of human damage-specific DNA-binding protein genes DDB1 and DDB2 by Sp1, E2F, N-myc and NF1 elements. *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 15;31(2):562-9.

# Genodermatoses Neurocutâneas

*Aguinaldo Bonalumi Filho e David R. Azulay*

## ► Facomatoses

### ■ Conceito

A palavra deriva do grego (*facus* = lente, mancha; e *oma* = tumor); o conceito surge a partir de um facoma retiniano nem sempre presente nas manifestações das doenças que compõem o grupamento e que são: esclerose tuberosa, neurofibromatoses, ataxia-telangiectasia, doença de von Hippel-Lindau e síndrome de Sturge-Weber. Órgãos de origem ectodérmica são os mais acometidos, em especial pele, olho e SNC. Displasia neuroectodérmica, genodermatose neuroectodérmica e genoneurodermatoses são sinônimos.

### ■ Esclerose tuberosa | Complexo ET

#### **Conceito**

Esclerose tuberosa (ET) de Bourneville, doença de Bourneville, doença de Pringle-Bourneville e EPILOIA, sendo esta uma contração de **epilepsy**, **low intelligence** e **adenoma sebaceum**.

A ET é uma síndrome neurocutânea complexa, caracterizada por múltiplos hamartomas, localizados principalmente em órgãos cujas células se originem no ectoderma e no mesoderma, tais como pele, SNC, coração, olhos e rim. Os aspectos mais frequentes e clássicos da ET são: retardo mental, epilepsia e angiofibromas.

#### **Epidemiologia**

A incidência da síndrome está estimada em 1/10.000 nos EUA e Europa. Acomete igualmente

ambos os sexos e todas as raças.

Os casos de ET correspondem a 0,5 a 0,7% de todos os pacientes com retardo mental e a 0,3% de epiléticos.

Devido ao problema, sobretudo de expressividade variável na ET, fica difícil avaliar com precisão os dados epidemiológicos, já que inúmeros pacientes apresentam manifestações frustradas da doença e que, por vezes, nunca terão o diagnóstico de ET firmado. Como exemplo, há na literatura o relato de uma família com ET que vinha sendo afetada, provavelmente há 5 gerações, sem que nenhum membro apresentasse retardo mental ou epilepsia.

Flinter recomenda investigação por meio de tomografia computadorizada (TC) em todos os genitores de filhos com ET. Em 50% das famílias investigadas, um dos genitores apresentava achados indicativos da doença. Tal trabalho tem grande importância na reavaliação das estatísticas sobre a incidência de mutações espontâneas.

## ***Etiopatogenia***

Em aproximadamente 2/3 dos casos, o modo de transmissão é autossômico dominante, com forte penetrância (80%) e expressividade bastante variável, de modo que um genitor com inteligência normal pode ter um filho com retardado mental. A frequência de mutações *de novo* se eleva a 70%.

Utilizando análise de *linkage* do grupo ABO e de polimorfismo de DNA, verificou-se que duas alterações gênicas independentes levam ao mesmo conjunto de manifestações que caracterizam a doença, daí a denominação *complexo esclerose tuberosa* (CET). A ocorrência delas se dá igualmente nos casos familiares e é 4 vezes mais frequente a CET2 quando for decorrente de mutação; quando isso ocorre, a doença tende a ser mais grave. Na primeira (CET1), o defeito se localiza na porção distal do braço longo do cromossomo 9 *locus* 34 e, na segunda (CET2), a alteração ocorre no braço curto do cromossomo 16 *locus* 13. Esses genes sintetizam, respectivamente, as proteínas denominadas hamartina e tuberina, que atuam como genes supressores de tumor. À exceção da doença renal policística, que está relacionada com o CET2, não há outras diferenças fenotípicas entre elas.

Embora a patogênese permaneça desconhecida, o defeito na organogênese pode afetar quase todos os tecidos. A maioria das lesões é hamartoma e, em muitos órgãos, as células lembram células embrionárias. A tuberina (CET2) estimula a atividade da GTPase da proteína RAB5, que se associa à atividade de endocitose. A falta da sua atuação induz as células a passarem da fase G1 para S do ciclo celular, assim como impede a entrada no estado de repouso e, deste modo, favorece a proliferação celular. A hamartina (TSC1), ao interagir com a tuberina, regula negativamente a molécula RAB5. A inativação da hamartina desestrutura as adesões do citoesqueleto com a matriz celular, propiciando o desenvolvimento dos hamartomas.

O caráter focal do processo patológico contraria a hipótese de uma anormalidade metabólica



sistêmica. Células altamente especializadas nas lesões podem alcançar tamanho gigante (neurônios com 3 a 4 vezes o tamanho normal podem ser observados nas escleroses cerebrais). Esse fato enfatiza o caráter blastomatoso do processo e sugere que algum fator inibidor de crescimento possa estar faltando, em determinados momentos da vida, os quais seriam responsáveis tanto pela hiperplasia como pela hipertrofia de células diferenciadas. O agente alquilante N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina aumenta os níveis da atividade do ativador de plasminogênio em fibroblastos provenientes não somente de pacientes com ET, mas também daqueles com ataxia telangiectásica e em células gliais humanas neoplásicas, mas não em fibroblastos de crianças normais.

## **Clínica**

A doença pode já estar manifestada ao nascimento; no entanto, o recém-nascido costuma apresentar aparência normal. A tríade característica nem sempre ocorrerá. O início das manifestações, em geral, ocorre antes dos 5 anos; contudo, pode ocorrer na adolescência ou na idade adulta. É sabido que inúmeros pacientes com ET só terão o diagnóstico firmado na necropsia, já que apresentavam manifestações frustras da doença.

### **Manchas hipocrômicas (acrômicas)**

Ovaladas ou em formato de folha, costumam ser a primeira manifestação cutânea da ET. Raramente, os cabelos também podem estar despigmentados focalmente (poliose). O número das lesões varia de uma a dezenas e o tamanho, entre 0,5 e 0,8 cm de diâmetro; tem sede preferencialmente no tronco ou na raiz dos membros. Exame com luz de Wood (ultravioleta de 360 nm) facilita a identificação das lesões. Lesões em confete caracterizam-se por pequenos ferimentos que surgem a partir da adolescência e têm localização preferencial nas extremidades.

### **Angiofibromas**

Ocorrem em cerca de 80% dos pacientes e aparecem, geralmente, em torno dos 5 a 7 anos. Localizam-se de maneira simétrica na face, predominando nos sulcos nasogenianos e na região perioral, ou seja, têm localização mais centrofacial do que os tricoepiteliomas. As lesões são múltiplas, tendem a crescer até os 20 anos de idade, quando então se tornam estacionárias. São pápulas induradas, de coloração amarelada, por vezes percorridas por telangiectasias. Em alguns casos, a confluência de lesões leva ao aspecto de couve-flor, assim como podem inflamar devido a cistos que aparecem concomitantemente sob as lesões (Figura 71.1).



Figura 71.1 Paciente com centenas de angiofibromas confluentes de localização centrofacial, com alguns se tornando volumosos.

### **Fibromas periungueais (tumor de Köenen)**

São também característicos da doença e não aparecem, na maioria dos casos, antes da puberdade. São excrescências emergindo das dobras ungueais, por vezes subungueais, na cor da pele ou rosada. São múltiplos e podem chegar a mais de 1 cm de comprimento. Fibroma gengival pode ocorrer como manifestação da doença ou como decorrência do uso de anticonvulsivantes (Figuras 59.25 e 56.11).

### **Placa chagrin (ou shagreen)**

Denominada placa chagrin no francês e *shagreen* no inglês. Ocorre em 70% dos casos e surge após os 5 anos de idade. É uma placa ligeiramente elevada, cor da pele, de aspecto em casca de laranja, de tamanho variável, localizada quase sempre na região lombossacra (Figura 71.2). Placas de aspecto histopatológico idêntico podem ocorrer na região frontal. Do ponto de vista histológico, é um nevo conjuntivo (Capítulo 69, item *Colagenoma*.)



Figura 71.2 Placa chagrin. (Cortesia do Dr. Fabiano Leal.)

Outras lesões frequentes encontradas na pele são: tumores pedunculados, molusco pêndulo, manchas *café-au-lait*, alterações ungueais (cânulas, estrias longitudinais, leuconíquia etc.) mesmo na ausência de fibromas periungueais.

### **Deficiência mental**

A incidência é de 60 a 70% e pode ser progressiva. Sintomas psicóticos, inclusive esquizofrenia, ocorrem. Autismo e alterações neurológicas focais (paraplegias, hemiplegias, desordens extrapiramidais, distúrbios visuais, sensoriais etc.) surgem como consequência das lesões cerebrais.

### **Epilepsia**

Ocorre em 93% dos casos e é um dos maiores responsáveis pela deterioração do estado mental; no entanto, não existe um paralelismo absoluto entre o estado mental e o grau de epilepsia. A epilepsia é inicialmente focal e tende a se tornar mais frequente e progressiva.

As lesões tumorais já foram descritas na patologia.

### **Manifestações oculares**

Facoma retiniano é observado em 30 a 50% dos casos, constituindo-se na manifestação ocular mais característica.

### **Alterações ósseas**

Serão descritas na parte relativa a exames complementares, adiante. As inúmeras alterações ósseas podem propiciar o aparecimento de fraturas patológicas.

### **Alterações nos dentes**

É frequente e característica a ocorrência de depressões puntiformes múltiplas na dentina de pacientes com ET, sendo um achado precoce. O exame deve ser feito também nos parentes dos pacientes, pois pode ajudar na identificação de portadores de manifestações frustras da doença.

### **Alterações renais**

Acometimento renal ocorre em 60 a 80% dos casos de ET, e cerca de 50% dos casos de hamartomas renais ocorrem em pacientes com ET. Na maioria das vezes, o acometimento renal é silencioso, sendo descoberto em uma investigação sistemática. Raramente, pode se manifestar como proteinúria, hematúria, dor abdominal ou massa lombar. Os tumores são hamartomatosos e, na maioria das vezes, são do tipo angiomiolipoma. Cistos renais são frequentes e podem, inclusive, levar à insuficiência renal. Aproximadamente 50% dos pacientes terão de se submeter à nefrectomia. Transformação maligna ocorre, embora seja rara (hipernefroma bilateral, liomiossarcoma, tumor de Wilms).

### **Alterações cardíacas**

O rabdomioma congênito do coração é bastante característico da doença, e em torno de 50% de todos os rabdomiomas do coração estão associados à ET. Eles são frequentemente múltiplos e apresentam nítida demarcação com o músculo cardíaco, sendo causa de morte prematura por arritmia.

### **Alterações pulmonares**

O acometimento pulmonar é incomum. Cistos na pleura e pulmões, bem como fibrose intersticial, têm sido descritos, sendo considerados manifestações tardias da doença. Linfangiomatose pulmonar é rara e mais frequente em mulheres.

### **Alterações gastrintestinais**

Não são raros os casos de pólipos hamartomatosos no intestino, e a endoscopia deve ser utilizada na investigação da doença. Outras manifestações eventuais são angiomas, fibrolipomas etc.

### **Alterações endócrinas**

Não é excepcional a ocorrência de manifestações isoladas, de natureza variada, na ET, inclusive com desenvolvimento sexual precoce.

## **Histopatologia**

As alterações microscópicas dos vários tipos de lesões cutâneas são essencialmente constituídas de uma proliferação colágena com numerosos vasos sanguíneos. Devido a esses achados histopatológicos, o que antes era impropriamente denominado adenoma sebáceo, atualmente é definido como angiofibroma. Na derme, os fibroblastos são maiores que o habitual e apresentam uma configuração estrelada. Os fibromas subungueais, do ponto de vista histopatológico, são semelhantes aos angiofibromas, enquanto a placa *chagrin* é essencialmente uma proliferação de

colágeno, envolvendo toda a derme cuja patologia é idêntica à de um nevo conjuntivo. As máculas acrômicas apresentam melanócitos anormais com reduzida atividade tirosinásica, que, à microscopia eletrônica, revela tratar-se de um distúrbio na melanização dos melanossomos.

No cérebro, encontramos numerosas anomalias patognomônicas, tais como o alargamento e endurecimento de algumas das circunvoluções. São os nódulos tuberoescleróticos tão característicos (lembram batata) que servem como epônimo da doença. Seu tamanho varia de 5 mm a 2 a 3 cm de diâmetro, e sua histopatologia revela uma falta de demarcação entre as substâncias branca e cinzenta; muitas vezes, eles se apresentam calcificados. Do ponto de vista anatomopatológico, são constituídos de proliferação glial. Não é frequente a transformação maligna desses tumores, que, quando ocorre, geralmente se manifesta como astrocitoma de grandes células; excepcionalmente, glioblastomas ou meningiomas podem surgir.

Os facomas da retina são formados em especial por componentes neurais e gliais, e, ocasionalmente, por tecido fibroso.

## **Diagnóstico**

É fácil o diagnóstico quando ocorre a clássica tríade de angiofibromas múltiplos, epilepsia e retardo mental; no entanto, é excepcional a sua ocorrência na primeira infância. Além disso, outras manifestações cutâneas, tais como fibromas periungueais ou gengivais, placa *chagrin*, placa fibrosa na fronte e máculas despigmentadas, são muito características de ET. Em casos de retardo mental, epilepsia ou facomas retinianos, determinadas alterações radiológicas ou uma história familiar positiva podem possibilitar o diagnóstico correto. As manifestações frustradas de casos isolados de ET podem ser confirmadas por ressonância magnética (RM) ou por achados de necropsia que tornam possível um diagnóstico retrospectivo. Do ponto de vista cutâneo, as lesões de angiofibroma têm como diagnóstico diferencial acne, rosácea, tricoepiteliomas múltiplos, verruga plana, siringoma e síndrome do basocelular nevoide. Já as demais lesões cutâneas, por suas características, prestam-se a pouca confusão diagnóstica.

## **Eletroencefalograma**

É grande o número de casos com alterações, e tende a aumentar com a idade, sem que haja um padrão de alteração característico.

## **Ultrassonografia**

Pode ser útil na avaliação de massas tumorais, bem como na identificação dos rabdomiomas cardíacos.

## **Endoscopia**

Pode ajudar na identificação dos pólipos abdominais.

## **Fundoscopia**

É importante na verificação dos facomas retinianos.

## **Radiografias simples, tomografia computadorizada e ressonância magnética**

Nódulos calcificados no cérebro, especialmente na região da gânglia basal, ocorrem em cerca de 40 a 70% dos casos; contudo, são encontrados apenas a partir da adolescência.

Nos ossos trabeculares ou esponjosos da coluna vertebral e da bacia, são encontrados focos de hiperostose disseminada (arcos posteriores, corpos vertebrais e ilíacos) e, no crânio, focos de calcificação não homogêneos da calota. Nos ossos corticais das mãos e pés, são encontrados cistos e focos de hiperostose cortical.

Na tomografia computadorizada (TC), é relativamente característica a ocorrência de múltiplos nódulos não calcificados subependimários bilaterais (96%). Focos heterotópicos do córtex cerebral são também visualizados. O achado de astrocitoma de células gigantes é muitas vezes encontrado, assim como outros tumores.

A ressonância magnética (RM) parece superior à TC, particularmente na detecção de lesões como as tuberosidades corticais, lesões císticas e focos heterotópicos.

Certamente, a TC e a RM são também valiosíssimas não apenas na investigação de lesões localizadas em outras áreas, mas também em familiares assintomáticos.

## **Aconselhamento genético**

Nada pode ser feito para evitar o aparecimento da doença, a não ser o aconselhamento genético. Ênfase deve ser dada aos pacientes portadores de manifestações frustras, alertando-os para o fato de que seus filhos poderão apresentar doença incapacitante devido à expressividade variável da ET, e de que, em cada gestação, haverá sempre um risco de 50% de o filho nascer com a doença.

Dentre os pacientes com ET, todo genitor aparentemente saudável precisa ser investigado dos pontos de vista clínico, oftalmológico, cardiovascular, renal e radiológico. Somente por meio da TC, encontrou-se, em 50% das famílias investigadas, um dos genitores portador de ET. Por outro lado, mesmo com investigação completa absolutamente normal, não é possível afirmar com certeza aos genitores de que uma futura criança não apresentará a doença.

A correlação da ET com o polimorfismo de DNA nos cromossomos estudados, como teste pré-natal, no 1<sup>o</sup> trimestre de uma gestação em suspeita, ainda está em estudo. Inseminação artificial, após avaliação gênica, é a solução futura para aqueles que desejarem procriar.

## **Tratamento**

O uso de medicamentos anticonvulsivantes, tais como fenobarbital e hidantoinatos, suprime, em numerosos pacientes, a tendência a convulsões. As lesões tumorais viscerais tendem a ser pequenas e múltiplas e têm indicação cirúrgica apenas para alívio de sintomas quando desencadeados por compressão. A neurocirurgia é indicada nos casos em que a epilepsia não é controlável por medicamentos e há um foco circunscrito epileptogênico no eletroencefalograma (EEG), e quando o paciente apresenta manifestações de hipertensão intracraniana ou hidrocefalia.

A radioterapia tem indicação nos casos de transformação maligna.

Os angiofibromas podem ser removidos por eletrocoagulação, crioterapia, *shaving* e dermabrasão; mesmo com bons resultados, é esperada a recidiva das lesões. A hiperplasia gengival e os fibromas subungueais, bem como a placa *chagrin*, podem ser tratados de modo semelhante. O uso de *laser* com argônio mostrou-se eficaz no tratamento de todos os tipos de lesões cutâneas. Muitas vezes, a hiperplasia das gengivas não é a manifestação da doença, sendo, na verdade, consequência da terapia anticonvulsivante.

Sirolimo é um antibiótico e imunossupressor que vem sendo empregado com sucesso no tratamento dos astrocitomas e da angioleiomiomatose.

## **Evolução e prognóstico**

As lesões cutâneas têm importância apenas estética e tendem a aumentar até a idade adulta, quando então se tornam estacionárias. As lesões sistêmicas da ET podem produzir manifestações clínicas importantes, ou mesmo morte. Comprometimento do SNC pode provocar epilepsia, retardo mental, paresias, paralisias e, frequentemente, esquizofrenia catatônica. Envolvimento renal pode levar à insuficiência renal, bem como à hipertensão ou, mais comumente, às infecções recorrentes. Rabdomiomas cardíacos estão relacionados com insuficiência cardíaca congestiva, sopros, cianose e morte súbita. O acometimento ósseo leva a fraturas patológicas. Múltiplas lesões de pulmão causam pneumotórax espontâneo.

A morte, na maioria das vezes, é consequente ao estado epiléptico, infecções recorrentes, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência renal (IR), insuficiência pulmonar ou transformação maligna (6%).

Aproximadamente 30 a 40% dos pacientes morrem antes dos 5 anos, e 75% antes dos 25 anos. Atualmente, a terapia anticonvulsivante e a possibilidade de neurocirurgia prolongam a sobrevivência, tornando possível a observação das manifestações tardias, até agora pouco descritas, como acometimento pulmonar e renal, que não aparecem, em regra, antes dos 20 anos.

A gravidade do prognóstico não se aplica às manifestações isoladas, em particular às cutâneas, que representam 20% dos casos. É possível que muitos pacientes com tipos abortivos da ET passem a vida sem o diagnóstico e que tenham uma expectativa normal de vida.

## **► Neurofibromatoses**

As neurofibromatoses correspondem a um grupo de diferentes doenças genéticas com vários aspectos em comum. As 2 principais são a doença de von Recklinghausen, que corresponde à neurofibromatose tipo 1 (NF-1), representando 90% dos casos, e a neurofibromatose tipo 2 (NF-2), que corresponde à neurofibromatose acústica bilateral.

### **■ Neurofibromatose 1 ou doença de von Recklinghausen**

## Conceito

A NF-1 é uma doença genética das mais frequentes, que se caracteriza clinicamente por lesões cutâneas peculiares (manchas *café-au-lait*, efélides em dobras, neurofibromas múltiplos) e lesões hamartomatosas em ossos, olhos, glândulas e SNC.

## Epidemiologia

A sua incidência é de 1/2.500 a 3.000 nascimentos; acomete ambos os sexos e todas as raças igualmente. A transmissão ocorre de maneira autossômica dominante, com 100% de penetrância aos 5 anos de idade e expressividade bastante variável inclusive intrafamiliar. Os casos esporádicos resultam de uma elevada frequência de mutações (50% dos casos) e 80% advêm do pai.

## Etiopatogenia

O defeito cromossômico localiza-se no braço longo do cromossomo 17 *locus* 11.2. Trata-se de um gene muito grande (350 kb), daí ser tão suscetível a mutações, já tendo sido descritas mais de 500, sem nenhuma específica. O gene da NF-1 codifica uma proteína denominada neurofibromina, que atua como modeladora de crescimento tecidual. Ela regula negativamente os produtos proteicos do proto-oncogene *ras*, por apresentar um *domain* com as propriedades da proteína ativadora da GTPase, ajuda a promover a conversão da guanosina trifosfato (GTP) em guanosina difosfato (GDP). Sua mutação eleva o nível de GTP, que favorece a expressão máxima do oncogene *ras*-GTP, um fator de crescimento para esses tumores.

## Clínica

### Neurofibromas

Em geral, começam a aparecer a partir do final da infância, de localização dérmica ou subcutânea, com origem na bainha dos nervos raquidianos, cranianos e simpáticos. São tumores de consistência amolecida, sésseis, por vezes pedunculados, superfície lisa e arredondada, cor da pele, rosados, purpúricos ou acastanhados. Variam, em número, de poucos a centenas e, em tamanho, de alguns milímetros a vários centímetros (Figuras 71.3 a 71.5). Quando pressionados, tendem a invaginar através de pequeno orifício (sinal do botão). A localização na aréola mamária é típica e ocorre em 90% das mulheres.





Figura 71.3 Efélides axilares (sinal de Crowe) e múltiplos neurofibromas. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)



Figura 71.4 Grande quantidade de neurofibromas, sésseis ou pedunculados; a localização mamilar é frequente.

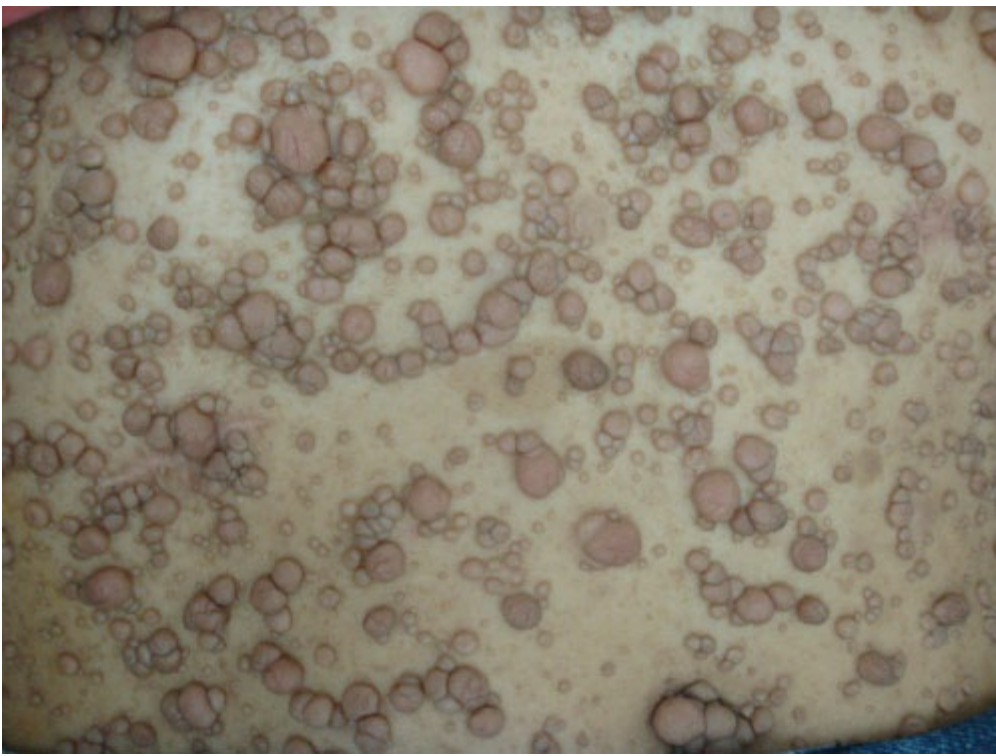


Figura 71.5 Neurofibromatose.

Os tumores subcutâneos podem se apresentar como nódulos nessa localização ou podem ser alongados e aderidos aos nervos, sendo então denominados *neuroma plexiforme*. *Tumeur royale*, paquidermatocele ou elefantíase neurofibromatosa são as denominações dadas para quando ocorrer um grande aumento de volume também à custa de conjuntivo e, por vezes, osso, causando grande desfiguramento. À palpação, lembram um saco de vermes; pode ser recoberto por pelos, apresentar hiperpigmentação ou causar dor. Os neurofibromas plexiformes são congênitos ou surgem, em geral, antes dos 2 anos de idade (Figuras 71.6 e 71.7). Prurido relacionado com o grande número de mastócitos encontrados nos tumores é um sintoma ocasional.



Figura 71.6 Neurofibroma plexiforme. A paciente usava a alça do sutiã para sustentar o tumor.



Figura 71.7 Neurofibroma plexiforme (elefantíase neurofibromatosa) recoberto por mácula hipercrômica e hipertricose. A criança amputou o braço posteriormente, e o tumor está comprimindo as estruturas da caixa torácica. (Cortesia da Dra. Ana Luiza Araripe.)

Tumor em nervos periféricos pode causar dor, atrofia, fraqueza muscular, disestesias e anestesia. Raramente o diagnóstico é feito durante neurocirurgia devido a diversas síndromes compressivas, que ocorrem eventualmente na evolução da doença. Glioma do nervo óptico é o tumor solitário

mais frequente; astrocitomas e schwannomas também são encontrados. Epilepsia pode ocorrer mesmo na ausência de lesão focal demonstrável. Dificuldade de aprendizado e até mesmo deficiência mental podem ocorrer.

### **Manchas café-au-lait**

São lesões acastanhadas, bordas bem-definidas, de tamanho bastante variável (0,5 a 50 cm), detectáveis em 82% dos pacientes no 1<sup>o</sup> ano de vida. Tendem a aumentar em número e tamanho na primeira década.

### **Lesões efélide-símiles**

São vistas em 70% dos pacientes e ocorrem em especial nas axilas (sinal de Crowe) e períneo, sendo quase patognômicas, pois estão em áreas não fotoexpostas. São mais tardias que as manchas *café-au-lait* (Figura 71.3).

### **Nódulos de Lisch (hamartomas de íris)**

Ocorrem em 10% dos pacientes de até 6 anos de idade e, nos de 60, em quase 100%. O exame através da luz de fenda torna mais perceptíveis as manchas ou lesões em forma de domo branco-acinzentadas; não interferem com a visão.

### **Alterações ósseas**

Escoliose ocorre em cerca de 10% dos casos e tem início precoce; eventualmente, se associa com cifose e pode ter rápida progressão, que leva a alterações cardiopulmonares, a não ser que a cirurgia seja feita de imediato. Displasia ou agenesia da asa maior do esfenoide pode causar exoftalmia pulsátil. Baixa estatura (10%), macrocefalia e pseudoartrose (11%) de tíbia e perônio podem ser encontradas.

### **Outros**

Puberdade precoce, acromegalia, feocromocitoma, doença de Addison, hiperparatireoidismo e ginecomastia são alterações endócrinas eventuais. Papilomas orais ocorrem em 5 a 10% dos casos. Devido às malformações vasculares, a doença é causa de acidente vascular cerebral em crianças.

Hipertensão essencial ocorre em cerca de 10% dos pacientes e, menos frequentemente, é devido à malformação da artéria renal. Acometimento do trato urinário inferior e alterações gastrintestinais (constipação intestinal por disfunção da musculatura colônica, hemorragia e obstrução) podem ocorrer.

*Neurofibromatose segmentar* é rara e seria decorrente de mutação já no período embrionário, o que levaria a um mosaicismo e, neste caso, quando houvesse acometimento também das células germinativas, seria explicado, assim, o eventual aparecimento da doença na progênie. Há raríssimos casos de NF segmentar de aparecimento súbito, inclusive bilateral, já na idade adulta, relacionado com carcinomas de órgãos internos.

Neurofibroma plexiforme e neurofibroma do trato digestivo isolados ocorrem eventualmente e não caracterizam a doença, assim como excepcionais pacientes com múltiplos neurofibromas.

Algumas síndromes associadas a NF-1:

- síndrome de Watson (estenose pulmonar e manchas *café-au-lait*): relacionada com baixa inteligência e, por vezes, com efélides. Descrita em 3 famílias sem outras manifestações de NF-1
- NF-1, xantogranuloma juvenil e leucemia mieloide crônica juvenil: a associação das 2 primeiras é mais do que fortuita e encerra um risco relativo aumentado de 20 a 32 vezes de desenvolver esse tipo de leucemia
- síndrome de Noonan-neurofibromatose: essa síndrome, de transmissão autossômica dominante, é caracterizada por pacientes com baixa estatura, pescoço alado, fâscies peculiar, hipertelorismo, alterações ósseas e estenose de válvula pulmonar; para alguns autores, seria apenas uma expressão fenotípica da NF-1.

## **Diagnóstico**

Nos casos abertos, o diagnóstico é fácil; no entanto, pode ser duvidoso nos monossintomáticos ou principalmente em crianças, que poderão, por vezes, ter o diagnóstico confirmado apenas posteriormente, daí a importância do estabelecimento de critérios. A constatação de 2 ou mais dos achados seguintes garante praticamente o diagnóstico:

- seis ou mais manchas *café-au-lait* com diâmetro maior que 5 mm em crianças com menos de 6 anos de idade, e maior que 15 mm em mais velhos
- dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um plexiforme
- lesões efélide-símile nas regiões axilares ou inguinais
- glioma em nervo óptico
- dois ou mais nódulos de Lisch
- displasia do esfenoide ou afinamento dos córtex de ossos longos, com ou sem pseudoartrose
- parente de primeiro grau com a doença.

## **Patologia e diagnóstico diferencial**

Neurofibromas são constituídos de nervo periférico e seu suporte, ou seja, células de Schwann e, possivelmente, fibroblastos (ambas fusiformes) e grande quantidade de mastócitos; o estroma colágeno é frouxo e com mucina em quantidade variável.

As manchas *café-au-lait* são constituídas de melanócitos que contêm melanossomos gigantes. Não são específicas e são vistas também na doença de Albright, xeroderma pigmentoso, síndrome LEOPARD, nevo de Becker, pessoas normais, inclusive de caráter familiar, esclerose tuberosa etc.

No diagnóstico diferencial, devemos considerar a doença de Albright e a síndrome LEOPARD. A *síndrome de Proteus*, aquela do filme *O homem elefante*, caracteriza-se por crescimento

assimétrico de qualquer parte do corpo, nevo verrucoso e vascular, hamartomas lipomatosos subcutâneos; cilindromatose, lipomatose e neoplasia endócrina múltipla tipo 2B.

## **Aconselhamento genético**

É fundamental para pacientes interessados em ter filhos, pois cada gestação encerra 50% de chance de gerar filho doente, além do agravamento da doença na gestação. Avaliação pré-natal de DNA acusará aqueles que desenvolverão a doença.

## **Evolução e prognóstico**

São bastante variáveis, sendo em geral bons. Início precoce e rápida progressão indicam prognóstico pior. Obviamente, envolvimento importante de trato urinário, trato digestivo e SNC indica também mau prognóstico.

Na gravidez, ocorre aumento dos neurofibromas já existentes, assim como novas lesões surgem em aproximadamente 55% das gestações. O crescimento de lesões na região pélvica pode ser causa de distócia. Os raros tumores do SNC associados também tendem a se desenvolver; as manchas *café-au-lait* se tornam mais hiperocrômicas. Pacientes com a doença apresentam maior taxa de aborto espontâneo (21%), natimorto (9%) e desenvolvimento intrauterino retardado (13%). A hipertensão arterial não é infrequente na doença e tende a se agravar durante a gestação.

Transformação neoplásica (neurofibrossarcoma) ocorre em até 5% dos casos, sobretudo em neurofibromas plexiformes profundos e após os 40 anos. Outras neoplasias relacionadas com NF-1 são: tumor de Wilms, rabiomiossarcoma, retinoblastoma e alguns tipos de leucemia.

## **Tratamento e conduta**

Lesões desfigurantes, inclusive as causadas pelos neuromas plexiformes, que são altamente recidivantes, podem ser tratadas cirurgicamente. Nos casos suspeitos de malignização, faz-se exame anatomopatológico prévio à cirurgia, que será mais ampla e deverá ser seguida de radioterapia. Quimioterapia pode ser também empregada como coadjuvante e também é usada no tratamento dos gliomas ópticos e astrocitomas. Cirurgia ortopédica pode ser necessária. No controle da epilepsia, além de medicação anticonvulsivante, pode ser necessária neurocirurgia. Anti-histamínicos e cetotifeno são usados nos pacientes com prurido. Há um protocolo em andamento utilizando talidomida, em altas doses, no tratamento de neuromas plexiformes.

Todos os pacientes devem ser investigados com teste de QI, EEG, radiografia de ossos, tomografia de crânio, exame com luz de fenda e audiografia. A repetição deve ser feita a cada 1 ou 2 anos, conforme a evolução da doença.

### **■ Neurofibromatose 2 ou neurofibromatose acústica bilateral**

A NF-2 é entidade autônoma, cuja alteração genética localiza-se no braço longo do cromossomo 22 *locus* 12. A proteína mutante é denominada Merlin ou schwannomina, que é uma proteína supressora de tumor. É transmitida de maneira autossômica dominante e calcula-se a sua

incidência em 1/40.000 a 50.000 pessoas.

Na clínica, encontramos neuromas acústicos bilaterais, assim como tumores de meninges e gliais. Neurofibromas cutâneos e manchas *café-au-lait* podem ocorrer; todavia, são menos frequentes e em menor quantidade do que na NF-1. Opacificação precoce de cristalino ou catarata subcapsular pode ocorrer em 50% dos pacientes. Em geral, os primeiros sintomas surgem logo após os 20 anos de idade.

Na investigação dos pacientes e familiares, a ressonância magnética é o exame mais sensível.

Os critérios diagnósticos para NF-2 são:

- massas bilaterais, no VIII nervo craniano, evidenciadas por tomografia ou ressonância
- história familiar de NF-2 em parente de primeiro grau associado a um dos seguintes sinais:
  - massa unilateral no VIII nervo craniano
  - dois dos seguintes:
    - neurofibroma
    - meningioma
    - glioma
    - schwannoma
    - opacidade subcapsular lenticular juvenil
    - calcificação cerebral

## ▶ **Síndrome de Sturge-Weber**

Ver Capítulo 38.

## ▶ **Disautonomia familiar ou síndrome de Riley-Day**

Trata-se de um desequilíbrio funcional do sistema nervoso autônomo, devido a um defeito enzimático no metabolismo das catecolaminas, caracterizado por: alacrimia (a criança chora sem lágrimas), exotropia, anisocoria, miopia, hiperidrose, anestesia córnea, eritema fugaz, sobretudo na face; acrocianose, hipertensão e ausência relativa de papilas linguais. As manifestações neurológicas são: ausência relativa de dor, dificuldade de coordenação, disestesia, artropatia neuropática, cifoescoliose, estatura física reduzida e psiquismo anormal; é autossômica recessiva.

## ▶ **Ataxia-telangiectasia ou síndrome de Louis-Bar**

Trata-se de síndrome caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias oculocutâneas e imunodeficiência combinada que predispõe a infecções sinopulmonares e ao aparecimento de linfoma. É doença rara, de transmissão autossômica recessiva, cuja alteração do DNA está localizada no braço longo do cromossomo 11 *loci* 22-23 (Capítulo 64).

# ▶ Doença de von Hippel-Lindau

Suas sinônimas incluem angiomatose retinocerebelar. Quando expressa em sua plenitude, caracteriza-se por hemangioblastoma no cerebelo e medula e por angioma retiniano. É doença rara, de transmissão autossômica dominante, cuja alteração do DNA está localizada no braço curto do cromossomo 3. É raro o aparecimento de angiomas cutâneos. Associações importantes e frequentes são angiomas de fígado e rim, cistos de pâncreas, rim e epidídimo e hipernefomas.

## ▶ Bibliografia

### Facomatoses

- Azulay DR. Esclerose tuberosa. *Arq Bras Med* 1990;64(6):413-7.
- Bellack GS, Shapshay SM. Management of facial angiofibromas in tuberous sclerosis: use of the carbon dioxide laser. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:37-40.
- Chakravaty A, Basu S. An unusual case of tuberous sclerosis with family study. *J Assoc Physicians India* 1988;36:173-75.
- Dietrich CU, Krone W, Hochsattl R. Cytogenetic studies in tuberous sclerosis. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45:161-77.
- Neidlinger C, Assum G, Krone W *et al.* Increased amounts of small polydisperse circular ADN in angiofibroma: derived cell cultures. *Hum Genet* 1988;80:315.
- Pampiglione G, Moynahan EJ. The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;39: 666-73.
- Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IM. Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol* 2012;87(2):184-96.
- Schwartz RA, Fernández G, Ktulska K. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:189-202.
- Smirniotopoulos JG, Murph FM. The phakomatoses. *Am J Neuroradiol* 1992;13(2):725-46.
- van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet* 1998;7:1053-7.
- Xiao GH, Shoarinejad F, Jin F. The tuberous sclerosis 2 gene product, tuberin, function as a Rab5 GTPase activating protein (GAP) in modulating endocytosis. *J Biol Chem* 1997;272:6097-100.

### Neurofibromatoses

- Bruckner HW, Gorbaty M, Kieniacci G, Lebowitz MG. Treatment of a large high-grade neurofibrosarcoma with concomitant vinblastine and radiotherapy. *Mt Sinai J Med* 1992;59(5):429-32.
- Geller M, Bonalumi A. Neurofibromatose. In: Carakushansky G. *Doenças genéticas em pediatria*. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- Gutmann DH, Collins FS. Recent progress toward understanding the molecular of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1992;31(5):556-61.
- Jarvis GJ, Crompton AC. Neurofibromatosis and pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978;85:844-6.
- Kajimoto A, Oiso N, Fukai K, Ishii M. Bilateral segmental neurofibromatosis with gastric carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:43-4.



Shannon KM, Walterson J, Johnson P *et al.* Myeloproliferative disease in children with neurofibromatosis type 1 epidemiology and molecular analysis. *Blood* 1992;79(5):1311-8.

Woody RC, Perrot LJ, Beck SA. Neurofibromatosis cerebral vasculopathy in an infant clinical, neuroradiographic and neuropathologic studies. *Pediatr Pathol* 1992;12(4):613-9.

### **Disautonomia familiar ou síndrome de Riley-Day**

Mass E. A review of the oro-dento-facial characteristics of hereditary sensory and autonomic neuropathy type III (familial dysautonomia). *Spec Care Dentist* 2012;32(1):15-20.

### **Ataxia-telangiectasia ou síndrome de Louis-Bar**

Götz A, Eckert F, Landthaler M. Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome) associated with ulcerating necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jul;31(1):124-6.

Lanser MJ, Sussman SA, Frazer K. Epidemiology, pathogenesis and genetics of acoustic tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 1992;23(3): 499-520.

### **Doença de von Hippel-Lindau**

Ferzli PG, Millett CR, Newman MD, Heymann WR. The dermatologist's guide to hereditary syndromes with renal tumors. *Cutis* 2008;81(1):41-8.

## Outras Genodermatoses

*Larissa Hanauer e Luna Azulay-Abulafia*

### ▶ **Acrodermatite enteropática**

#### ▪ **Conceito**

Trata-se de uma genodermatose autossômica recessiva, provocada por um erro inato do metabolismo que resulta na falha de absorção do zinco (Zn) pelo trato gastrointestinal; portanto, pela sua deficiência.

#### ▪ **Epidemiologia**

Ocorre uma mutação genética no cromossomo 8q24.3. Estima-se que haja 1 caso para 500.000 na população da Dinamarca. Não há preferência por sexo ou raça.

#### ▪ **Etiopatogenia**

Em geral, os sintomas têm início em torno do 1º e o 3º mês de vida, quando o estoque de Zn já foi depletado. É determinada por inadequação do mecanismo de transporte do íon – o leite de vaca não tem as moléculas ligantes necessárias para transferir o Zn através da parede intestinal.

O Zn é um nutriente essencial a diversas funções biológicas, pois atua como cofator de enzimas, age no metabolismo de ácidos nucleicos, na fagocitose e na quimiotaxia de neutrófilos. Sua falta desencadeia lesões cutâneas acrais e periorificiais, alopecia, diarreia crônica, imunodeficiência e retardo no crescimento.

#### ▪ **Clínica**

As primeiras manifestações de deficiência ocorrem, em geral, na pele, com lesões inicialmente

vesicobolhosas ou erosadas, com eritema e escamas em disposição periorifical e na área das fraldas; há também estomatite, retite e blefarite associadas (Figuras 72.1 a 72.3). Com a evolução da doença, as lesões podem assumir aspecto psoriasiforme, ocorre alopecia do couro cabeludo e, às vezes, das sobrancelhas e dos cílios, bem como distrofia das unhas. A diarreia crônica frequentemente induz à síndrome de má absorção, com retardo no desenvolvimento neuropsicomotor por desnutrição proteico-calórica. São comuns as alterações psíquicas e a maior predisposição a infecções bacterianas e fúngicas.



Figura 72.1 Acrodermatite enteropática. Lesões erosivas localizadas no períneo e nas regiões plantares.



Figura 72.2 Lesões periorificiais em bebê após desmame do leite materno. (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)



Figura 72.3 Ausência de lesões na mesma criança da Figura 72.2 logo após introdução do tratamento.

A doença se agrava ou pode ser desencadeada nos casos limítrofes durante a gravidez, mas não somente pelo aumento de demanda, pois pode ser observada também diminuição dos níveis de Zn quando do uso de anticoncepcionais devido ao estrogênio.

A deficiência de Zn pode também ser causada por ingesta inadequada, como em pacientes que estejam recebendo alimentação parenteral sem suplementação, em prematuros nos quais a necessidade do mineral é maior, não sendo suprida apenas pelo leite materno e na eventualidade de ocorrer ausência de transferência do Zn plasmático para o leite, por alteração enzimática hereditária.

## ▪ **Diagnóstico**

O diagnóstico da acrodermatite enteropática é confirmado pelos níveis reduzidos de Zn plasmático, inferiores a 50 mg/mL (normal: 70 a 110 mg/mL) e, eventualmente, também pela deficiência de fosfatase alcalina Zn-dependente.

## ▪ **Tratamento**

O tratamento é a longo prazo e realizado pela administração oral ou em casos de alimentação parenteral por esta via de sulfato de Zn, na dose de 1 a 3 mg/kg/dia, com rápida melhora dos pacientes, inicialmente demonstrada pela diminuição da irritabilidade e, após, com a reparação das lesões cutâneas.

## ▶ **Doença de Dowling-Degos ou anomalia pigmentada reticular das flexuras**

Caracteriza-se por máculas hiperocrômicas de pequenas dimensões, superfície lisa, variando do castanho ao negro, com disposição reticular, localizadas nas flexuras (axilas, regiões inguinocrural, cervical e inframamária, fossas cubital e poplítea) e face (Figura 72.4). Concomitantemente, ocorrem lesões comedão-símiles e pápulas ceratósicas foliculares e, sobretudo na região perioral, encontram-se lesões cicatriciais, sem a ocorrência prévia de lesões infamatórias como acne.



Figura 72.4 Doença de Dowling-Degos. Localização flexural com presença de comedões e máculas hiperocrômicas.

É doença de transmissão autossômica dominante, de penetrância e expressividade variáveis, geralmente de início tardio (após a segunda década). Trata-se de uma mutação do gene da citoqueratina 5.

Na histopatologia, observam-se proliferações filiformes da epiderme, por vezes semelhantes a chifre de rena, com hiperpigmentação da camada basal mais intensa na ponta das digitações; brotamentos similares podem surgir a partir do infundíbulo pilar. O número de melanócitos é normal (Figura 72.5).

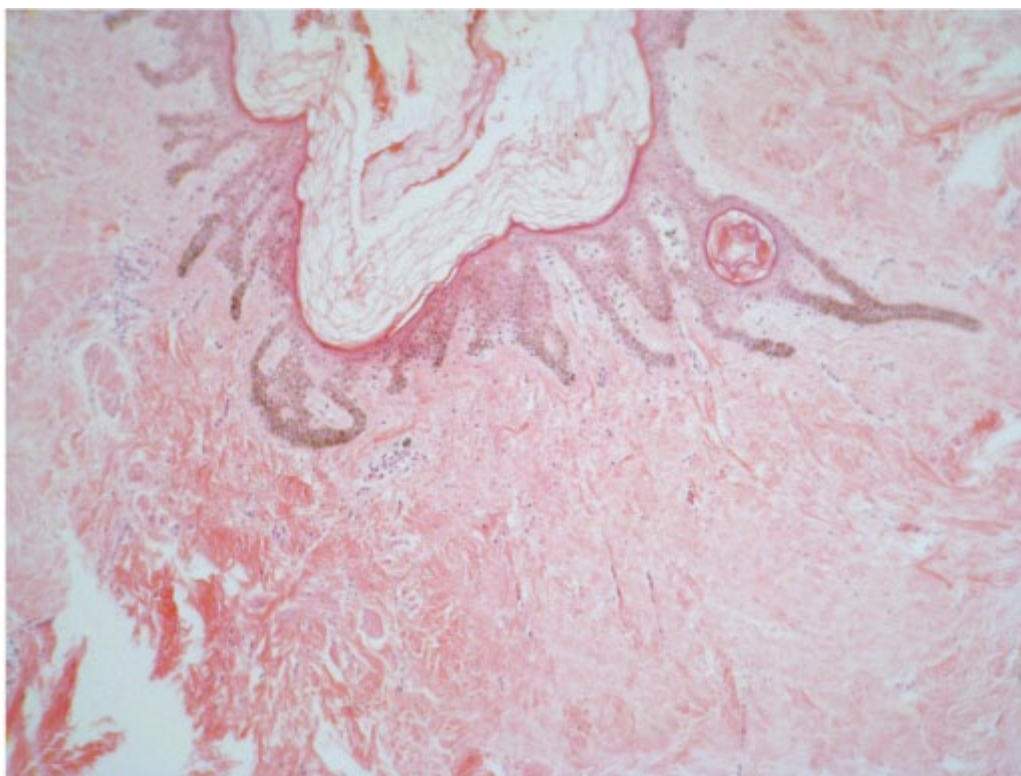


Figura 72.5 Doença de Dowling-Degos. Patologia com hiperchromia da camada basal com projeções epiteliais que lembram chifre de rena.

O diagnóstico diferencial mais importante é com *acantose nigricans*. Atualmente, acredita-se que a doença de Dowling-Degos (DD) seja uma entidade clinicopatológica com variantes, incluindo o tipo acantolítico, denominado *doença de Galli-Galli*, e o tipo acral, *doença de Kitamura (acropigmentação reticulada)* (Capítulo 12).

## ► Síndrome de Fanconi

Doença rara, de herança autossômica recessiva, cujo fenótipo é extremamente variável até dentro da mesma família. Caracteriza-se por pancitopenia, trombocitopenia, alterações ósseas (rádio e polegar), anomalias da pigmentação (hiperpigmentação generalizada, especialmente de flexuras), suscetibilidade a tumores e, eventualmente, anomalias renais (hipoplasia), cardíacas e do sistema nervoso central. Pode evoluir com leucemia. O risco de desenvolvimento de anormalidades hematológicas é de aproximadamente 98%, com ocorrência de morte em torno dos 40 anos de idade. Acompanhamento hematológico rigoroso é essencial, até com armazenamento de células pré-aplásticas da medula óssea do próprio paciente para futuro transplante.

## ► Bibliografia

### Acrodermatite enteropática

Azevedo PMC, Gavazzoni-Reis MF, Avelleira JCR, Lerer C, Sousa AS, Azulay DR. Acrodermatitis enterophatica in a full-term breast-fed infant: case report and literature review 2008; *Inter J Dermatol* 2008;47:1056-7.

Bernardi CDV, Souza PRM, Biasi TB, Trez EG. Acrodermatite enteropática: diagnóstico em idade tardia: relato de caso. *An Bras Dermatol* 2002;77(4):453-7.

Winton GB. Skin diseases aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1-13.

## **Doença de Dowling-Degos ou anomalia pigmentada reticular das flexuras**

Azulay-Abulafia L. Doença de Dowling-Degos. Tese de Mestrado em Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1991.

Gontijo B, Pereira LB. O espectro doença de Kitamura-doença de Dowling-Degos. *An Bras Dermatol* 1993;69:89-92.

Wu YH, Lin YC. Generalized Dowling-Degos disease. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:327-34.

## **Síndrome de Fanconi**

Auerbach AD. Fanconi anemia. *Dermatol Clin* 1995;13(1):41-9.

Johansson E, Niemi KM, Siimes M, Pyrhönen S. Fanconi's anemia. Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity. *Arch Dermatol* 1982;118(4):249-52.

Mseddi S, Ben Aribia N, Horchani R *et al.* Nosologic discussion between Fanconi disease and congenital dyskeratosis: 1 case of congenital bone marrow aplasia. *Arch Pediatric* 2006; 13 (9):1239-43.



## Parte 19 ■ Fotodermatologia

- 73 ■ Princípios da Fotodermatologia, 882
- 74 ■ Fotodermatoses, 896
- 75 ■ Tratamento pelas Radiações, 906

## Princípios da Fotodermatologia

*Absalom L. Filgueira, Beatriz Reis, Eduardo Bornhausen-Demarch, Mônica Manela-Azulay, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

### ► Princípios das radiações

A luz solar é a principal fonte de radiação que envolve os seres humanos. Ela é constituída de radiações de comprimentos de ondas diversos que, por sua vez, são parte do chamado *espectro eletromagnético*. A radiação eletromagnética é uma forma de energia, como as energias mecânica, química, sonora, térmica etc. Dentre as radiações que compõem o espectro eletromagnético, são de especial interesse para a dermatologia a radiação ultravioleta (UV), a luz visível e a radiação infravermelha, tanto pelas doenças cutâneas causadas ou agravadas por elas quanto pelas diversas formas de tratamento que proporcionam. Para melhor compreensão dos conceitos apresentados neste capítulo, é preciso inicialmente analisar todo o espectro eletromagnético, entender a natureza das radiações e seus mecanismos de interação com a pele.

### ■ Espectro eletromagnético

A radiação eletromagnética é constituída por campos elétricos e magnéticos que se propagam de modo variável no espaço e no tempo, sendo bem caracterizada pela amplitude (tamanho) e pela frequência (ou, alternativamente, pelo comprimento de onda) da oscilação. A energia eletromagnética é emitida por qualquer corpo com temperatura acima de zero absoluto (0 Kelvin), sendo, na prática, o sol a maior fonte natural de emissão eletromagnética.

A radiação eletromagnética pode ser ordenada de maneira contínua em função de seu comprimento de onda ou de sua frequência, sendo esta disposição denominada “espectro

eletromagnético” (Figura 73.1), que se estende desde comprimentos de onda muito curtos (raios cósmicos) a grandes comprimentos de onda de baixa frequência (ondas de rádio). É importante mencionar que, quanto menor o comprimento de onda, maior é sua energia.

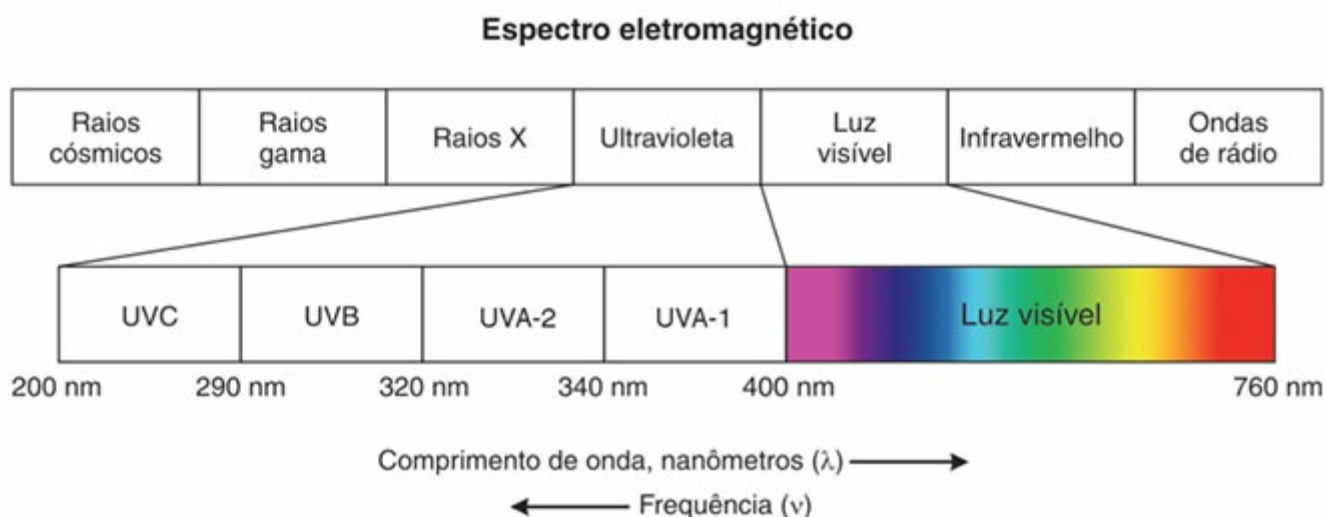


Figura 73.1 Espectro eletromagnético.

De maneira didática, o espectro eletromagnético pode ser dividido em três regiões distintas: a da radiação elétrica (inclui as ondas de rádio e micro-ondas, com grande comprimento de onda e baixa energia), a da radiação óptica (radiação infravermelha visível e ultravioleta) e outra na qual se localizam os raios X, raios gama e os raios cósmicos (com pequeno comprimento de onda e grande energia). A energia associada às ondas eletromagnéticas é conhecida pelo nome de energia fotônica, cuja unidade de medida é o *fóton* ou *quantum*. Os fótons não têm massa e, quando absorvidos, a energia incorpora-se à matéria absorvente, exercendo o seu efeito, que guarda relação com a frequência e o comprimento de onda.

As radiações com comprimento de onda inferior a 10 nm geralmente ionizam as moléculas que as absorvem (removem elétrons), enquanto as radiações com comprimento de onda superior a 10 nm têm a capacidade de excitar as moléculas que as absorvem. Em química molecular, a energia *fotônica* pode ser expressa em kcal/mol (quilocaloria por molécula). Sabe-se que a maioria das reações fotoquímicas requer energia da ordem de 40 a 120 kcal/mol, o que demonstra a importância do espectro UV na medicina cutânea. Assim, as radiações de alta frequência e energia são ditas *ionizantes* (incluem, além dos já mencionados raios X, raios gama e os raios cósmicos, também a radiação UVC), sendo as demais, de menor energia e frequência, ditas *não ionizantes* (geram apenas movimentos rotacionais e vibracionais nas moléculas). Estas radiações não ionizantes, quando interagem com a matéria viva, produzem efeitos biológicos diversos. O estudo da interação das radiações *não ionizantes* sobre a matéria viva pertence ao campo da *fotobiologia*, enquanto a *radiobiologia* cuida da atuação das radiações *ionizantes* sobre a matéria viva. A *fotomedicina* tem como objetivo incrementar o estudo da resposta normal ou anormal do homem às radiações não ionizantes, assim como cuidar das aplicações terapêuticas de tais radiações.

## ▪ Composição da radiação solar

Sendo a maior parte da radiação solar constituída de energia não ionizante, justifica-se o seu estudo no campo da fotobiologia. Essas radiações que atingem a Terra constituem o chamado *espectro fotobiológico* e são responsáveis pela melanogênese, pela fotopercepção visual, pela fotossíntese e por outras reações fotoquímicas de interesse biológico. Das radiações que compõem a luz solar, cerca de 39% correspondem à luz visível, 54% encontram-se na faixa do infravermelho, 7% na faixa da UV e uma fração desprezível é representada por raios X e ondas de rádio (hertzianas) (Figura 73.2).

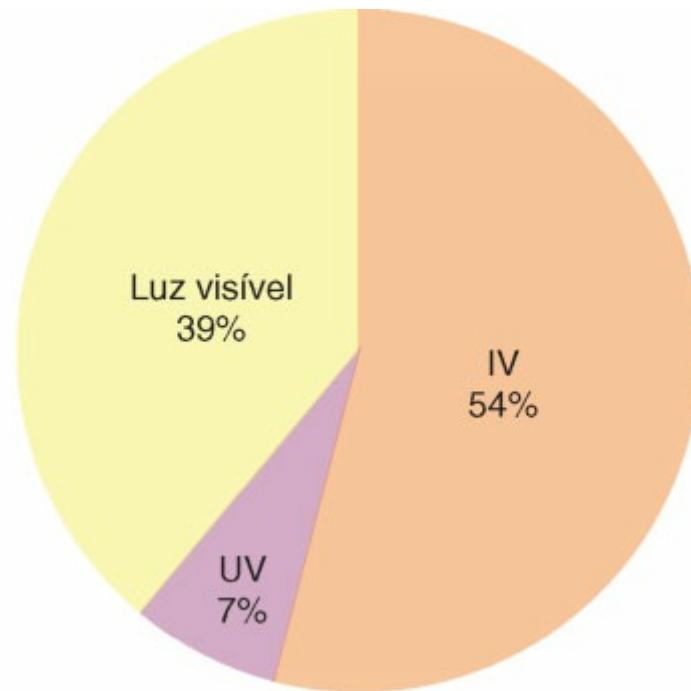


Figura 73.2 Composição da radiação solar.

## ***Radiação ultravioleta***

A radiação UV (10 a 400 nm) pode ser didaticamente dividida em UVA (320 a 400 nm), UVB (290 a 320 nm) e UVC (200 a 290 nm); o espectro UVA, por sua vez, é subdividido arbitrariamente em UVA-1 (340 a 400 nm) e UVA-2 (320 a 340 nm). A radiação com comprimento de onda inferior a 200 nm é bastante absorvida pelo ar e, conseqüentemente, as faixas UV que se aproximam da radiação ionizante apresentam pouca importância nesse contexto. Aproximadamente 95% da radiação UV que chega à superfície da Terra é formada por UVA e somente 5% por UVB.

## ***Radiação visível e infravermelha***

A radiação visível (400 a 760 nm) corresponde aos comprimentos de onda percebidos como cores pela retina, respondendo por cerca de 39% da composição da radiação solar, e a infravermelha (760 nm a 1  $\mu$ m), invisível e responsável pela produção de calor, corresponde a cerca de 54% do total da radiação emitida pelo sol que chega à superfície terrestre.

## ▪ Camada de ozônio e vida na Terra

O espectro eletromagnético solar impediu, durante milhões de anos, a existência da vida na superfície terrestre. Por esse motivo, a vida iniciou-se no fundo do mar, fora do alcance dessas radiações. No fundo do mar formaram-se algas unicelulares, que iniciaram a produção de  $O_2$ , enviado em quantidade cada vez maior à superfície terrestre. Os raios UV agiram sobre o  $O_2$ , transformando-o em  $O_3$  (ozônio). Lentamente, o  $O_3$  foi se acumulando na estratosfera, formando, assim, a camada de ozônio. Essa camada impediu a chegada de radiações UVC (a vida é incompatível com a presença de UVC), de quantidade expressiva de UVB e de quantidade pequena de UVA. Desse modo, a camada de ozônio possibilitou o surgimento da vida na superfície terrestre (Figura 73.3).

Apenas para relembrar: a atmosfera atual é composta

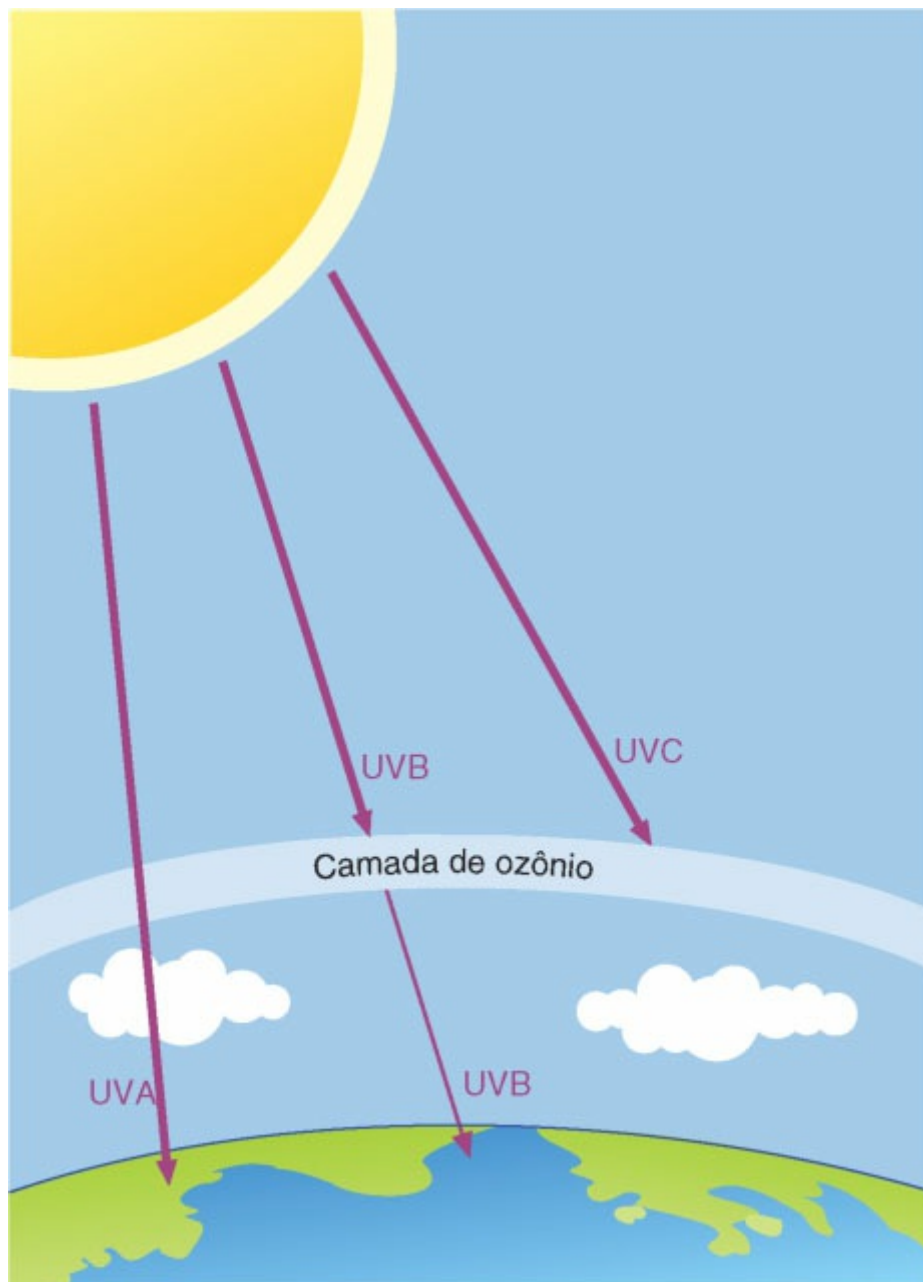


Figura 73.3 Penetração da radiação UV na superfície terrestre. A radiação UVC é filtrada na camada de ozônio, enquanto UVA e UVB chegam à superfície da Terra.

pela troposfera (15 km), estratosfera (50 km) e ionosfera (300 km). A camada de ozônio

encontra-se na estratosfera e está entre 15 e 35 km acima da superfície terrestre.

Entretanto, a indústria começou a produzir certas substâncias utilizadas em diversas condições pelo homem. Dentre elas, destaca-se o clorofluorcarbono (CFC) que, por ser não inflamável, não tóxico, relativamente inerte e altamente estável, tem sido utilizado pela indústria na fabricação de geladeiras (o gás), nos *sprays*, nos aparelhos de ar-condicionado, em plásticos e produtos de limpeza. O fato é que, anualmente, são levadas à atmosfera cerca de 500 mil toneladas de CFC. Essa substância vem destruindo parcialmente a camada de ozônio, formando-se, então, os chamados buracos da camada de ozônio, ou seja, diminuição da sua espessura em determinadas áreas sobre a Terra. Na Antártida, observa-se uma falha de aproximadamente 11,2 milhões de km<sup>2</sup>. O processo na Antártida é mais intenso, sobretudo na primavera, porque lá estão reunidas as condições ideais de luminosidade e temperatura para que ocorra esta reação físico-química. O CFC, ao alcançar a estratosfera, fica exposto aos raios UV, liberando o cloro. Este ataca e destrói o O<sub>3</sub>, o que constitui um problema gravíssimo, pois um átomo de cloro destrói 10 mil moléculas de O<sub>3</sub> e persiste na estratosfera por cerca de 70 anos.

É verdade que, além dessa depleção, ocorre uma renovação natural permanente de O<sub>3</sub>, mas que não consegue acompanhar a diminuição.

Há ainda outros produtos químicos com capacidade menor manipulados pelo homem para determinados fins industriais, e que também colaboram no processo de destruição da camada de O<sub>3</sub>. Podem ser citados o metilclorofórmio, os halogênios (que contêm bromo), o óxido nitroso (originário da combustão de motores de avião), o CO<sub>2</sub> (originário de combustível fóssil) e os fertilizantes.

A maior ou menor chegada dos raios UV à superfície terrestre depende dos seguintes fatores:

- horário: ao meio-dia, a radiação solar está na menor distância da Terra
- latitude: a radiação é gradativamente maior a partir dos polos para o Equador (neste ponto a camada de ozônio é menos espessa)
- estação: a radiação é maior no verão (o ângulo de incidência é perto dos 90°)
- altitude: a radiação é mais intensa em grandes altitudes porque há menos atmosfera para absorvê-la
- poluição atmosférica: as nuvens diminuem a radiação entre 10 e 80%.

A quantidade de UVA que atinge a superfície terrestre é praticamente constante durante o dia, uma vez que o UVA é pouco filtrado pela camada de ozônio, ao passo que a quantidade de radiação UVB é maior no período entre 10 e 16 h, com pico ao meio-dia, em função do posicionamento da Terra em relação ao sol, pois a camada de ozônio absorve grande quantidade de UVB. Vale ressaltar o fato de a radiação UVA ter uma intensidade 20 vezes maior que a radiação UVB ao chegar à Terra e ser capaz de atravessar vidros comuns, diferentemente do UVB (Figura 73.4).

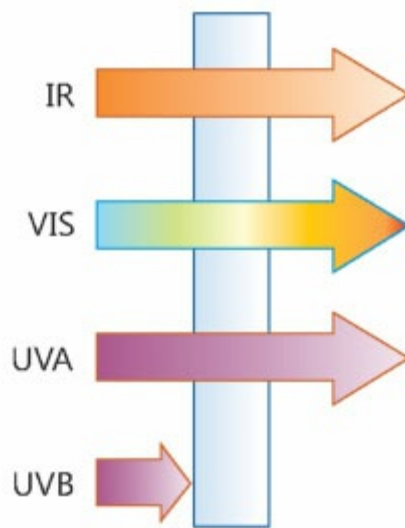


Figura 73.4 Penetração das radiações em vidros comuns.

## ► Interação das radiações com a pele

As radiações, ao atingirem a pele, são parcialmente refletidas, refratadas e, em parte, absorvidas. É importante ressaltar que apenas a radiação absorvida dá início à reação fotoquímica inaugural da resposta biológica (lei de Grotthus e Draper).

A pele é constituída de moléculas orgânicas (lipídios, glicídios, proteínas e ácidos nucleicos) e água, trazendo em solução íons inorgânicos. Uma das características das moléculas orgânicas é o chamado espectro de absorção, que guarda relação com a estrutura eletrônica delas. A maioria dessas moléculas tem o seu espectro de absorção máximo na faixa do UV; como exemplos podem ser citados o triptofano e a tirosina, que absorvem 280 nm; os esteroides, que absorvem acima de 300 nm. Assim, essas radiações de diferentes comprimentos de onda, interagindo sobre diferentes moléculas orgânicas que se encontram na epiderme e derme, determinam reações fotoquímicas cujo efeito final está relacionado com a importância do papel biológico da molécula envolvida. A molécula que absorve o fóton é denominada cromóforo. Quando o cromóforo absorve o fóton, a molécula deixa o estado de repouso e torna-se excitada e, portanto, capaz de reagir com moléculas do meio biológico, levando à formação de fotoprodutos (oxidação de fosfolipídios de membrana), ou, ainda, a modificações bioquímicas (síntese de prostaglandinas), ou mesmo a alterações celulares (apoptose) e, finalmente, a alterações teciduais identificáveis do ponto de vista clínico (eritema, bolha, pigmentação). Deve-se assinalar que o DNA é o principal cromóforo da pele, relacionando-se não apenas com as modificações da resposta imunológica da pele como também com a indução de mutações celulares e o desenvolvimento de malignidades como consequência da interação da radiação UV com a pele.

### ▪ Efeitos da radiação ultravioleta sobre a pele

A luz UV atinge diferentes camadas da pele dependendo do comprimento de onda, e assim,

interage com diferentes células localizadas em profundidades distintas. A radiação UV de comprimento de onda curto (UVB) é absorvida predominantemente na epiderme, afetando os queratinócitos. A radiação de comprimento de onda longo (UVA) penetra profundamente e interage tanto com queratinócitos da epiderme quanto com fibroblastos dérmicos (Figura 73.5). Em linhas gerais, a luz UVA atua principalmente gerando radicais livres que irão, posteriormente, ser responsáveis pela peroxidação lipídica e ativação dos fatores de transcrição. Já a radiação UVB, embora possa também gerar radicais livres, tem como principal mecanismo de ação a interação direta com o DNA, causando diversas alterações.

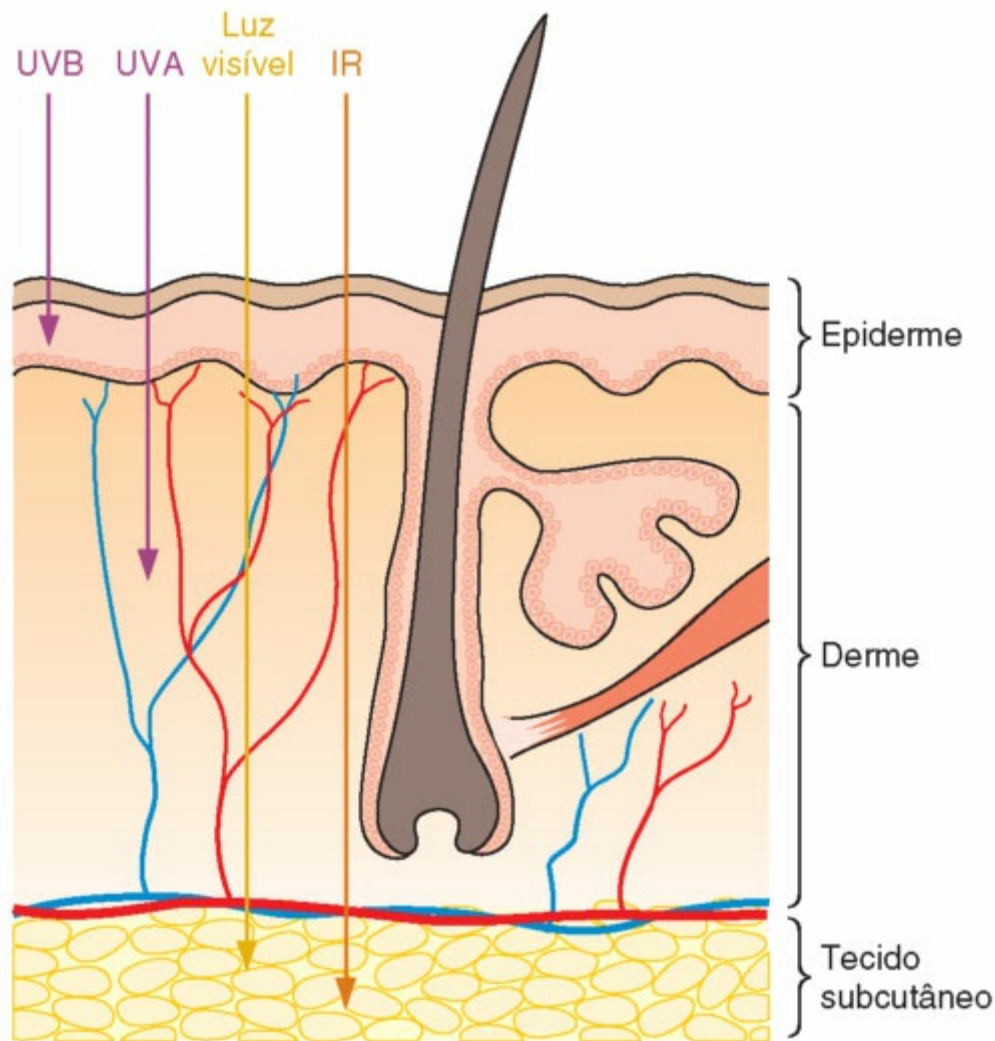


Figura 73.5 Penetração dos diferentes tipos de radiação na pele.

Em termos práticos, os efeitos perceptíveis da radiação UV podem ser divididos em *precoces* (eritema, queimadura, bronzeamento, espessamento da epiderme, imunossupressão) e *tardios* (fotoenvelhecimento, fotocarcinogênese).

## **Efeitos precoces da radiação ultravioleta**

### **Eritema**

A reação eritematosa à radiação UV é um processo inflamatório, e depende do comprimento de onda em questão, sendo maior quanto menor for o comprimento de onda; assim, a radiação UVB é a mais eficaz na indução de eritema, e a radiação UVA é 1.000 vezes menos potente na indução de



eritema, sendo responsável por cerca de 15% do eritema induzido pelo sol. O eritema ocorre de 4 a 8 h após a exposição solar, e é resultante de um processo de oxidação das proteínas aromáticas pericapilares; essa alteração molecular leva à liberação de substâncias mediadoras da vasodilatação, dentre as quais sobressaem as prostaglandinas. Acrescente-se, ainda, que os fótons absorvidos degranulam os mastócitos, liberando histamina, com as suas já conhecidas consequências. Por outro lado, a lesão dos leucócitos, dos lisossomos e dos queratinócitos libera substâncias eritrogênicas. O pico do eritema ocorre entre 6 e 24 h, desaparecendo gradativamente ao longo de 1 dia ou pouco mais, dependendo do fototipo. Esse eritema pode ser retardado ou diminuído pelo uso, em tempo, de inibidores das prostaglandinas, como o ácido acetilsalicílico e a indometacina. A avaliação do eritema se faz pela determinação, experimentalmente, da dose eritematosa mínima (DEM), ou seja, a menor quantidade de radiação necessária para produzir discreto, porém nítido eritema 24 h após a exposição. Em geral, a DEM é determinada exclusivamente pelos UVB.

## **Queimadura**

Não difere das queimaduras em geral; na queimadura solar de primeiro grau, observam-se apenas eritema e edema das áreas irradiadas, com desconforto relativo; na queimadura de segundo grau, como o edema é muito intenso, há formação de bolhas que, ao se romperem, eliminam grandes quantidades de eletrólitos e proteínas (Figura 73.6). Dependendo da extensão e/ou intensidade do processo, ocorre sintomatologia geral: náuseas, febre, calafrios, taquicardia, delírio, prostração e, até mesmo, choque. Acrescente-se, ainda, que nos climas quentes a superexposição solar leva à hiperidrose, com grandes perdas de água e eletrólitos, e graves repercussões para o equilíbrio térmico e hidreletrolítico. O tratamento dos casos leves é feito por emulsões, uso de pasta d'água e administração de corticoides locais; os casos graves necessitam de terapêutica sistêmica com corticoide, sobretudo triancinolona (intramuscular), e cuidados especiais (reidratação, reposição de eletrólitos etc.), sendo muitas vezes necessária a internação em CTI (Capítulo 4).



Figura 73.6 Queimadura solar de segundo grau em paciente fazendo tratamento para vitiligo com trisoraleno tópico (PUVA-sol).

Até certo ponto, após exposição solar exagerada, sobretudo em pessoas de pele fototipos I a III, impõe-se, nas primeiras horas, bloquear o efeito das prostaglandinas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou indometacina.

A ocorrência de queimaduras em pacientes que fazem tratamento com o método PUVA-sol é frequente (Capítulo 75, item *PUVAterapia*).

### **Pigmentação**

Há dois tipos de pigmentação melânica da pele: a cor intrínseca da pele, geneticamente determinada e imutável; e a facultativa, decorrente da ação dos raios solares e dos hormônios, que é mutável. Esta, quando estimulada pelos raios solares ou UV artificialmente produzidos, é conhecida com o nome de *bronzeamento*.

Chama-se *unidade melanina-epiderme* o conjunto constituído funcionalmente por um melanócito e cerca de 36 queratinócitos; é do funcionamento dessas unidades que dependem a cor genética da pele e a cor facultativa (bronzeamento). Os melanócitos fabricam grânulos – os melanossomos –, que sofrem a melanização por meio da tirosinase, que, pela oxidação da tirosina, leva à formação da melanina; os melanócitos injetam, por meio de seus dendritos, os melanossomos no interior dos queratinócitos que os incorporam. Com a maturação dos queratinócitos, os melanossomos são eliminados.

O bronzeamento é induzido tanto pela radiação UVA quanto pela UVB, e pode ser classificado em duas categorias:

- bronzeamento imediato (BI): conhecido pelo nome fenômeno de Meirowsky, ocorre poucos minutos após a exposição solar e persiste até 24 h
- bronzeamento tardio (BT): se inicia de 2 a 3 dias após a irradiação e dura, em média, semanas a meses.

O BI decorre de melanização, isto é, da foto-oxidação da melanina previamente existente, enquanto o BT deriva da melanogênese e transferência da melanina aos queratinócitos. A radiação UVA provoca o BI, que por seu caráter efêmero, não oferece proteção contra os efeitos da radiação UVB. Doses subsequentes de luz UVA promovem BT e pigmentação persistente. Já a radiação UVB em dose eritrogênica produz BT, visível após cerca de 72 h e capaz de fornecer proteção contra doses subsequentes de radiação UVB. Assim, tanto a radiação UVA quanto a UVB podem causar bronzeamento, mas a UVA é menos eficaz (sendo a UVA curta um pouco mais eficaz). Convém lembrar que os raios infravermelhos e os raios visíveis (luz) também produzem BT, mas em escala muito menor. Para mais informações sobre os mecanismos de proteção contra luz e irradiação UVA, UVB e UVC, veja o Quadro 73.1.

Quadro 73.1		Proteção contra luz e irradiação.	
	UVA	UVB + UVC	
Eritema	+	+++	
Modo de pigmentação	Escurecimento dos pós-pigmentos existentes	Formação de novos pigmentos	
Início da pigmentação	Imediato (após horas)	Latência (2 a 3 dias)	
Duração da pigmentação	Mais curta (pigmentação direta)	Mais prolongada (pigmentação indireta)	

Do ponto de vista prático, é interessante saber que:

- antes das 9 e depois das 15 h, o eritema solar é mínimo e o bronzeamento é máximo (sobretudo BI, mas também BT), pois a quantidade de UVB que chega à Terra é pequena, e a de UVA é grande
- ao meio-dia, a quantidade de UVB é máxima, por isso o eritema é intenso, bem como o BT, embora se saiba que, nesse momento, o UVB represente 1/100 em relação ao UVA
- além da quantidade de radiação que chega à Terra, deve-se considerar o acréscimo decorrente da reflexão na neve, na areia e no mar; essa reflexão é bem maior com o UVA do que com o UVB.

Em decorrência dos diferentes padrões de resposta à radiação determinados geneticamente, criou-se uma classificação dos vários fototipos de pele (classificação de Fitzpatrick), que até certo ponto é arbitrária, porém de grande valor prático (Quadro 73.2).

Quadro 73.2		Classificação de Fitzpatrick dos fototipos de pele.	
-------------	--	---	--

Fototipos	Cor da pele	Cor do cabelo	Cor da íris	Sensibilidade à luz solar
Fototipo I	Muito clara	Ruivo	Azul	Queima fácil, nunca pigmenta
Fototipo II	Clara	Louro	Azul/verde	Queima fácil, pigmenta pouco
Fototipo III	Morena clara	Castanho-claro	Castanho-clara	Queima e pigmenta com moderação
Fototipo IV	Morena	Castanho-escuro	Castanho-escuro	Queima pouco, pigmenta
Fototipo V	Parda	Castanho-escuro/negro	Castanho-escuro/negra	Difícilmente queima, pigmenta
Fototipo VI	Negra	Negro	Negra	Nunca queima, pigmenta intensamente

## Imunossupressão

A imunossupressão local resulta, principalmente, da inibição funcional de células de Langerhans (principal célula apresentadora de antígenos da pele). A imunossupressão sistêmica é causada, em grande parte, pela liberação induzida por UV de mediadores imunossupressores pelos queratinócitos. Várias citocinas parecem estar envolvidas na imunossupressão sistêmica, incluindo IL-10, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ . Entre estas, a IL-10 parece ser a mais importante, já que a imunossupressão é notavelmente reduzida na presença anticorpos anti-IL-10.

## Espessamento da epiderme

Em consequência das radiações solares, a pele reage tornando-se mais espessa. Nos dois primeiros dias, o espessamento é decorrente de edema inter e intracelular; a partir do terceiro dia, há uma verdadeira hiperplasia de todas as camadas epidérmicas, com exceção da camada basal. Por outro lado, observa-se, ainda, o aumento do número de mitoses. A cada nova exposição às radiações, há maior espessamento da epiderme. O retorno à normalidade pode ocorrer depois de alguns meses.

## Efeitos tardios da radiação ultravioleta

### Fotocarcinogênese

Dentre os efeitos tardios da exposição à radiação UV, a fotocarcinogênese é o mais importante. Sabe-se, há muito, da relação entre exposição solar e o aumento da incidência de câncer cutâneo (certamente para o carcinoma espinocelular e provavelmente para o carcinoma basocelular). Até recentemente, apenas se considerava o papel da radiação UVB nesse processo; no entanto, evidências mais recentes apontam para a participação da radiação UVA, tanto por seu papel depressor da imunidade local quanto pela geração de espécies reativas de oxigênio.

É bem conhecido o fato de que a radiação UVB pode danificar proteínas ou membranas celulares e gerar estresse oxidativo; no entanto, seus principais efeitos deletérios são mediados pela absorção direta de fótons pela molécula de DNA. Experimentos demonstraram que a luz UVB gera danos ao DNA principalmente pela formação de fotoprodutos diméricos entre as bases de pirimidina adjacentes na mesma cadeia. A dimerização das pirimidinas gera distorção da estrutura do DNA, e o reparo incorreto dessas lesões conduz não só a mutações, como também ao bloqueio da replicação do DNA e da divisão celular, e à interrupção da transcrição do DNA necessária

para a síntese de RNA mensageiro, etapa fundamental para a síntese proteica e para a sobrevivência celular.

Embora a formação de dímeros de pirimidina também ocorra pela ação da radiação UVA, são necessárias de 3 a 6 ordens de magnitude a mais de energia do que a requerida pela radiação UVB. Na verdade, os efeitos da radiação UVA decorrem principalmente da atuação de mecanismos indiretos, nos quais espécies reativas de oxigênio (ROS – superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila) são geradas por fotoativação de compostos endógenos (p. ex., porfirinas, riboflavina, quinonas). As ROS, por sua vez, induzem danos diversos, incluindo quebras de DNA e modificações oxidativas das bases nucleicas.

A fotossensibilização do DNA por produtos químicos pode aumentar o risco de fotocarcinogênese; o psoraleno associado ao UVA (PUVA), por exemplo, ou o uso de antibióticos como as tetraciclina ou as fluoroquinolonas.

A ideia mais intuitiva que vem à mente quando se discute o dano ao DNA é o processo de mutagênese e, como consequência, o risco relacionado com o aumento da carcinogênese. Na verdade, o papel das mutações em locais onde houve dimerização das bases de pirimidina está bem estabelecido no caso do gene supressor de tumor p53, em particular no câncer de pele não melanoma. No entanto, é também importante considerar que as lesões do DNA podem constituir eventos primários que provocam uma grande variedade de respostas moleculares: liberação de citocinas, ativação de genes envolvidos na resposta inflamatória, apoptose e pigmentação.

## Fotoenvelhecimento

Este tema será discutido em um tópico à parte, mais adiante neste capítulo.

### ▪ Efeitos da luz visível e da radiação infravermelha sobre a pele

Recentemente, muito se tem falado sobre os efeitos biológicos da luz visível e da radiação infravermelha sobre a pele. Como visto na Figura 73.1, a luz visível corresponde a comprimentos de onda entre 400 e 760 nm, com diferentes cores. A participação da luz visível na produção de pigmentação cutânea, exacerbação de fotodermatoses e no estresse oxidativo formador de radicais livres com potencial de danificar o DNA das células é cada vez mais bem estabelecida. Estima-se que a radiação UVA seja responsável por cerca de 65% dos radicais livres gerados na camada córnea, enquanto a luz visível seja responsável pelo resto. Dentro do espectro visível, a luz azul (400 a 450 nm) é a que apresenta maior ação fotobiológica.

A radiação infravermelha abrange comprimentos de onda entre 760 nm e 1  $\mu\text{m}$ , sendo tradicionalmente dividida em curta, média e longa, mas pode ser arbitrariamente dividida em infravermelha A (IRA, 760 a 1.440 nm), IRB (1.440 a 3.000 nm) e IRC (3.000 nm a 1  $\mu\text{m}$ ), de acordo com a interação entre as diferentes camadas da pele. A IRA passa pela epiderme, derme e chega até o tecido subcutâneo ainda mais profundamente que o UVA, promovendo discreto

aumento da temperatura epidérmica, enquanto a IRC é completamente absorvido na epiderme e provoca aumento considerável da temperatura da pele. A exposição crônica à radiação infravermelha, sobretudo à custa da IRA, contribui para o fotoenvelhecimento ao promover a ativação direta de metaloproteinase-1 (MMP-1) em nível molecular, uma das enzimas responsáveis pela degradação do colágeno, e ao inibir a síntese do colágeno propriamente dito, além de ser potencialmente carcinogênica.

## ► Fotoproteção

O conceito correto de fotoproteção vai muito além do uso regular de protetor solar. Abrange as várias maneiras de se proteger o corpo contra os efeitos nocivos da exposição excessiva à radiação UV, como queimadura solar, fotoenvelhecimento, fotoimunossupressão e fotocarcinogênese.

A fotoproteção ideal é obtida não apenas com o uso do protetor solar, mas também, principalmente, pelo uso de roupas adequadas e com capacidade de proteção contra a radiação UV, chapéus com abas largas e óculos de sol com proteção UV; pela busca de abrigo na sombra e por medidas comportamentais, evitando o excesso de exposição solar no dia a dia.

## ■ Protetores solares

Historicamente, o uso de protetor solar tópico remonta aos antigos egípcios, que tentaram utilizar o azeite de oliva como forma de fotoproteção. O uso moderno de protetor solar é creditado a Veiel, que, em 1887, descreveu o uso do tanino como medida de fotoproteção. Comercialmente, o primeiro protetor solar surgiu apenas em 1928, porém somente a partir da Segunda Guerra Mundial os protetores solares começaram a ter seu uso difundido, com posterior desenvolvimento de protetores UVA no final dos anos 1970, tornando possível a fotoproteção de largo espectro com a combinação de protetores UVA e UVB.

Os protetores solares são considerados fundamentais para a fotoproteção. Consistem em formulações tópicas preparadas em diferentes veículos (creme, gel, loção, *spray*) com adição de agentes orgânicos ou inorgânicos capazes de interagir com a radiação incidente, neutralizando-a de diferentes modos (reflexão, dispersão ou absorção) e, assim, conferir proteção à pele.

Nas últimas décadas, observou-se um grande avanço no desenvolvimento da tecnologia da proteção solar. A demanda por produtos mais eficazes na proteção contra a radiação UV aumenta a cada dia, seja pela compreensão dos mecanismos pelos quais o raio UV afeta a pele, seja pelo número cada vez maior de consumidores conscientes e exigentes quanto à cosmética. Isso proporcionou o desenvolvimento de novos ativos e veículos cosméticos mais eficientes com o intuito de aumentar a proteção solar, sem ser necessário, obrigatoriamente, aumentar a concentração dos ativos, evitando reações adversas.

Assim, o protetor solar ideal deve proteger completamente contra as radiações UVA, UVB,

infravermelha e luz visível, sendo, ao mesmo tempo, cosmeticamente aceitável e de uso agradável, sem manchar tecidos. Deve ser fotoestável, mantendo suas propriedades quando exposto à luz solar. Deve ter boa substantividade, isto é, ter a capacidade de aderir à pele e nela permanecer, resistindo ao suor, ao atrito ou à imersão na água. Para não causar efeitos adversos, deve ser não irritante, não sensibilizante e atóxico. Sob o aspecto financeiro, ser de baixo custo, acessível a todos.

A classificação atual dos protetores divide-os em agentes inorgânicos (físicos) e orgânicos (químicos), que diferem entre si pelo mecanismo de ação utilizado para atenuar a radiação incidente (Figura 73.7).

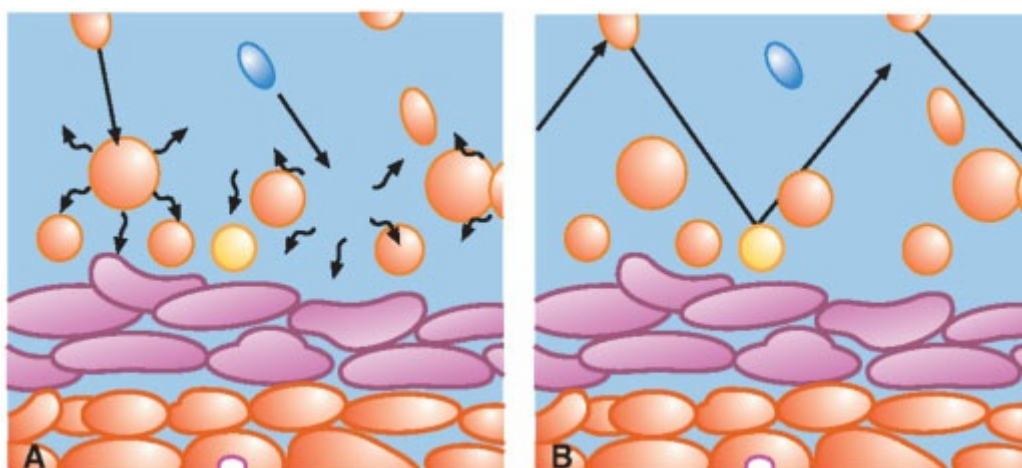


Figura 73.7 Mecanismos de ação dos protetores solares. A. Absorção da radiação em filtros orgânicos. B. Reflexão e dispersão da radiação em filtros inorgânicos.

## **Protetores inorgânicos**

Os agentes inorgânicos são partículas minerais fotoestabilizadas que protegem a pele primariamente pela reflexão e dispersão de fótons, criando uma barreira física na pele (por isso, também são chamados *bloqueadores solares*). Em geral, os protetores inorgânicos apresentam maior espectro de ação, atuando tanto sobre a radiação UVA e UVB quanto sobre a luz visível. Os mais amplamente utilizados são o dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) e o óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ). O  $\text{ZnO}$  oferece melhor proteção UVA, e o  $\text{TiO}_2$  fornece proteção UVB superior, apresentando um tom mais branco em decorrência de seu maior índice de refração. Todavia, por serem moléculas originalmente grandes (200 a 500 nm), apresentam aspecto esbranquiçado, opaco, que aumenta conforme a concentração do agente. Esse efeito inconveniente, porém, pode ser atenuado por meio da diminuição do tamanho das partículas.

Com o emprego da nanotecnologia, são geradas apresentações com aspecto quase transparente quando aplicadas sobre a pele. A nanotecnologia envolve a concepção, produção e aplicação de materiais na faixa de tamanho de 1 a 100 nm. Desde o final da década de 1990, formulações nanométricas de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$  passaram a ser integradas em protetores solares vendidos comercialmente em larga escala.

O uso da nanotecnologia proporciona formulações de fotoprotetores com altos índices de fator de proteção solar (FPS), alta proteção UVA e boa fotoestabilidade em produtos com excelente cosmética. As nanopartículas de protetores inorgânicos diminuem a dispersão da luz visível, mantendo a capacidade de absorção da radiação UV e gerando produtos cosmeticamente mais aceitáveis. Por outro lado, a micronização das partículas minerais gera tendência à agregação do material, reduzindo sua eficácia. Para evitar esse efeito, as partículas são revestidas com dimeticona ou sílica, o que também reduz a formação de radicais livres, aumentando a fotoestabilidade e tornando possível que a formulação mantenha a capacidade de fotoproteção após longos períodos de exposição à radiação. Além disso, o advento da nanotecnologia possibilitou que os protetores inorgânicos, tradicionalmente com difícil dispersão em veículos não oleosos, passassem a apresentar melhor solubilidade em emulsões à base de água, viabilizando sua adição a veículos não oleosos.

Outra característica interessante dos protetores inorgânicos é o fato de serem quimicamente inertes e, por conseguinte, não provocarem sensibilização alérgica, sendo os mais indicados para crianças ou pacientes com peles sensíveis e com história de alergia, que tendem a tolerar melhor essas substâncias em detrimento dos protetores orgânicos. Além disso, protetores opacos oferecerem melhor proteção contra doenças fotossensíveis desencadeadas pela luz visível.

### **Segurança das formulações contendo nanopartículas**

O uso de partículas com tamanho tão diminuto vem gerando preocupação crescente acerca das implicações de segurança, em virtude da possível penetração percutânea e toxicidade local e sistêmica das nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$ . Até o momento, estudos demonstram que, na pele íntegra, o estrato córneo continua sendo uma barreira eficaz contra a penetração de agentes externos, inclusive nanopartículas de protetores inorgânicos, sem efeitos adversos à saúde humana identificáveis até o momento.

### **Protetores orgânicos**

Os agentes orgânicos, por sua vez, são moléculas que absorvem fótons da radiação UV e, por reação fotoquímica, dissipam a energia UV incidente na forma de energia térmica, promovendo, assim, a fotoproteção. Desse modo, os protetores orgânicos correspondem, na verdade, aos filtros solares, embora o termo seja indistintamente utilizado para se referir também aos protetores inorgânicos.

Inúmeros ativos compõem a lista de agentes orgânicos, com diferentes espectros de ação: UVA, UVB ou ambos. São exemplos os derivados do ácido para-aminobenzoico (PABA, já em desuso), os cinamatos, as benzofenonas, os derivados da cânfora, os salicilatos e outros. Nas formulações comercialmente disponíveis muitos agentes estão associados, sejam orgânicos ou inorgânicos, com o intuito de proporcionar maior efeito fotoprotetor, cosmética aceitável e baixo índice de efeitos adversos. Dentre os compostos mais empregados, merece destaque a avobenzona (butil-



metoxidibenzoilmetano), por ser o único filtro orgânico a oferecer ótima proteção na faixa do UVA-1. No entanto, é uma molécula extremamente instável (1 h de exposição ao sol diminui suas propriedades fotoprotetoras em cerca de 50 a 60%), sendo necessária a adição de um agente estabilizador (geralmente outro filtro orgânico, como o octocrileno) à formulação. É importante, ainda, mencionar que dentre os protetores orgânicos utilizados atualmente, os derivados do PABA e as oxibenzonas são os principais fotoalérgenos de contato. No Quadro 73.3, constam os principais ativos utilizados na formulação dos fotoprotetores.

**Quadro 73.3**

Principais ativos dos fotoprotetores.

Nome do ativo UV	Espectro de ação	Comentários
<b>Protetores inorgânicos</b>		
Dióxido de titânio	UVB, UVA	Fotoestável; não absorvido sistemicamente; não há relatos de sensibilização
Óxido de zinco	UVB, UVA	Fotoestável; não absorvido sistemicamente; não há relatos de sensibilização
<b>Protetores orgânicos</b>		
<i>Aminobenzoatos</i>		
Ácido para-aminobenzoico (PABA)	UVB	Um dos primeiros ativos comercialmente disponíveis; diversos casos de dermatite de contato e fotoalérgica relatados; fora do mercado
<i>Cinamatos</i>		
Octil-metoxi-cinamato (OMC)	UVB	Protetor UVB mais utilizado nos EUA atualmente
<i>Salicilatos</i>		
Salicilato de homomentilo	UVB	Utilizado em associação a outros ativos para minimizar a fotodegradação
<b>Benzofenonas</b>		
Oxibenzona (benzofenona-3)	UVB, UVA-2	Fotoinstável; benzofenona mais utilizada nos EUA atualmente
<i>Antranilatos</i>		
Antranilato de metila	UVA-2	Atualmente considerado fraco; pouco utilizado
<i>Derivados do dibenzoilmetano</i>		
Avobenzona (butilmetoxidibenzoilmetano)	UVA-1	Único com forte absorção de UVA-1, porém fotoinstável
Ácido dicanforsulfônico (Mexoryl SX®)	UVA	Hidrossolúvel, fotoestável
Benzotriazolil tetrametilbutilfenol (Tinosorb M®)	UVB, UVA	Fotoestável

## ***Fotoproteção contra luz visível e radiação infravermelha***

Até o momento, somente agentes inorgânicos não micronizados são capazes de proteger efetivamente contra a luz visível. Para atenuar o problema do efeito esbranquiçado dessas partículas grandes, a indústria vem utilizando aditivos pigmentares como o óxido de ferro, produzindo um tom de base colorida no produto final, portanto mais opaco, mantendo a

capacidade de filtrar a radiação visível. Deve-se ressaltar, porém, que ainda não foi estabelecido um método definitivo para quantificar o efeito fotoprotetor nesse espectro da radiação.

Assim como o UVA e a luz visível, a radiação infravermelha é capaz de gerar radicais livres. Geralmente, os protetores inorgânicos oferecem alguma proteção contra a radiação infravermelha, porém, até o momento nenhum protetor disponível apresenta capacidade total de proteger a pele contra esse espectro da radiação solar.

## **Quantificação da fotoproteção**

Embora o FPS seja um padrão mundialmente aceito, índice adotado desde 1978 pela Food and Drug Administration (FDA), dos EUA, ele mede, na prática, apenas a proteção contra a radiação UVB. O FPS é obtido pela razão entre a DEM na pele protegida por um protetor solar e a DEM na mesma pele quando desprotegida, e independe do fototipo do indivíduo em que foi testado.

Em termos práticos, o FPS representa o número de vezes em que a substância intensifica a proteção natural do indivíduo em relação à radiação UVB. Por exemplo, um indivíduo que normalmente ficaria discretamente eritematoso após uma exposição ao sol durante 30 min, sem fotoprotetor, ao usar um protetor solar com um FPS 10, só apresentará eritema após 300 min de exposição ao sol. Isto é, o protetor aumentou em 10 vezes a sua proteção natural. No entanto, como o critério analisado é o eritema, não se pode utilizá-lo para aferir a proteção contra radiação UVA, que produz pouco eritema.

Até o momento, não há consenso sobre qual o melhor método para aferição da capacidade de proteção contra UVA. Muitos países utilizam como padrão o grau de pigmentação cutânea persistente (PPD), realizado por meio de testes *in vivo* e *in vitro*. No Japão, por exemplo, avalia-se este índice observando-se a pigmentação persistente induzida na pele protegida com protetor solar em comparação com a pele não protegida, após 2 a 24 h da exposição à radiação UVA. A razão entre esses índices produz o fator de proteção UVA (FPUVA). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabelece que o nível mínimo de FPUVA deve corresponder a, no mínimo, um terço do FPS. Em 2011, nos EUA, o método PPD foi desconsiderado pela FDA em detrimento do uso exclusivo do comprimento de onda crítico (CW – *critical wavelength*) para determinar a capacidade de proteção UVA, por considerarem o PPD um método dispendioso, demorado e cujos resultados dos testes podem não ser reproduzíveis de maneira igual entre os diferentes laboratórios de análises. Além disso, havia a necessidade de expor seres humanos aos riscos da radiação. Em contrapartida, o CW é determinado exclusivamente por testes *in vitro*, é simples, de baixo custo e fácil de reproduzir. No CW afere-se o comprimento de onda abaixo do qual reside 90% da área total de absorvância UV. É, portanto, a medida da amplitude de absorvância da radiação UV. A FDA determinou que apenas produtos com  $CW \geq 370$  nm podem ser rotulados como de amplo espectro. É fundamental que o método CW seja aplicado em conjunto com FPS a fim de evitar discrepância nos índices de proteção UVA/UVB. Vale lembrar que na Europa, assim como no Brasil, as agências reguladoras ainda recomendam

índices CW  $\geq$  370 e FPUVA de pelo menos um terço do FPS como métodos necessários para determinar se o protetor tem capacidade de proteção UVA e se é também de largo espectro.

Além disso, a partir de 2011 a FDA permitiu, pela primeira vez, que produtos compostos por protetores com amplo espectro de ação e alto fator de proteção solar tragam no rótulo a informação de que “se usados conforme indicado e em conjunto com outras medidas de fotoproteção, diminuem o risco de câncer de pele e envelhecimento cutâneo precoce causados pelo sol”.

Em relação à capacidade de resistência à água, os protetores solares com essa finalidade são classificados em “resistente à água” (capaz de manter o FPS no local da aplicação após duas imersões de 20 min) ou “muito resistente à água” (capaz de manter o FPS no local da aplicação após quatro imersões de 20 min). A simplificação ajuda os consumidores a entenderem claramente o potencial do produto.

## ***Orientação quanto ao uso correto do protetor solar***

Para muitos indivíduos, a aplicação de protetor solar é a única forma de proteção, e suficiente *per se*. Pelo uso inadequado (pequena quantidade ou reaplicação infrequente), muitos não obtêm um grau adequado de fotoproteção, mas por acharem que estão protegidos, acabam ficando mais tempo expostos ao sol e, como resultado, expõem-se mais à radiação UV. Assim, é fundamental a orientação correta de cada paciente sobre como utilizá-lo, recomendando-se sua aplicação, pelo menos, 20 min antes da exposição solar, e reaplicação a cada 2 h. Os pacientes ainda devem ser lembrados de que a radiação UV não é afetada por frio, calor ou vento e que os raios refletidos na superfície terrestre variam conforme o local: 5% na água, 25% na areia e 85% na neve.

A quantidade de protetor solar aplicada é outro fator importantíssimo para a efetiva fotoproteção. Para que o fator de proteção indicado no rótulo seja alcançado, a quantidade de fotoprotetor empregada deve ser de 2 mg/cm<sup>2</sup>, diminuindo consideravelmente o FPS do rótulo. Diante disso, a FDA estabeleceu, em 2011, que o índice mínimo de FPS seja 15, enquanto a American Academy of Dermatology (AAD), nos EUA, recomenda um FPS mínimo de 30. Considerando que a relação entre dose e efeito não é linear (Figura 73.8), o que implica pouco aumento relativo da eficácia dos fotoprotetores com FPS acima de 30, o uso de FPS mais elevados pode servir como medida compensatória para a quantidade bem menor que o ideal, normalmente aplicada pelos usuários. Estudos demonstram que, ao aplicar um fotoprotetor de largo espectro com alto FPS em quantidade menor que a preconizada, fato comum no dia a dia do consumidor, consegue-se obter um nível de proteção que atenda aos níveis mínimos recomendados para prevenção do câncer de pele e do fotoenvelhecimento.

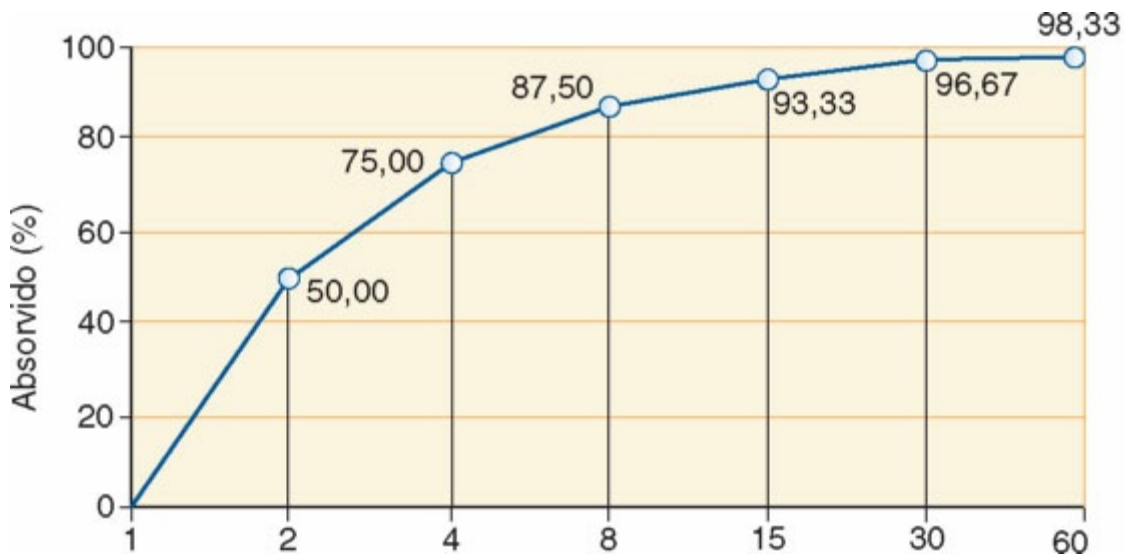


Figura 73.8 Relação entre o percentual de radiação UVB absorvida e o fator de proteção solar (FPS). Fonte: Schalka S, Reis VM. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. An Bras Dermatol. 2011 Mai-Jun; 86(3):507-15.

É importante também orientar os pacientes a não terem a percepção equivocada de que o uso dos protetores represente um “passaporte” para a exposição solar. Além disso, devem ser advertidos de que, se não evitarem o excesso de sol e se não colocarem em prática as medidas complementares de fotoproteção, estarão desperdiçando o seu dinheiro em produtos cosméticos e procedimentos. Em relação às medidas comportamentais, deve-se, além de buscar abrigo à sombra quando em áreas de lazer como a praia, observar uma regra prática, que consiste em medir o tamanho da sombra projetada em pé. A exposição ao sol é mais prejudicial quando a sombra projetada é menor em relação à sua altura. A aplicação do protetor em todas as áreas expostas nem sempre ocorre. Tomando a face como exemplo, é comum não se aplicar protetor solar na parte posterior do pescoço ou nas orelhas. O momento ideal para aplicação do fotoprotetor é pelo menos 15 a 30 min antes de expor-se ao sol.

### **Individualização da prescrição**

A indicação precisa de um fotoprotetor para cada paciente, de modo personalizado, ajuda a aumentar a aderência ao uso diário do fotoprotetor. Atletas devem ser orientados a aplicar o fotoprotetor sempre abaixo da linha dos olhos, pois a transpiração leva à conjuntivite química com frequência. Pacientes com pele acneica devem utilizar produtos não comedogênicos em gel ou isentos de óleo (*oil-free*); estes, na verdade, contêm substâncias oleosas (que sofreram esterificação, acetilação ou etoxilação) com moléculas hidrossolúveis, o que resulta em uma formulação menos oleosa, mais facilmente removível com água. Loções ou emulsões aquosas estão melhor indicadas para extensas áreas corporais ou para regiões pilosas. Protetores oleosos são causa frequente de acne. É possível observar no Quadro 73.4 os principais veículos utilizados nos fotoprotetores.

#### **Quadro 73.4**

Principais veículos utilizados nos fotoprotetores.

Apresentação	Característica	Indicação usual
Creme	Emulsão água/óleo (A/O), resistência moderada à água	Peles normais a secas
Loção	Emulsão óleo/água (O/A), resistência moderada à água	Peles normais a oleosas
Gel	Polímero de base aquosa ou alcoólica, pouco resistente à água	Peles oleosas ou com acne
Aerossol	Emulsão ou loção em base propelente, pouco resistente à água	Áreas pilosas e áreas de grande extensão
Bastão	Combinação de ceras, resistente à água	Lábios, contorno dos olhos

## ■ Fotoproteção e vestuário

O grau de proteção oferecido pelas roupas é função de diversas características intrínsecas ao material e de modelagem do mesmo (Quadro 73.5), e pode ser acessado pelo índice denominado *fator de proteção ultravioleta* (FPU), que mede a porcentagem de radiação UV filtrada pelo tecido. Este índice é calculado *in vitro* pela alteração na quantidade de radiação detectada quando o tecido é colocado entre o detector e uma fonte de UV com espectro conhecido. Por exemplo: FPU 50 significa que 1 em cada 50 raios atinge a pele, ou seja, 2% da radiação total, portanto, 98% foram bloqueados. O FPU também pode ser aumentado pela adição de protetores solares em detergentes e amaciantes, persistindo por algumas lavagens. Confecções especiais já trazem destacado este índice. São exemplos o microfilamento de poliamida contendo TiO<sub>2</sub>; poliamida com elastano (ideal para natação); poliéster (favorece a absorção do suor e suas microfibrilas facilitam o transporte deste para o exterior); e algodão tratado com Tinofast®, capaz de absorver a radiação UV.

**Quadro 73.5**

Características dos tecidos e fotoproteção.

Característica	Alta proteção	Baixa proteção
Trama	Trama apertada	Trama frouxa
Peso da fibra	Pesada	Leve
Tipo de fibra	Lã, 100% poliéster, poliacrílico	Algodão, poliamida (náilon), seda
Cor	Escura	Clara
Umidade	Seca	Molhada
Ajuste ao corpo	Frouxa	Apertada

Ao recomendar o uso de chapéus como estratégia de fotoproteção, deve-se ressaltar que eles precisam proteger a cabeça, as orelhas e o pescoço, e ser confeccionados em tecidos não transparentes à radiação UV. O tamanho da aba é um fator importante, devendo ser de, no mínimo, 7 cm em todo o perímetro cefálico. Fica claro, portanto, que o uso de bonés não confere fotoproteção adequada. Quando adequados, os chapéus conferem FPS em torno de 5 para a face.

## ▪ Fotoprotetores e repelentes de insetos

Produtos que associam fotoprotetores e repelentes de insetos não são recomendados, pois, além de poderem reduzir o efeito individual das substâncias contidas, aumentam a chance de toxicidade do repelente (n n-dietil-meta-toluamida, DEET), visto que um fotoprotetor deve ser reaplicado várias vezes durante o dia, enquanto o repelente, nem tanto. Quando necessário, devem ser aplicados isoladamente e no seu tempo (fotoprotetor a cada 2 h, repelente a cada 6 h). O uso concomitante de DEET e oxibenzona pode aumentar a absorção de ambos.

## ▪ Fotoproteção e antioxidantes

Os antioxidantes compõem um grupo heterogêneo de substâncias que impedem ou pelo menos reduzem o efeito danoso dos radicais livres no organismo. Como já visto anteriormente, os radicais livres são representados pelas ROS, altamente instáveis, provenientes de fontes endógenas (subprodutos do metabolismo oxidativo mitocondrial) e fontes exógenas (radiação UV, poluição, cigarro). São capazes de danificar a membrana lipídica, estruturas de proteínas e o DNA celular, desencadeando, em última instância, imunossupressão, carcinogênese e envelhecimento precoce. Para impedir o processo oxidativo, os antioxidantes doam elétrons para o radical livre, tornando-o um composto eletricamente estável. Embora a defesa inata do organismo seja capaz de neutralizar esses radicais livres, o reservatório natural de antioxidantes pode ser rapidamente depletado quando exposto a estresse oxidativo intenso. Assim, pelo menos em teoria, o incremento dessas substâncias aos fotoprotetores tópicos traria um benefício adicional de proteção para a pele. No entanto, para atuar de maneira eficaz, os antioxidantes precisam penetrar na camada córnea e manter concentrações adequadas na epiderme e na derme, além de permanecer estáveis na formulação final. Essas demandas específicas provocam um conflito na formulação, uma vez que, como visto, os protetores solares inorgânicos, que proporcionam maior espectro de ação, atuam superficialmente na pele. Assim, a formulação conjunta desses compostos pode não ser tão interessante, sendo preferível a aplicação, em uma primeira etapa, de uma preparação com antioxidante tópico, seguida pela posterior aplicação do protetor solar.

Exemplos de substâncias antioxidantes tópicas com efeitos *in vitro* e *in vivo* bem estudados são a vitamina C, a vitamina E e alguns antioxidantes de origem vegetal (Capítulo 91).

## ▪ Fotoproteção sistêmica

Consiste na utilização de agentes orais capazes de conferir proteção da pele contra a radiação UV. O betacaroteno é um constituinte natural e não tóxico de muitos vegetais (tomate, cenoura, mamão, laranja etc.). De mecanismo de ação desconhecido, o betacaroteno atua melhorando reações de fotossensibilidade causadas pela radiação visível (400 a 760 nm) em pacientes com protoporfiria eritropoiética, porfíria eritropoiética e *variegata*. Trata-se, portanto, de um fotoprotetor sistêmico atóxico que, em geral, tem indicação em doenças importantes (síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso e outras) e, mesmo assim, deve ser acompanhado da aplicação de

protetor solar potente, bem como da adoção de outras medidas. Para máxima eficácia, deve ser administrado por, pelo menos, 6 a 8 semanas. As doses recomendadas são 30 a 60 mg/dia para crianças de 1 a 8 anos; 90 a 120 mg/dia de 9 a 16 anos; e 120 a 180 mg/dia para adultos. Recentemente tem sido comentado o uso oral do extrato de *Polypodium leucotomos* com a finalidade de fotoproteção oral; porém, as evidências científicas de sua eficácia são incipientes.

## ▪ **Autobronzeadores**

São substâncias que promovem certa pigmentação da pele, por vezes de tom alaranjado. Um exemplo de substância de uso tópico é a hidroxiacetona (DHA) a 3 a 5%, que se auto-oxida e liga-se ao estrato córneo. Por vezes, a DHA vem acompanhada de um pigmento vermelho ou amarelo. Substâncias como cantaxantina e até mesmo o betacaroteno também produzem uma tonalidade amarelo-laranja na pele. O uso de bronzeadores feitos em casa que empregam substâncias como folha de figueira e outros furocumarínicos pode causar queimaduras importantes, por vezes fatais.

## ▪ **Fotoproteção e vitamina D**

Como uma das vitaminas essenciais, a vitamina D desempenha vários papéis no desenvolvimento e na manutenção da homeostase ao longo da vida, e a sua deficiência está relacionada com diminuição do desempenho físico, doenças neurológicas, cardiovascular, óssea e alguns tipos de câncer. A forma ativa da vitamina D não está naturalmente presente no organismo, e sua deficiência está relacionada com inúmeros fatores como dieta, estação do ano, localização geográfica, estilo de vida, prática de fotoproteção, fototipo e idade. Existem apenas três fontes de vitamina D: produção endógena mediante absorção de UVB na pele em doses suberitrogênicas, ingestão de alimentos que contenham vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), como óleo de fígado de bacalhau, gema de ovo e alguns peixes de água salgada, e por meio de suplementos dietéticos contendo vitamina D.

A síntese endógena, que tem início com a exposição cutânea à radiação UVB, é o principal meio de acumulação de vitamina D no corpo humano. Após a exposição à radiação UVB, o 7-desidrocolesterol é fotoisomerizado na pele para pré-colecalciferol, ou pré-vitamina D<sub>3</sub>. Esta molécula é então convertida em colecalfiferol, ou vitamina D<sub>3</sub>, e armazenada no interior dos adipócitos. Quando a demanda fisiológica aumenta, a vitamina D<sub>3</sub> entra na circulação para ser ainda modificada, em duas reações de hidroxilação. A primeira ocorre no fígado: a conversão de colecalfiferol a calcidiol, também conhecida como 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D, utilizada para a medida de níveis séricos). A segunda hidroxilação ocorre nos túbulos proximais do rim, gerando a forma ativa da vitamina D também conhecida como calcitriol ou 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Níveis séricos de 25(OH)D ≤ 15 ng/mL são considerados inadequados.

Existe uma sobreposição considerável entre os perfis de absorção UV dos protetores solares e o espectro de ação para a síntese de vitamina D. Em tese, o uso correto de protetores solares

deveria reduzir significativamente os níveis de vitamina D. No entanto, isto não ocorre na prática, já que, como tem sido demonstrado em vários estudos, os protetores solares raramente são aplicados corretamente, nas quantidades certas e com frequência adequada. Por conseguinte, sob condições reais, é improvável que o uso de protetores solares possa interferir na produção de vitamina D. Ainda assim, o risco de deficiência de vitamina D pode ser eliminado com uma dieta balanceada associada à suplementação de vitamina D<sub>3</sub> quando indicada (400 UI/dia em crianças e 1.000 UI/dia em adultos),

## ▪ Fotoproteção e câncer de pele

Segundo dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada três casos de câncer diagnosticados no mundo, um é de câncer de pele. No Brasil, no ano de 2012, estimou-se que o câncer de pele do tipo não melanoma tenha sido o tipo de câncer mais incidente na população brasileira, com cerca de 135 mil casos novos, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Esses números, porém, não representam a totalidade, pois o próprio INCA reconhece que um número substancial de casos não são notificados. Entre os estados brasileiros, os da região Sul apresentam as maiores estimativas para novos casos de câncer de pele não melanoma e melanoma, em ambos os sexos. Nos EUA, são estimadas aproximadamente 8 mil mortes ao ano por melanoma; sendo esta a principal causa de morte em dermatologia.

O uso rotineiro de protetor solar tem se mostrado eficaz na redução do desenvolvimento tanto do carcinoma espinocelular (CEC), como da ceratose actínica, conhecida precursora do CEC. No entanto, os efeitos profiláticos dos protetores solares na prevenção do carcinoma basocelular (CBC) e do melanoma não foram estatisticamente comprovados. Até o momento, um único estudo randomizado controlado (Green *et al.*, 1999) avaliou o efeito do uso de protetor solar no desenvolvimento de câncer de pele. O estudo acompanhou um grupo de 1.621 australianos por um período de 4,5 anos, de 1992 a 1996. Os investigadores observaram que o uso de protetor solar não teve efeito algum sobre a incidência de CBC, ou no número total de CBC. No entanto, a incidência global de CEC, em termos de pessoas tratadas, foi reduzida em 12% entre os participantes randomizados para o grupo do protetor solar.

Antes de descartar o benefício da fotoproteção na prevenção de CBC e melanoma, alguns pontos importantes devem ser considerados: a escassez de estudos clínicos com desenho adequado (randomizados, contando com número expressivo de participantes, com longo tempo de seguimento), além do fato de se tratar de neoplasias com padrão multifatorial. Portanto, a fotoproteção adequada continua a ser um dos poucos recursos disponíveis para a prevenção desses cânceres cutâneos.

Como postulado pela OMS, embora o câncer de pele seja menos comum na pele negra, o prognóstico é pior em função do diagnóstico tardio. Além disso, o fototipo alto não confere proteção aos possíveis danos causados pela radiação UV aos olhos, que se manifestam pela



formação de catarata. Assim, as medidas de fotoproteção diárias são imprescindíveis para todos, independentemente do fototipo.

## ▪ **Fotoproteção na infância**

Durante essa fase da vida, a exposição solar é maior em virtude dos hábitos e das atividades comuns dessa faixa etária. O dano actínico é cumulativo e o excesso de exposição solar e queimaduras desde a infância aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de pele na vida adulta. Estima-se que cerca de 50% da radiação UV recebida durante toda a vida ocorra até os 18 anos de idade. Portanto, é fundamental educar e conscientizar crianças e adolescentes sobre as medidas de fotoproteção, alertando-os em relação aos riscos da exposição solar desenfreada, para que no futuro possa ser observada uma redução nos índices de câncer de pele. Essa abordagem deve ser ainda mais incisiva nas crianças com fototipos baixos, com inúmeros nevos ou efélides e com história familiar de melanoma. Nos EUA, no Reino Unido e na Austrália, organizações governamentais já participam e incentivam as escolas a desenvolverem campanhas de fotoproteção desde o ensino básico, fundamentadas no comportamento inteligente de exposição ao sol, alterando o horário das atividades ao ar livre para evitar o horário de pico da radiação UV, em conjunto com outras medidas de fotoproteção. São atitudes simples e de baixo custo, mas de grande impacto na futura redução da mortalidade por câncer de pele.

Embora não haja evidência para sugerir que os protetores solares sejam prejudiciais para as crianças com menos de 6 meses de idade, a ausência de estudos de segurança faz com que o uso desses produtos em crianças nessa faixa etária não seja rotineiramente recomendado. Até os 6 meses, a American Academy of Pediatrics (AAP), dos EUA, orienta evitar a exposição solar. Não sendo possível, recomenda o uso de roupas e chapéus adequados e a adoção de outras medidas de fotoproteção. Somente caso seja impossível seguir tais medidas, o uso de fotoprotetor, inorgânico, apenas em pequenas áreas da pele, é recomendado. Após os 6 meses de idade, o uso regular de fotoprotetor já é liberado, sendo sugerido o uso de protetores inorgânicos até os 2 anos, por serem menos alergênicos do que os orgânicos. A quantidade aplicada recomendada é a mesma que em adultos, 2 mg/cm<sup>2</sup>.

## ▪ **Índice ultravioleta**

Com o aumento do número de casos de câncer de pele em todo o mundo, passou a haver um crescente interesse por parte das autoridades em diminuir a sua incidência, assim como a morbidade e mortalidade associadas. Medidas efetivas que possam vir a ser adotadas passam pela conscientização da população e, em última análise, pelas medidas individualmente adotadas para proteção dos malefícios da radiação UV, em especial da radiação UVB, diretamente relacionada com o câncer de pele. Com esse fim, foi criado o índice ultravioleta (IUV), diariamente noticiado pelos meios de comunicação em diversas partes do mundo.

O IUV é um parâmetro que passou a ser divulgado, em 1994, pela Agência de Proteção

Ambiental dos EUA com a finalidade de indicar a intensidade de radiação UV a que os seres humanos estão expostos. É uma previsão calculada por satélites da quantidade de radiação UV que irá alcançar um local específico (1 m<sup>2</sup>) durante o meio-dia solar (11h30 a 12h30; tempo padrão local). Fatores atmosféricos, como a quantidade de ozônio e de aerossóis em suspensão e a presença de nuvens, interferem na incidência da radiação UV na superfície terrestre. Em geral, quanto mais nuvens, ozônio e aerossóis atmosféricos houver, menos radiação UV incidirá sobre a superfície. Fatores topográficos como a altitude e o tipo de solo também são importantes. Quanto mais alta a localidade, mais radiação UV ela recebe. Se o solo é claro, como a areia ou a neve, maior é a quantidade de radiação UV refletida.

O IUV é apresentado como um número inteiro. De acordo com recomendações da OMS, esses valores (de 1 a 15) são agrupados em categorias de intensidade. Para índices maiores que 6, a pele humana já pode sofrer queimaduras, dependendo, obviamente, do fototipo e do tempo de exposição (Quadro 73.6).

<b>Quadro 73.6</b>		Índice ultravioleta.
<b>Categoria</b>	<b>Índice ultravioleta</b>	
Baixo	< 2	
Moderado	3 a 5	
Alto	6 a 7	
Muito alto	8 a 10	
Extremo	> 11	

Fonte: DAS/CPTEC-INPE (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais).

No Brasil, a adaptação do IUV à realidade dos fototipos da população foi desenvolvida, a partir de 1999, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia em parceria com o Departamento de Meteorologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Usando o índice UV como uma ferramenta educacional, os médicos e as autoridades têm a oportunidade de demonstrar à população o padrão da intensa radiação do meio-dia e reforçar as recomendações para que medidas efetivas de fotoproteção sejam adotadas.

## ■ **Considerações finais**

Como demonstrado anteriormente, evitar a exposição solar, em associação a outras medidas de proteção, como o uso de roupas adequadas, de chapéu de aba larga, de óculos de sol com proteção de todo espectro UV (até 400 nm, a fim de prevenir catarata e danos à retina) em ambientes externos, seja trabalhando, praticando esportes ou dirigindo, e a busca pela sombra, faz parte de uma estratégia de fotoproteção abrangente e eficaz, devendo ser sempre encorajada.

## ► **Fotoenvelhecimento**

O termo *fotoenvelhecimento* refere-se às alterações clínicas, histológicas e funcionais características da pele cronicamente exposta à irradiação solar. Embora compartilhe alguns aspectos com a pele cronologicamente envelhecida, não exposta ao sol, alguns são exclusivos do fotoenvelhecimento, tornando-se uma entidade independente, com fisiopatologia própria.

Existem dois processos que levam às alterações cutâneas associadas ao envelhecimento. O primeiro é o do *envelhecimento intrínseco* ou *cronológico*, determinado, em grande parte, geneticamente. Nele estão presentes os efeitos naturais da gravidade ao longo dos anos, as linhas de expressão, as alterações hormonais e a programação genética de atrofia tanto da derme como do tecido subcutâneo. O segundo componente do processo de envelhecimento é o denominado *envelhecimento extrínseco*. A agressão externa está relacionada com a influência do meio ambiente, tais como radiação UV, tabagismo, vento e exposições a agentes químicos. A exposição solar é, indubitavelmente, o principal fator contribuinte do envelhecimento extrínseco, ocasionando ceratoses actínicas, lentigos, ríides, aspereza da pele, telangiectasias etc.

O dano relacionado com a irradiação UV, denominado *fotoenvelhecimento*, e as alterações ocorridas pela passagem do tempo (*envelhecimento cronológico*) são, portanto, considerados entidades distintas.

As alterações clínicas na pele cronologicamente envelhecida são sutis e consistem, primariamente, em flacidez, rugas finas, certo grau de maciez e palidez cutânea. Em contraposição, a pele fotoenvelhecida caracteriza-se pela aspereza, por rugas mais proeminentes, pigmentação irregular e difusa, telangiectasias, tom amarelado da pele e uma variedade de lesões benignas, pré-malignas e neoplásicas. A maioria dessas alterações é causada por mudanças ocorridas na derme. As modificações epidérmicas mais proeminentes são as alterações de pigmentação, tais como lentigos e hiperpigmentação difusa.

As alterações induzidas pelo fotoenvelhecimento podem ocorrer bem antes dos sinais do envelhecimento cronológico e, sem dúvida, dependem de inúmeros fatores, como tipo de pele, natureza de exposição solar, tabagismo, capacidade individual de reparação do dano solar etc.

Na histopatologia do envelhecimento intrínseco da pele, observa-se afinamento da epiderme com achatamento da junção dermoepidérmica. Na pele cronicamente exposta ao sol, ocorre o oposto: a epiderme torna-se espessada. Somente no estágio final de fotoenvelhecimento é que ocorre a atrofia da epiderme. A acantose, na pele fotoenvelhecida, é acompanhada de atipia celular, perda da polaridade dos núcleos e irregularidade marcante no tamanho das células e das propriedades tintoriais. Os melanócitos estão aumentados em número e tamanho, enquanto as células de Langerhans estão diminuídas e com sua função comprometida.

Na pele cronologicamente envelhecida e não exposta à irradiação solar, as células dérmicas estão diminuídas e a hipocelularidade é a regra. Fibroblastos são exíguos e hipodesenvolvidos.

Mastócitos são raramente vistos. Em contrapartida, na pele fotoenvelhecida encontra-se maior número de fibroblastos, na maioria das vezes hiperplasiados. Mastócitos são abundantes e o número de histiócitos e de outras células mononucleares está bastante aumentado, caracterizando o processo inflamatório denominado heliodermatite ou dermatoheliose. A característica histológica mais proeminente do fotoenvelhecimento é a *elastose*, que geralmente se inicia na junção da derme papilar e reticular e não é observada na pele cronologicamente envelhecida. Ocorre substituição de fibras colágenas maduras por colágeno com aparência basofílica, a chamada *degeneração basofílica do colágeno* (Figura 74.6). Sabe-se que esse material é constituído de elastina degradada e proteínas microfibrilares ligadas à fibronectina, uma glicoproteína da matriz dérmica.

Outras alterações também encontradas incluem um aumento substancial na deposição de glicosaminoglicanos e fibras elásticas fragmentadas, bem como de proteínas da matriz extracelular dérmica, como elastina e colágeno intersticial.

A diferença mais relevante entre o envelhecimento intrínseco e o fotoenvelhecimento ocorre na derme. As alterações no colágeno, o principal componente estrutural da pele, têm sido sugeridas como a causa fundamental das modificações clínicas observadas na pele fotoexposta e na envelhecida naturalmente.

As características clínicas e histológicas do fotoenvelhecimento são conhecidas há algum tempo, porém só recentemente os mecanismos moleculares responsáveis por suas alterações têm sido identificados. Um trabalho recente demonstrou que há uma significativa diferença nos mecanismos que levam à deficiência de colágeno na pele fotoenvelhecida em comparação aos que atuam na pele cronologicamente envelhecida.

Foi demonstrado que a irradiação UV induz à síntese de metaloproteinases de matriz (MMP) na pele humana *in vivo*. De fato, evidências consistentes indicam que as MMP desempenham papel de destaque na patogênese do fotoenvelhecimento, apresentando atividade proteolítica para degradar proteínas da matriz. Seu surgimento pode ser induzido tanto por UVB como por UVA, e cada MMP degrada um componente diferente das proteínas da matriz dérmica. A MMP-1, por exemplo, é responsável pela degradação do colágeno tipos I, II e III, enquanto a MMP-9 degrada colágeno tipos IV e V. A atividade das MMP é controlada pela regulação transcricional e por inibidores tissulares específicos das MMP. A ativação dos fatores de transcrição, desencadeada pela exposição solar, parece ser responsável pela indução das MMP, que resulta na degradação das proteínas da matriz dérmica. Além dessa ativação, tem sido proposto um segundo mecanismo fisiopatológico responsável pelo fotoenvelhecimento. As alterações no DNA mitocondrial iniciariam esse processo a partir de mutações resultantes nessas organelas celulares. O estudo das mutações do DNA mitocondrial induzidas pelos raios UVA e do impacto desse mecanismo no fotoenvelhecimento baseia-se na denominada *teoria mitocondrial do fotoenvelhecimento*. Mitocôndrias são organelas celulares cuja principal função é gerar energia para a célula. Esse

processo é realizado por meio de uma série de etapas chamada de *fosforilação oxidativa*. Essas organelas contêm seu próprio DNA, que está organizado em uma molécula circular. Todas as informações necessárias para o correto funcionamento da mitocôndria estão codificadas nesse DNA. No caso de mutação, há prejuízo na habilidade dessa mitocôndria em produzir adenosina trifosfato (ATP) e prover energia para a célula.

Tem sido proposto que mutações no DNA mitocondrial desempenham papel importante no processo de envelhecimento cronológico. O acúmulo de mutações do DNA mitocondrial é acompanhado por declínio da função dessa organela. Mutações no DNA mitocondrial também estariam envolvidas no processo de fotoenvelhecimento. Vários estudos demonstraram que a pele cronicamente exposta ao sol, com sinais de fotoenvelhecimento, apresenta frequência substancialmente mais elevada de mutações do DNA mitocondrial em comparação à pele não fotoexposta.

Ultimamente, uma nova teoria vem ganhando importância. As células humanas dispõem de um número finito de divisões celulares até alcançarem um estágio de não divisão celular denominado *senescência replicativa*. Tem sido proposto que o encurtamento dos telômeros seria o relógio molecular que desencadearia o início do processo de envelhecimento.

*Telômeros* são complexos DNA-proteína encontrados nas extremidades dos cromossomos, protegendo-os da degradação e da recombinação cromossômica. Ao longo das duplicações celulares, há um encurtamento do telômero, até um tamanho mínimo que interrompe a proliferação celular. Criou-se, então, a hipótese de que este funcionaria como um “relógio celular”, capaz de controlar a entrada na senescência.

Especula-se que a telomerase, uma enzima do tipo transcriptase reversa, que tem como função adicionar sequências repetitivas de pares da base à extremidade 3' da fita de DNA na região dos telômeros, seja capaz de “atrasar” o relógio telomérico, despontando como uma possibilidade terapêutica na eterna procura da fonte da juventude. É discutido o envolvimento dos radicais livres no desencadeamento da mais frequente deleção do DNA mitocondrial, a chamada “deleção comum”. Isso sugere que substâncias com potencial de destruição ou neutralização de radicais livres possam ser empregadas para prevenir o fotoenvelhecimento. Uma vez que o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese apresentam características em comum, é tentador especular que estudos na área do fotoenvelhecimento, bem como a pesquisa de novas substâncias que atuem melhorando ou reparando os danos causados pelo fotoenvelhecimento, possam colaborar de alguma maneira com a prevenção da fotocarcinogênese.

A compreensão do complexo processo de fotoenvelhecimento evoluiu substancialmente nos últimos anos. A elucidação dos mecanismos de base envolvidos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção desse problema (Capítulos 91 a 95).

## ► **Bibliografia**

## Princípios das radiações

- Azulay RD, Azulay DR. Importância da camada de ozônio na saúde do homem. *Rev Bras Med.* 2001;58:428-34.
- Diffey BL. What is light? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002 Apr;18(2):68-74.
- Gonçalves G, Farias J, Gonçalves T. Radiações ionizantes e não ionizantes. Disponível em <http://paje.fe.usp.br/~mef-pietro/mef2/app.upload/86/RadiacaoXRradioatividade.pdf>. Acesso em 15/02/2013.
- Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5 Suppl 2):S139-48.
- Radiação eletromagnética e o espectro eletromagnético. Página Dinâmica para Aprendizado do Sensoriamento Remoto. Disponível em <http://www.ufrgs.br/engcart/PDASR/rem.html>. Acesso em 15/02/2013.
- Shaath N. Infrared radiation & skin protection. *Happi Magazine.* Mar 2012.

## Interação das radiações com a pele

- Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jun;52(6):937-58.
- Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5 Suppl 2):S139-48.

## Fotoproteção

- Burnett ME, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: obtaining adequate photoprotection. *Dermatol Ther.* 2012 May-Jun;25(3):244-51.
- Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011 Apr;27(2):58-67.
- Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):1013-24.
- Diffey BL. Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Phys Med Biol.* 1991 Mar;36(3):299-328.
- Dupuy A, Dunant A, Grob JJ. Randomized controlled trial testing the impact of high-protection sunscreens on sun-exposure behavior. *Arch Dermatol.* 2005 Aug;141(8):950-6.
- Geller AC, Hufford D, Miller DR, Sun T, Wyatt SW, B. Relley *et al.* Evaluation of the ultraviolet index: Media reactions and public response. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Dec;37(6):935-41.
- González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol.* 2008 Nov-Dec;26(6):614-26.
- Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):723-9.
- Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellents products. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Aug;59(2):316-23.
- Índice Ultravioleta. A: Fev. Disponível em [http://www.indiceuv.ufrj.br/2005/iuv2005\\_introducao.html](http://www.indiceuv.ufrj.br/2005/iuv2005_introducao.html). Acesso em 15/02/2013.
- Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jun;52(6):937-58.
- Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol.* 2008 Mar-Apr;84(2):450-62.

- Medeiros VL, Lim HW. Sunscreen in the management of photodermatosis. *Skin Therapy Lett.* 2010 Jun;15(6):1-3.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- Moyal D, Chardon A, Kollias N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigmented darkening (PPD) as the end point. (Part 1). Calibration of the method. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000 Dec;16(6):245-9.
- Moyal D, Chardon A, Kollias N. UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method. (Part 2). *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000 Dec;16(6):250-5.
- Naylor MF, Boyd A, Smith DW *et al.* High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol.* 1995 Feb;131(2):170-5.
- Osterwalder U, Herzog B. Broad spectrum UV protection and its assessment. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:13-24.
- Osterwalder U, Herzog B. Broad spectrum UV protection and its assessment. *Austr J Dermatol.* 2006 May;47(1):A50.
- Ou-Yang H, Stanfield J, Cole C, Appa Y, Rigel D. High-SPF sunscreens (SPF  $\geq$  70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1220-7.
- Robinson JK, Rademaker AW. Sun protection by families at the beach. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 May;152(5):466-70.
- Sage RJ, Lim HW. Therapeutic hotline: recommendations on photoprotection and vitamin D. *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23(1):82-5.
- Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Apr;64(4):748-58.
- Schalka S, Reis VM. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. *An Bras Dermatol.* 2011 May-Jun;86(3):507-15.
- Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mar;71(3):795-8.
- Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Muñoz B, Newland HS, Abbey H, Emmett EA. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med.* 1988 Dec 1;319(22):1429-33.
- Wang SQ, Lim HW. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):863-9.
- Wang SQ, Tooley IR. Photoprotection in the era of nanotechnology. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Dec;30(4):210-3.
- Weinstock MA. Cutaneous melanoma: public health approach to early detection. *Dermatol Ther.* 2006 Jan-Feb;19(1):26-31.
- WHO – World Health Organization. Global solar UV index: a practical guide. WHO/SDE/OEH/02.2, Geneva, Suíça, 28p.

## Fotoenvelhecimento

- Berneburg M, Gattermann N, Stege H, Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Krutmann J. Chronically ultraviolet-exposed human skin shows a higher mutation frequency of mitochondrial DNA as compared to unexposed skin and the hematopoietic system. *Photochem Photobiol.* 1997 Aug;66(2):271-5.
- Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000 Dec;16(6):239-44.
- Bodnar AG, Ouellete M, Frolkis M *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998 Jan 16;279(5349):349-52.
- Chung JH, Seo JY, Choi HR *et al.* Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin *in vivo.* *J Invest Dermatol.* 2001 Nov;117(5):1218-24.
- Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. *Curr Opin Cell Biol.* 2000 Jun;12(3):378-83.
- de Lange T. Telomerases and senescence: ending the debate. *Science.* 1998 Jan 16;279(5349):334-5.
- Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin: its use in daily practice to reverse photoaging. *Br J Dermatol.* 1990 Apr;122 Suppl 35:87-91.
- Manela-Azulay M. Efeitos clínicos e histológicos resultantes da aplicação da vitamina C tópica a 5% no tratamento do fotoenvelhecimento. Tese de Doutorado UFRJ, março de 2003.
- Oikarinen A. The aging of skin: chronoaging *versus* photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1990 Feb;7(1):3-4.



# Fotodermatoses

*Beatriz Reis, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ► Classificação das fotodermatoses

As chamadas *fotodermatoses* constituem um grupo heterogêneo de doenças, que compartilham a característica de serem desencadeadas ou agravadas em resposta à exposição à radiação ultravioleta. Elas podem ser classificadas em: (I) tóxicas primárias (ocorrendo em *todas as pessoas saudáveis*), como: queimadura solar, envelhecimento cutâneo etc.; (II) induzidas por substâncias químicas diversas (remédios, inseticidas, sabões etc.), e, nesse caso, as reações fotoquímicas podem ser *imunológicas* ou *não*, caracterizando as reações de fotoalergia e de fototoxicidade, respectivamente; (III) idiopáticas, ou seja, por sensibilidade exagerada a determinadas radiações, em algumas pessoas aparentemente normais; (IV) miscelânea, grupo no qual se encaixam dermatoses nitidamente produzidas pelas radiações solares, mas que não têm um mecanismo conhecido e não se incluem nos parâmetros estabelecidos para as demais classificações; e (V) doenças precipitadas ou agravadas pela radiação solar que podem ser de natureza genética ou adquirida. Um número muito maior de dermatoses poderia ser incluído no grupo IV, como líquen plano actínico, poroceratose actínica, púrpura solar etc. (Quadro 74.1).

### Quadro 74.1

Classificação das fotodermatoses em base etiopatogênica e clínica.

#### I. Fotodermatoses tóxicas primárias

##### I.1. Precoces

I.1.1. Eritematosa: queimadura

I.1.2. Pigmentar: bronzamentos imediato e tardio

I.1.3. Espessamento epidérmico

##### I.2. Tardias

I.2.1. Dermatose elastótica actínica, nome genérico que engloba os seguintes quadros:

- Elastoma difuso (*Dubreuilh*, 1913)
- Pele citreína (*Milian*, 1921)
- Pele romboidal (*Jadassohn*, 1925)
- Elastoidose cística e comedônica (*Favre-Racouchot*, 1931, 1937)
- Ceratoderma marginal das palmas (*Ramos e Silva*, 1949)
- *Milium* coloide do adulto (*Wagner*, 1966)
- Nódulos elastóticos das orelhas (*Carte*, 1969)
- Granuloma actínico (*O'Brien*, 1975)
- Dermatite verrucosa elastótica solar (*Padilha-Gonçalves*, 1984)
- Lagos venosos (*Bean e Walsh*, 1956)
- Banda elastótica solar (*Raimer*, 1986)

I.2.2. Câncer cutâneo e dermatoses pré-cancerosas

## II. Fotodermatoses induzidas por substâncias químicas

II.1. Fototóxicas

II.2. Fotoalérgicas

## III. Fotodermatoses idiopáticas

III.1. Erupção lumínica polimorfa

III.2. Reação lumínica persistente (*reticuloide actínico*, *Cripp*, 1969)

III.3. Urticária solar

III.4. Prurigo estival (*prurigo de Hutchinson*)

III.5. Hidroa vaciniforme

## IV. Grupo miscelânea

IV.1. Poiquilodermia actínica (melanose de *Riehl*, 1917; poiquilodermia de *Civatte*, 1923)

IV.2. Lentigo actínico

IV.3. Púrpura senil (*Bateman*, 1818)

IV.4. Pseudocicatrices estelares (*Colomb et al.*, 1967)

IV.5. Hiperplasia sebácea

IV.6. Miliaria solar (*Padilha-Gonçalves*, 1979)

IV.7. Outras entidades

## V. Doenças precipitadas ou agravadas pelas radiações solares

V.1. Hereditárias: síndromes de *Hartnup*, *Cockayne* e de *Bloom*; doença de *Darier*, xeroderma pigmentoso, porfirias etc.

V.2. Adquiridas: lúpus eritematoso, cloasma, porfíria cutânea *tarda*, eczema de contato, pênfigo vulgar, doença de *Grover* etc.

Azulay RD, Azulay-Abulafia L, Azulay DR (1989); modificada por Azulay, 2013.

## ■ Fotodermatoses tóxicas primárias

Os aspectos precoces das fotodermatoses tóxicas primárias (eritema e queimadura, espessamento da epiderme, hiperpigmentação – e, ainda, as efélides, estudadas no Capítulo 12) já foram abordados anteriormente no Capítulo 73, no contexto dos efeitos imediatos da radiação ultravioleta (UV) sobre a pele. No que tange às manifestações tardias dessas fotodermatoses, além do câncer de pele, devem-se considerar outras alterações que se manifestam a longo prazo (décadas), caracterizando o chamado “envelhecimento da pele” (na realidade, trata-se, na sua maior parte, de efeitos patofotobiológicos). Esses efeitos apresentam diferentes aspectos morfológicos, agrupados sob a denominação fotoenvelhecimento e não guardam relação direta com o envelhecimento cronológico do indivíduo. Nos tabagistas, o fotodano é marcadamente exacerbado (Capítulo 73).

A pele torna-se atrófica, apergaminhada, com sulcaturas pronunciadas, mosqueada de pigmentações (melanose senil). Ao mesmo tempo, pode-se ver uma série de alterações morfológicas, descritas no passado como entidades distintas, que podem se apresentar em todo o seu espectro, de maneira parcial ou total, em um mesmo indivíduo. Essas alterações correspondem a um efeito fotobiológico cumulativo em função de décadas e cujo aparecimento é mais frequente quanto mais clara for a pele e maior a exposição solar. Nos tipos I a III, aparecem em torno das 4<sup>+</sup> décadas de vida e, nos demais tipos, depois da 6<sup>+</sup> década; nos negros (fototipo VI), essa distrofia involutiva cutânea é mitigada e bem mais tardia. As alterações morfológicas encontradas podem ser resumidas nos aspectos definidos a seguir.

▶ **Elastoma difuso de Dubreuilh.** A pele é espessa, discretamente pastosa e de um colorido que lembra o marfim velho; é comum na face e na área do decote (Figura 49.5).

▶ **Pele citreína (Milian).** Caracteriza-se por pápulas agrupadas de coloração amarelada, lembrando casca de laranja; ocorre em áreas expostas.

▶ **Pele romboidal (cutis romboidalis, Jadassohn).** A pele apresenta-se com aspectos losânicos delimitados por sulcaturas relativamente profundas; sua localização típica é na nuca, podendo, entretanto, ocorrer em outras áreas (face e antebraços) (Figura 74.1).



Figura 74.1 Pele romboidal (cutis romboidalis).

▶ **Elastoidose cística e comedônica (Favre-Racouchot).** Caracteriza-se por cistos e grandes comedões implantados em pele amarelada, ao redor dos olhos e nas regiões temporais (Figura 74.2).



Figura 74.2 Elastoidose cística e comedônica (Favre-Racouchot). (Cortesia do Dr. Pablo Cirino.)

► **Ceratoderma marginada palmar (ceratoderma de Ramos e Silva)**. Caracteriza-se por ceratoderma em faixa, nos limites das partes dorsal e palmar, em disposição nas bordas cubital e radial. Atinge, em geral, homens adultos que tenham tido intensa exposição solar durante a vida (Figura 74.3).



Figura 74.3 Ceratoderma marginada de Ramos e Silva.

► **Milium** coloide do adulto. Caracteriza-se por pequenas pápulas (1 a 3 mm) branco-amareladas, inúmeras, porém isoladas e agrupadas, no dorso das mãos, na face e no dorso. Correspondem à degeneração dos tecidos colágeno e elástico em cada papila (PAS+). É, de longe, a forma mais frequente de *milium* coloide. A forma juvenil apresenta-se antes da puberdade e o coloide advém

dos queratinócitos degenerados (microscopia eletrônica); a forma pigmentada está associada ao uso de hidroquinona e pode ser considerada uma ocronose exógena; já a existência da forma nodular é discutível, pois suas características não possibilitam uma clara diferenciação da amiloidose nodular.

▸ **Nódulos elastóticos das orelhas (Carter).** São pequenas formações nodulares que se localizam na anti-hélice.

▸ **Granuloma actínico (O'Brien).** Discutido no Capítulo 28.

▸ **Dermatite verrucosa elastótica solar.** Descrita por Antar Padilha, em 1984, em dois pacientes com fotodano cutâneo expressivo que desenvolveram dermatite com lesões vegetantes, verrucosas e ulcerativas nos antebraços, com tendência a lenta regressão espontânea. Na histopatologia, verifica-se hiperplasia epidérmica e exuberante infiltrado inflamatório com neutrófilos e plasmócitos acompanhados das alterações características da elastose solar.

▸ **Lagos venosos.** São ectasias venosas que se apresentam como pápulas violáceas ou azul-escuras, compressíveis, localizadas em áreas de exposição solar como as hélices das orelhas, as pálpebras, a região malar e, caracteristicamente, o lábio inferior. Tende a ocorrer em idosos, e em princípio, desenvolve-se a partir do dano solar sobre a adventícia vascular e o tecido elástico dérmico. A histopatologia revela vênulas dilatadas constituídas por uma camada fina de células endoteliais ancoradas por tecido fibroso na derme superior.

▸ **Banda elastótica solar (banda elastótica solar dos antebraços).** Descrita por Raimer, em 1986, em três pacientes agricultores de fototipos baixos com lesões lineares constituídas por pápulas e nódulos de localização em antebraços, daí o nome original da entidade. Posteriormente, quadro clínico igual foi descrito em outra localização, o que justifica a sugestão do autor em retirar da denominação inicial a palavra antebraços, tornando-se, assim, apenas *banda elastótica solar*.

O sexto caso da literatura de localização apenas em tronco e braços, que reforça a sugestão mencionada, foi publicado por Azulay *et al.* No referido caso, a paciente apresentava fototipo II e, durante 20 anos, se expôs quase diariamente ao sol por autorrecreação. Pela primeira vez apresentou-se um tratamento bem-sucedido, que consistia na expressão mecânica com os dedos após ser feito um pertuito nas extremidades das lesões (Figuras 74.4 e 74.5).



Figura 74.4 Banda elástica solar de Raimer. Observe os cordões lineares formados por pápulas e nódulos nos braços e no colo. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)



Figura 74.5 Banda elástica solar de Raimer. Mesma paciente da Figura 74.4. Saída do material cremoso à expressão manual dos nódulos. (Cortesia do Dr. Tiago Silveira Lima.)

► **Dermatoses pré-cancerosas e câncer cutâneo.** Já estudados nos Capítulos 49, 50 e 51.

### ***Histopatologia das fotodermatoses tóxicas primárias***

Em praticamente todas essas distintas apresentações do fotodano, ressalta-se um aspecto histopatológico característico, a chamada *elastose solar*, ou seja, faixa ou nódulos de degeneração basofílica de colágeno, orceína-positiva (material elástico composto por fibras elásticas grosseiras) que, quando muito intensa, faz perder a estrutura fibrilar do colágeno. Essa faixa

localiza-se na derme superior, porém está separada da epiderme, que está atrófica por faixa estreita de colágeno normal (zona Grenz) (Figura 74.6).

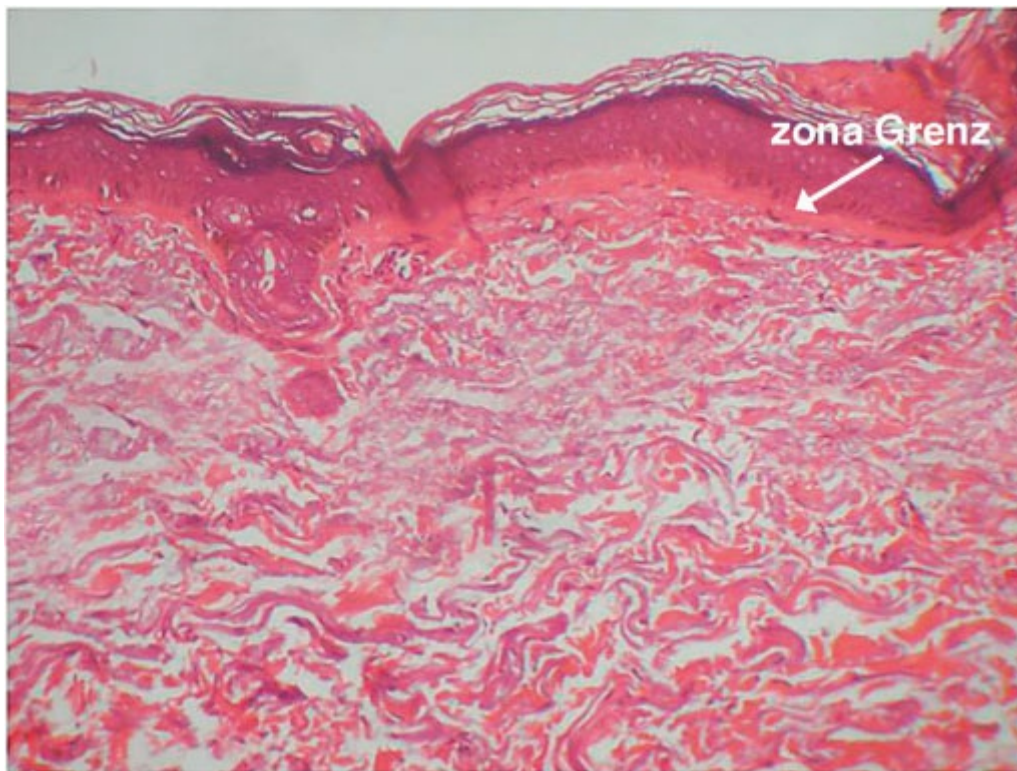


Figura 74.6 Elastose solar. Observe a zona Grenz, o material elastótico (acinzentado) com a consequente perda da estrutura fibrilar. Coloração por HE. (Cortesia do Dr. Bernard Kac.)

## Tratamento

Ver Capítulo 91.

### ■ Fotodermatoses induzidas por substâncias químicas

No grupo anterior de fotodermatoses, *todos* os indivíduos acometidos apresentam o mesmo padrão de reação, e a intensidade do processo depende *apenas* do fototipo de pele (I a VI). No grupo a ser estudado agora, apenas *algumas* pessoas reagem de maneira anômala, e o fato independe do fototipo da pele, mas depende de alterações moleculares induzidas por substância química, em conjunção com fótons. O espectro de ação mais frequentemente envolvido está entre 320 e 425 nm, e, portanto, na área de ação do UVA e da luz visível. Nesse grupamento, serão destacados dois tipos diferentes de reação: *fototóxica* e *fotoalérgica*. Na reação *fototóxica*, não há fenômeno imunitário, enquanto na *fotoalérgica*, sim. As diferenças entre esses dois tipos reacionais são encontradas no Quadro 74.2.

Quadro 74.2		Diferenças entre fototoxicidade e fotoalergia.	
Características	Fototoxicidade	Fotoalergia	
Incidência	Elevada	Baixa	
Quadro clínico	Lesões eritematoedematosas com ou sem bolhas; seguidas de pigmentação em área exposta	Quadro de eczema	

Lesões a distância	Não	Sim
Possibilidade de reatores persistentes*	Não	Sim
Espectro de ação	Idêntico ao da absorção	Em geral, ondas mais elevadas
Tempo-dependente	Sim	Não
Alteração química do fotossensibilizador	Não	Sim
<b>Fenômenos imunológicos</b>		
Primeira exposição	Sim	Não
Período de sensibilização após a primeira exposição	Não	Sim
Tempo de aparecimento das lesões após a exposição	Primeiras horas	24 a 48 h
Sensibilidade cruzada	Não	Sim
Concentração de substância	Elevada	Baixa
Ligação covalente com proteína	Não	Sim
Atividade das células de Langerhans	Não	Sim
Transferência passiva por células imunocompetentes	Não	Sim
Transformação blástica dos linfócitos	Não	Sim
MIF	Não	Sim

MIF = fator de inibição de macrófagos. \*Chamam-se fotorreatores persistentes aqueles que, apesar do afastamento da substância indutora de fotoalergia, continuam com suas manifestações clínicas por longo tempo (ver item *Reação lumínica persistente*, mais adiante, neste capítulo).

Na *reação fototóxica*, o que ocorre é uma ativação de determinada molécula do organismo, passando aos estados singleto e tripleto com transferência de energia e provocando, conseqüentemente, alterações patológicas nas membranas celular e/ou nuclear. A amiodarona causa fototoxicidade em 30 a 57% dos seus usuários e, após uso por muitos meses, raramente tem sido descrito o aparecimento de múltiplos basaliomas (Capítulo 12, item *Hiperpigmentação por medicamentos e substâncias químicas*).

Na *fotoalergia*, a substância química introduzida sob a ação da radiação modifica uma molécula celular que, em geral, é o DNA, que, quando alterado (DNA-UV), passa a funcionar como hapteno, e une-se a uma proteína; esse composto antigênico é inicialmente processado pelas células de Langerhans, sensibilizando, em seguida, o linfócito T. É, pois, o mecanismo IV de Gell e Coombs, ou seja, o da imunidade mediada por células. Experimentalmente, já se demonstrou o fato em animais de laboratório, e conseguiu-se a transferência do fenômeno pela inoculação de papa de linfócitos sensibilizados em um animal não sensibilizado. As substâncias químicas são apresentadas à pele de fora para dentro (contatantes externos, como cosméticos, plantas, inseticidas etc.) ou de dentro para fora (contatantes internos, como remédios, alimentos etc.); em



última instância, na fotoalergia reproduz-se um fotoeczema de contato.

As substâncias químicas que produzem tanto a fototoxicidade como a fotoalergia estão presentes em várias utilidades cotidianas: remédios, inseticidas, cosméticos, roupas, preservativos de alimentos etc. Algumas dessas substâncias podem agir como fototóxicos e/ou fotoalérgicos; qualquer fototóxico pode passar a ser fotoalérgico, porém a recíproca não é verdadeira. Nos Quadros 74.3 e 74.4 estão relacionadas as substâncias fototóxicas e fotoalérgicas mais comuns, bem como as fontes usuais de exposição.

### Quadro 74.3

Substâncias indutoras de fototoxicidade para uso oral e/ou tópico.

#### Antimicrobianos

Sulfas

Griseofulvina

Tetraciclina

Demeclociclina

Quinolonas

Trimetoprima

#### Outras substâncias

Amiodarona

Quinidina

Furosemida

Clordiazepóxido

Alprazolam

Fluorouracila

Metotrexato

Vimblastina

Imipramina

Fenotiazinas (tranquilizantes e inseticidas)

Benoxipfen

Tiazidas (diuréticos)

Ciclamatos (adoçantes)

Sulfito de cádmio (tatuagem)

Riboflavina

Retinoides

#### Corantes

Eosina (batom)

Acridina

Antraquinona

Azul de metileno

Rosa de bengala

### **Alcatrões**

Coaltar cru

Acridina

Fenantreno

Perideno

Antraceno

### **Furocumarinas (plantas, frutos e sintéticos)**

Bergapteno (óleo de bergamota)\*

Metoxaleno

Trimetilpsoraleno

\*Usado em loção de barba e perfumes.

## **Quadro 74.4**

Substâncias indutoras de fotoalergia.

### **Antimicóticos**

Bulcosamida

Griseofulvina

### **Antimicrobianos**

Bitionol

Sulfonamidas

Hexaclorofeno (Phisoex®)

Salicilanilidas halogenadas (Irgasan, triclosana)

Quinolona

Diclorofeno (G4)

### **Fenotiazinas**

Clorpromazina

Promazina

Prometazina

Procloperazina

Trifluoperazina

### **Fotoprotetores**

Derivados do ácido aminobenzoico (Padimato)

Cinamatos (Parsol MCX®)

Salicilatos (Eusolex HMS®)

Antranilatos

Benzofenonas

Dibenzoilmetano

### **Perfumes**

6-metilcumarina

*Musk ambrette*

Óleo de sândalo

### **Diuréticos**

Clorotiazidas

Quinetazona

### **Anti-histamínicos**

Difenilidramina

Prometazina

### **Anti-inflamatórios**

Piroxicam

### **Hipoglicemiantes**

Clorpropamida

Tolbutamida

### **Furocumarinas**

Óleo de limão, bergamota, cedro, lavanda

## ***Manifestações clínicas e patológicas***

Na fototoxicidade, ocorre basicamente uma aceleração da resposta eritrogênica. Após a ingestão ou aplicação da substância, o paciente começa a sentir prurido, sensação de queimadura e eritema; em torno de 2 a 6 h (reação imediata), o eritema já é bastante acentuado e acompanha-se de edema; em 12 a 24 h, podem surgir bolhas; nos dias subsequentes, há regressão dessas lesões, com instalação de pigmentação residual que persiste por várias semanas. Praticamente todas as áreas expostas (face, colo, antebraço etc.) são difusamente atingidas. Esse tipo imediato de fototoxicidade ocorre com mais frequência após ingestão de sulfas, tetraciclina, griseofulvina, hipoglicemiantes, fenotiazinas, tiazídicos, quinolonas, retinoides e sulfonilureia. Na fototoxicidade tardia, o início das manifestações ocorre em 6 a 12 h, atingindo o seu máximo em 48 h; esse subtipo tardio é o que ocorre com as furocumarinas existentes em determinadas plantas das famílias *Rutaceae* e *Umbelliferae*, bem como o óleo essencial de bergamota (perfumes) e os produtos sintéticos psoralênicos (usados na PUVA-terapia). As lesões também são eritematoedematosas, com ou sem bolhas (depende da intensidade do processo, que por sua vez é dependente do tempo de exposição e da concentração da substância), seguidas de pigmentação. Vale destacar a morfotopografia muito expressiva de determinados casos, como a *dermatite berloque*, que se apresenta em forma de gota ou em disposição linear, conseqüente ao uso de perfume que contenha bergamota. Outro tipo é nas mãos de indivíduos que espremam limões e se expõem ao sol; nesse caso, aparecem lesões erráticas (antebraços, coxas, tronco etc.), na maioria das vezes puntiformes (salpico do sumo de limão) ou em pequenas áreas de morfologia bizarra em decorrência do contato das mãos com essas áreas; esse fato é muito observado nas épocas de

veraneio (praia e piscina) (Figura 74.7). A *fitofotodermatite dos prados* apresenta-se com morfotopografia correspondente ao contato com as plantas já referidas aqui; não deve ser confundida com a *dermatite venenata*; esta independe da radiação, é tóxica primária e, por isso mesmo, ocorre em todos os indivíduos expostos.



Figura 74.7 Fototoxicidade. Com o formato de mão e bolha no polo inferior, onde se acumulou maior quantidade da substância fotossensibilizante (limão).

Outra manifestação clínica de fototoxicidade é a *onicólise* precedida de dor intensa seguida de eritema, deslocamento das unhas e pigmentação; alguns casos por tetraciclina foram observados anteriormente (Figura 18.7).

As duas principais variáveis para que ocorra uma reação fototóxica são a concentração/quantidade da substância química e tempo/quantidade da radiação lumínica.

A histopatologia da fototoxicidade caracteriza-se por lesões predominantemente epidérmicas com células apresentando citoplasma vacuolado e grande (*sunburn cells*), paraceratose e disceratose; na derme superior, há vasodilatação com discretos focos inflamatórios; na fase residual, a epiderme é rica em melanina.

As manifestações clínicas da *fotoalergia* são basicamente as de um eczema (eritema com vesiculação e prurido), sendo, em última análise, um fotoeczema. Surgem 24 a 48 h após a exposição solar, diferindo, portanto, da fototoxicidade. A morfotopografia depende das áreas expostas às radiações. O contatante pode ser *exógeno* (tópicos de sulfas, substâncias anti-histamínicas, protetores solares tipo benzofenonas, substâncias antimicóticas, inseticidas etc.) ou *endógeno* (sulfas, tranquilizantes tipo clorpromazina, quinolonas, griseofulvina, anticoncepcionais etc.). A reação independe da quantidade da substância química desencadeadora, bastando, pois,

quantidades mínimas dela, devendo-se distinguir de um eczema de contato potencializado pela luz (Figuras 74.8 a 74.10).



Figura 74.8 Fotoalergia. Paciente apresenta teste de contato positivo para carbamix, tiuram e cloreto de cobalto. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 74.9 Fotoalergia. Mesmo paciente da Figura 74.8. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)



Figura 74.10 Fotoalergia por clorpropamida.

A histopatologia é a do eczema; na epiderme, há edema intercelular, espongirose, vesiculação e paraceratose; na derme, pequenos focos de linfócitos T.

Na fotoalergia, há necessidade de uma exposição prévia (pelo menos 5 dias antes) ao sensibilizante, para que futuras exposições funcionem como desencadeantes (Capítulos 15 e 18).

### ■ **Fotodermatoses idiopáticas**

Nesse grupo de entidades nosológicas diferentes, conhecem-se bem os efeitos patológicos dos fótons, porém desconhecem-se, até o presente, todos os *cromóforos* que absorvem as radiações. São, por assim dizer, determinadas pessoas que apresentam uma verdadeira idiosincrasia às radiações.

Neste grupo estão incluídas as entidades determinadas a seguir.

### ***Erupção lumínica polimórfica***

É a mais frequente fotodermatose idiopática. Trata-se de uma erupção de morfologia variada, porém de localização exclusiva nas áreas expostas ao sol, e sem interferência de qualquer outro fator (imunológico, substâncias, metabolismo etc.) que não seja a radiação. A patogênese parece relacionar-se com uma falha na imunossupressão normalmente induzida pela radiação UV que resulta em reatividade aumentada a fotoalérgenos presentes na pele.

Testes de fotoprovocação mostram que a doença é induzida por UVA em 59 a 94,2% e UVB em 23 a 40%. Há casos que vão até o limite de 480 nm, o que equivale dizer que a luz fluorescente também pode produzir e/ou agravar a doença. Em alguns casos, a vidraça protege, mas, em outros, não. As manifestações surgem algumas horas a poucos dias após a exposição. Inicia-se e/ou piora no verão, e aparece em surtos na dependência da exposição. Ocorre com maior frequência em mulheres: é mais comum na 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> décadas; é excepcional em idade avançada. Em geral, há diminuição da sintomatologia após muitos surtos em virtude da pigmentação secundária e do espessamento da pele provocados pelas radiações.

Do ponto de vista morfológico, as lesões podem ser mais frequentemente papuloeritematosas, lembrando o lúpus eritematoso discoide e a infiltração linfocítica de Jessner; não há atrofia. Outras lesões são placas eritematosas, lesões eritematopapulovesiculosas, eritematoedematosas e liquenificação. O prurido é frequente e, às vezes, o primeiro sintoma. Na face, são poupados a região submentoniana, a pálpebra superior e o lábio superior. A queilite do lábio inferior é comum (Figuras 74.11 e 74.12).



Figura 74.11 Erupção lumínica polimórfica. Lesões eritematopapuloedematosas em áreas fotoexpostas.





Figura 74.12 Erupção lumínica polimórfica. Lesões eritematopapuloedematosas.

A histopatologia é semelhante à da lesão do lúpus eritematoso discoide, porém a imunofluorescência é decisiva (negativa). Quando característica, o que ocorre mais na apresentação em placa, pode ser encontrado infiltrado mononuclear, predominantemente linfocitário perivascular (em manguito); porém não ocorre vacuolização da camada basal.

O tratamento é realizado com antimaláricos (Capítulo 88). A fotoproteção adequada, idealmente, deve ser efetiva contra a radiação capaz de desencadear o quadro.

### ***Reação lumínica persistente***

A reação lumínica persistente (reticuloide actínico) é uma entidade nosológica que costuma afetar homens de idade avançada. Caracteriza-se clinicamente pelo desencadeamento de uma reação fotoalérgica, mantida mesmo após a retirada do agente causal, e que se exacerba a cada nova exposição lumínica, tornando-os *reatores persistentes à luz*. Trata-se de erupção eritematoescamosa em placas, com prurido, em áreas expostas a radiações. Quando a histopatologia simula os achados da micose fungoide, emprega-se o nome reticuloide actínico, com histologia indistinguível da micose fungoide. Há poucos casos no sexo feminino. Há formas localizadas e generalizadas, inclusive de tipo eritrodérmico, simulando a forma de Sézary; na fase crônica, há liquenificação. O espectro da absorção está na faixa do UVA, porém pode ir ao da luz visível, isto é, de 290 até 600 nm. As principais substâncias desencadeadoras são as salicilanidas

halogenadas e a fragrância *musk ambrette*. Este quadro foi estudado entre os pseudolinfomas no Capítulo 53.

## ***Urticária solar***

É uma urticária, do ponto de vista morfológico, que se inicia após minutos de exposição solar e continua, atingindo o pico em torno de 30 e 60 min. É como uma urticária colinérgica, apresentando, às vezes, sintomatologia geral (mal-estar e cefaleia). Depois de várias exposições, pode haver certa tolerância (taquifilaxia). É mais comum na 3<sup>+</sup> década, com preponderância feminina.

Há vários tipos (6 para Hacher), dependendo do espectro de absorção, variável para cada pessoa; entretanto, os vários espectros de absorção estão incluídos entre 285 e 700 nm. É uma urticária mediada por mastócitos ou por toxicidade direta; há, entretanto, urticária solar secundária relacionada com porfiria, lúpus eritematoso etc. A urticária solar pode coexistir com erupção lumínica polimórfica. A urticária solar deve ser diferenciada das urticárias ao calor em função dos raios infravermelhos, pois, nestes, reproduz-se a doença pela imersão em água tépida (35°C a 40°C). A prevenção e o tratamento são realizados, primordialmente, com anti-histamínicos e fotoproteção, incluindo roupas (Capítulo 17).

## ***Prurigo estival (prurigo de Hutchinson)***

É um prurigo (lesões papuloponfosas com ou sem vesiculação) que se relaciona com a chegada do verão. Localiza-se, sobretudo, no dorso das mãos, nos antebraços e nas pernas, porém, em muitos casos, há lesões em áreas não expostas, como as nádegas. Alguns autores consideram-no uma variedade de erupção lumínica polimórfica.

## ***Hidroa vaciniforme de Bazin***

Caracteriza-se por erupção de lesões papulovesiculosas com umbilicação central (varioliforme) e discreta necrose com invasão cicatricial. Aparece na 1<sup>+</sup> década da vida e desaparece na idade adulta; em alguns casos, há conjuntivite e ceratite. Nunca foi reproduzido experimentalmente, mas sabe-se que o espectro de absorção está em torno de 300 nm.

## **▪ Fotodermatoses do grupo miscelânea**

### ***Poiquilodermia de Riehl-Civatte***

Ver Capítulo 12 e Figura 74.13.



Figura 74.13 Poiquilodermia de Civatte. Observe a área supra-hióidea que, quando poupada, revela a importância da radiação na gênese do processo. (Cortesia do Dr. Maluf Gabbay Belicha.)

### ***Lentigo actínico (lentigo solar)***

Ver Capítulo 12 e Figura 74.14.



Figura 74.14 Lentigo solar. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

### ***Púrpura senil de Bateman***

Caracteriza-se por sufusões hemorrágicas em surtos constantes, de localização preferencial nos antebraços e no dorso das mãos de pessoas idosas. É decorrente de mínimos traumas e é agravada pelo uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

### ***Pseudocicatrices estelares***

Acompanham, em geral, a púrpura senil e têm, conforme o nome, o aspecto de cicatrizes estelares, com localização preferencial nos antebraços (Colomb *et al.*) (Figura 74.15).



Figura 74.15 Pseudocicatriz estelar. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen- Demarch.)

### ***Hiperplasia sebácea senil***

Caracteriza-se por pequenas lesões amareladas (alguns milímetros) isoladas e separadas umas das outras, com morfologia de discos com umbilicação central; localizam-se, sobretudo, nas regiões frontal e temporal.

### ***Miliaria solar***

Erupção caracterizada por micropápulas e microvesículas pruriginosas em áreas de exposição solar intensa e recente. Difere da miliaria comum, pois é causada pela ação da radiação solar, e não da temperatura. Acredita-se que a radiação solar, ao produzir espessamento da camada córnea, gere a obstrução dos ductos excretores das glândulas écrinas, dificultando sua drenagem, com conseqüente retenção da secreção, levando à formação de vesículas intradérmicas por ruptura dos ductos excretores na epiderme. O uso de protetores solares em veículos oleosos pode colaborar para o aparecimento desse quadro. Tem como sinonímia acne solar ou de Mallorca (Capítulo 58).

## ▶ **Doenças precipitadas ou agravadas pelas radiações solares**

Sabe-se que há uma série de entidades morfológicas que se iniciam após exposição solar e/ou se agravam com esta. Existe, em alguns casos, uma fotossensibilidade enzimática induzida. É o que ocorre em certas porfirias – algumas substâncias agem sobre determinadas enzimas, alterando suas atividades e levando à formação de substâncias fotossensibilizantes, como os tetrapirróis e, especificamente, a porfirina. Entre essas substâncias estão o hexaclorobenzeno, os estrógenos, os barbitúricos, a griseofulvina e outras.

As várias entidades desse grupo (à exceção da doença de Grover) foram estudadas nos capítulos correspondentes e são aqui distribuídas em dois subgrupos:

- hereditárias: síndromes de Hartnup, de Cockayne e de Bloom; doença de Darier, porfirias, xeroderma pigmentar e outras
- adquiridas: lúpus eritematoso, rosácea, eritema polimorfo, porfiria cutânea tarda, pênfigo foliáceo, doença de Grover e outras.

Por motivos didáticos, será abordada a seguir a doença de Grover.

### ■ **Doença de Grover (dermatose acantolítica transitória)**

Caracteriza-se por pápulas eritematosas e vesículas situadas, de preferência, na parte anterior do tórax de pessoas adultas; outras localizações são o dorso e os membros. Há casos raros com lesões bolhosas. Há notável piora com o calor, exposição ao sol, atrito e transpiração (Figura 74.16).

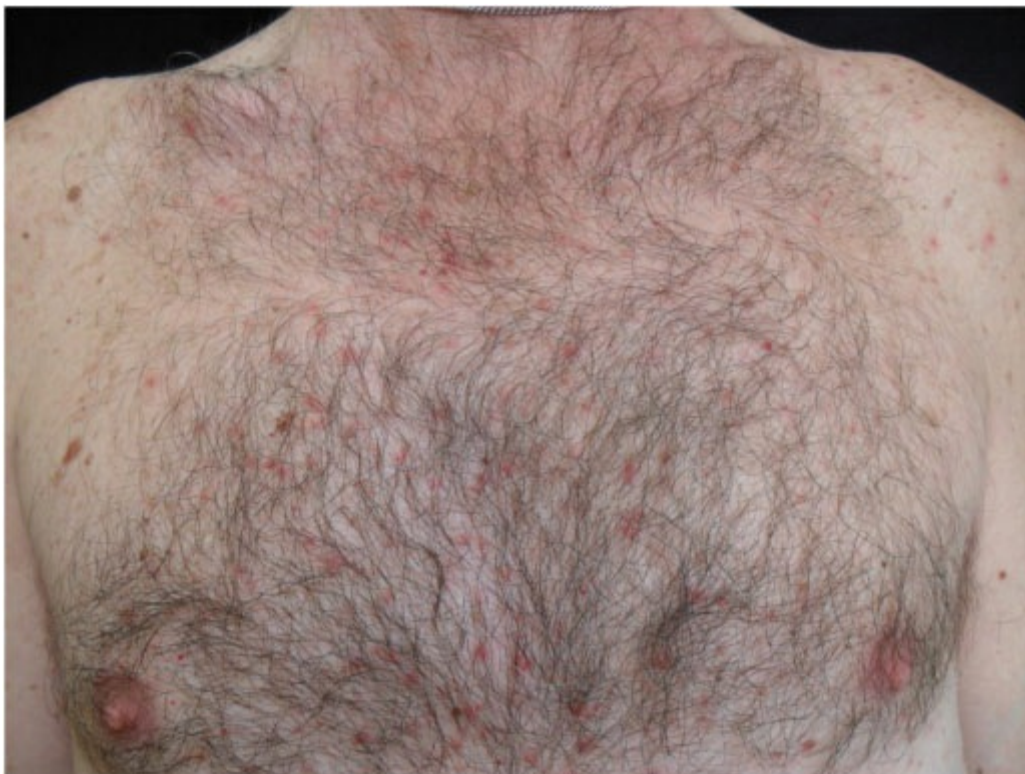


Figura 74.16 Doença de Grover. (Cortesia da Dra. Andrea Petrosemolo.)

É preferível utilizar o termo *doença de Grover* do que *dermatose acantolítica transitória*, visto que alguns pacientes apresentam o processo por anos.

A regra, em geral, é a involução em poucos meses.

Frequentemente está associada a quadros de eczema. O vemurafenib, que é utilizado no tratamento do melanoma metastático, é capaz de desencadear lesões isoladas ou disseminadas com achados histopatológicos de disceratose acantolítica consistente com o diagnóstico de disceratomy verrucoso ou dermatose acantolítica/doença de Darier-símiles.

A histopatologia revela fendas acantolíticas que podem simular os achados histopatológicos das seguintes doenças: pênfigo vulgar ou foliáceo, doença de Darier e doença de Hailey-Hailey.

Para o diagnóstico, há necessidade de correlação clinicopatológica, o que, em geral, torna desnecessária a imunofluorescência.

O tratamento consiste em evitar radiação UV, calor e sudorese excessivos. Creme de corticoide pode ser suficiente. Anti-histamínicos podem ser usados nos casos muito pruriginosos, assim como corticoide sistêmico nos casos mais extensos.

## ► **Abordagem diagnóstica e terapêutica das fotodermatoses**

### ■ **Diagnóstico**

O diagnóstico clínico das fotodermatoses é concebido, basicamente, em três parâmetros:

- história de coincidência frequente de instalação do quadro após exposição solar
- morfotopografia das lesões relacionada com as áreas de fotoexposição
- prevenção, melhoria e/ou desaparecimento do quadro clínico pela não exposição (uso de roupas adequadas e/ou fotoprotetores).

Passada essa barreira de diagnóstico presuntivo muito genérico, outros parâmetros auxiliam a definir o tipo de fotodermatose, como:

- investigação do uso concomitante de substâncias no sentido da verificação de fototoxicidade ou fotoalergia
- erupção eritematopigmentar que orienta no sentido de fototoxicidade
- esse mesmo tipo eruptivo com morfologia peculiar na dependência do contatante (em gota, em linhas escorridas etc.) orienta no sentido de fitofotodermatite ou afim
- erupção tipo fotoeczema orienta no sentido de fotoalergia
- erupção papuloeritematosa com prurido, lembrando o lúpus eritematoso discoide ou o infiltrado linfocítico de Jessner, orienta no sentido de erupção polimorfa lumínica.

O diagnóstico fotobiológico procura demonstrar não só o tipo de reação (fototoxicidade ou fotoalérgica), mas também o espectro de ondas capaz de produzir a manifestação clínica. No primeiro caso, o diagnóstico é feito no próprio consultório, utilizando-se os UVA, os mais comuns; no segundo caso, tenta-se realizar os testes com várias fontes luminosas com diferentes tamanhos de onda. A segunda opção pode ser realizada em laboratórios de investigação fotobiológica. No consultório podem ser realizados os testes a seguir.

### **Fototeste**

Consiste em expor uma pequena área de pele (não comumente exposta, como o dorso) a uma

dose suberitematosa, ou mesmo eritematosa, e observar se a pele toma as características morfológicas da entidade.

## **Fototeste contatante**

Determina a um só tempo a ação da substância indutora e da radiação. A substância suspeita é incorporada a um veículo (em geral, vaselina) na concentração de 1% que se apõe à pele como teste de contato. São escolhidas duas pequenas áreas quadradas: na primeira e na segunda, coloca-se a substância em causa; depois de 48 h, descobre-se a área 2, e faz-se a irradiação com dose suberitematosa ou dose eritematosa. Depois de mais de 48 h, faz-se nova leitura. Os resultados são definidos quando:

- 1 e 2 são igualmente positivos, trata-se apenas de alergia de contato
- 1 e 2 são negativos, não há alergia de contato
- a positividade é apenas em 2, trata-se de fotoalergia.

## **Teste fotointradérmico**

Injeta-se 0,2 mL de uma solução de substância-problema em dois pontos separados da pele; depois de 15 min, irradia-se um e não o outro, o que torna possível a conclusão pela positividade ou negatividade.

### **■ Terapêutica**

Além da eliminação da exposição solar e das possíveis substâncias indutoras, o tratamento varia, em parte, com o tipo de fotodermatose em causa. Nas queimaduras de 2<sup>+</sup> grau, o tratamento é idêntico ao das queimaduras em geral. É interessante ressaltar que, quando o indivíduo muito claro (tipo I-II de pele) expõe-se por prazo longo que induz a queimadura, pode-se, antes da instalação desta, diminuir a intensidade da reação pelo uso de ácido acetilsalicílico e indometacina (bloqueadores das prostaglandinas). Do ponto de vista tópico, nos casos agudos de quaisquer fotodermatoses vesicobolhosas, o uso de compressas nas primeiras 24 h é o ideal; na sequência, aplica-se creme de corticoide. Anti-histamínicos são usados na urticária solar e no prurigo estival. Antimaláricos de síntese, sobretudo a cloroquina, são usados em erupção polimorfa lumínica. Em casos intensos e extensos de fotoalergia, pode-se ir até a corticoterapia sistêmica. O uso oral de betacaroteno é indicado na erupção polimorfa lumínica e nas porfirias.

### **► Prevenção**

A prevenção para as fotodermatoses deve ser feita com a não exposição solar. O uso de vestimentas e de fotoprotetores adequados é indicado; é muito importante usar um fotoprotetor que elimine especificamente o espectro de ondas na entidade particular ou que seja de amplo espectro. Dada a importância do assunto, foi feito anteriormente no Capítulo 73 um estudo pormenorizado dos protetores solares.



# ▶ Bibliografia

## Classificação das fotodermatoses

- Azulay RD, Abulafia LA, Azulay DR. Uma nova classificação das fotodermatoses. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1989;17(1):22-7.
- Boonstra HE, van Weelden H, Toonstra J, van Vloten Wa. Polymorphous light eruption: A clinical, photobiologic, and follow-up study of 110 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Feb;42(2 Pt 1):199-207.
- Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161 Suppl 3:61-8.
- Davis BE, Koh HK. Faces going up in smoke. A dermatologic opportunity for cancer prevention. *Arch Dermatol*. 1992 Aug;128(8):1106-7.
- Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002 Oct;18(5):262-9.
- Gendler EC. Topical treatment of the aging face. *Dermatol Clin*. 1997 Oct;15(4):561-7.
- Glatz M, Hofbauer GF. Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:167-79.
- Klaber RE. Phytophotodermatitis. *Arch Dis Child*. 2006 May;91(5):385.
- Kroon S. *In vitro* and *in vivo* phototoxicity of furocoumarin-containing plants. *Clin Exp Dermatol*. 1988 Mar;13(2):92-6.
- Mehregan D, Hooten J. Adult colloid milium: a case report and literature review. *Int J Dermatol*. 2011 Dec;50(12):1531-4.
- Padilha-Gonçalves A. Nota prévia: miliaria solar. *An Brasil Dermat*. 1979; 54:303.
- Padilha-Gonçalves A, Cotta-Pereira G, Carvalho JJ, Basílio de Oliveira CA. Dermatitis verrucosa elastótica solaris. *Arch Dermatol*. 1984 Dec;120(12):1613.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Oct;37(4):523-49.
- Rucker BU, Haberle M, Koch HU *et al*. Ultraviolet light hardening in polymorphous light eruption a controlled study comparing different emission spectra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1991 Apr;8(2):73-8.
- Santoro FA, Lim HW. Update on photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(4):229-38.

## Doenças precipitadas ou agravadas pelas radiações solares

- Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Azulay RD. Transient acantholytic dermatosis. Presentation of a case. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1986;14(5):345-8.
- Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161 Suppl 3:61-8.
- Chu EY, Wanat KA, Miller CJ, Amaravadi RK, Fecher LA *et al*. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1265-72.
- Santoro FA, Lim HW. Update on photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(4):229-38.

## Abordagem diagnóstica e terapêutica das fotodermatoses

- Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161 Suppl 3:61-8.

Santoro FA, Lim HW. Update on photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(4):229-38.

Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mar;71(3):795-8.

## **Prevenção**

Gonzalez E, Gonzalez S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatosis and sunscreens. *Skin Therapy Lett.* 2008 Jul-Aug;13(6):5-7.

Medeiros VLS, Lim HW. Sunscreen in the management of photodermatosis. *Skin Therapy Lett.* 2010 Jun;15(6):1-3.

## Tratamento pelas Radiações

*Absalom L. Filgueira, Hernán Emilio Duque e Rubem D. Azulay*

O termo *radiação* refere-se ao transporte de energia na forma de partículas pelo espaço, neste caso mediante ondas com um componente elétrico e um magnético.

Conforme visto no Capítulo 73, o espectro eletromagnético solar é constituído por ondas de comprimentos diversos, que variam de frações de nanômetros (nm), como os raios cósmicos, raios gama e raios X, até metros, como nas ondas hertzianas. A radiação do espectro eletromagnético é uma constante e a amplitude ou comprimento da onda é inversamente proporcional à frequência – menor amplitude, maior frequência; maior amplitude, menor frequência (Figura 73.1).

Na terapêutica dermatológica, interessa, sobretudo, a aplicação dos raios ultravioleta, do *laser*, da luz intensa pulsada, da radiofrequência e do ultrassom.

### ► Actinoterapia

*Absalom L. Filgueira, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

Pode ser realizada por meio de raios solares (*helioterapia*) ou por aparelhos de raios ultravioleta, com características variadas (lâmpada de mercúrio, lâmpada fluorescente etc.). Os raios ultravioleta são de 3 tipos: os A, de ondas mais amplas (A1, 340 a 400 e A2, 320 a 340 nm); os B, de ondas médias (290 a 320 nm); e os C, de ondas menores (200 a 290 nm). Os últimos são bactericidas e sem aplicação terapêutica; não alcançam a superfície terrestre, pois são absorvidos pela atmosfera, e são aplicados na indústria. Pelos raios B, um eritema é causado imediatamente (horas a 1 dia), ocorrendo descamação no local.

Deve-se testar a dose eritematosa mínima para cada indivíduo pelo *método simples de Saidman*,

que consiste em fazer, em papel grosso, cinco quadrados com furos de 5 cm<sup>+</sup>, que são colocados no dorso do indivíduo, ao se irradiar a área. A cada minuto, cobre-se uma área, de modo que ao fim de 5 min irradiamos todas as áreas em doses crescentes; verifica-se, então, dentro de 3 h, qual o tempo que provocou o eritema (dose eritematosa). A terapêutica inicia-se com dose eritematosa, acrescida progressivamente (1 min em cada aplicação) nas exposições seguintes. Está claro que se deve considerar o tipo de pele do indivíduo nesses acréscimos subsequentes. Após o eritema, ocorre a descamação e, finalmente, a pigmentação.

A actinoterapia é indicada em acne, pitiríase rósea e psoríase. Com aplicação prévia de solução de bergamota a 25%, a irradiação pelos raios B está indicada na alopecia areata.

Os raios ultravioleta B são muito utilizados em associação com coaltar (*método de Goeckerman*) e com a antralina (*método de Ingram*). Os raios A são empregados em associação oral ou tópica com psoralenos (PUVA).

## ■ **Método de Goeckerman**

Consiste na combinação de UVB (ultravioleta B) com aplicação de coaltar a 2%. Aplica-se uma geleia de coaltar cru sobre as lesões; o coaltar deverá ser totalmente removido antes da aplicação de UVB, em torno de 50 a 70% da dose eritematosa, por meio de uma lâmpada de quartzo de amplo espectro. Nas futuras aplicações, aumenta-se o tempo de 15 a 25%; as aplicações podem ser diárias ou 3 vezes/semana. É útil a remoção prévia de escamas com pomada de ácido salicílico 3 a 5%. O mecanismo de ação parece ser a depressão ou a supressão da síntese de DNA. Os resultados na psoríase são bons, e possibilitam o clareamento das lesões em torno de 20 a 30 sessões. Há autores que substituem o UVB pelo UVA, ou mesmo pela associação UVA-1–UVB. Entre os efeitos adversos, incluem-se a sensibilização ao coaltar, a foliculite e a carcinogênese.

É um método antigo (1925), trabalhoso, relativamente barato e de grande eficácia, pois a remissão é a mais duradoura de todas as modalidades terapêuticas. Recentemente, este método foi utilizado para tratar pacientes que não reagiram bem a pelo menos um tratamento com agente biológico, e o resultado foi considerado muito bom; nenhum dos pacientes piorou ou apresentou efeitos colaterais durante as 3 semanas do estudo.

## ■ **Método de Ingram**

É uma variante da técnica de Goeckerman, que utiliza a antralina. Está contraindicada nos casos de psoríase pustulosa ou eritrodérmica.

A técnica consiste em banho imerso com 120 mL de liquor *carbonis detergens* (LCD, solução de coaltar), dissolvido em água suficiente para encher a banheira. Nesse banho, que deve ser demorado, o paciente procura retirar todas as escamas com movimentos delicados; depois de enxugar-se, é submetido ao UV, de preferência de largo espectro. Os raios UV são usados em doses crescentes; inicialmente por 30 segundos, aumentando-se gradativamente até o máximo de

10 min. O objetivo é provocar apenas um leve eritema com discreta descamação.

Deve-se proteger a pele perilesional com pasta de dióxido de titânio (fotoprotetor). Em seguida, é colocada a pasta de antralina com curativos adequados, para que a substância não seja eliminada e não suje a roupa. Esse procedimento é repetido diariamente; em geral, 15 a 20 dias são necessários. A concentração de antralina varia de acordo com a sensibilidade do paciente (0,1 a 2%). A princípio, os primeiros tratamentos devem ser feitos com concentrações baixas. Certas áreas (dobras cutâneas) exigem concentrações menores.

## ■ PUVA-terapia

É a técnica terapêutica conhecida através da sigla PUVA (psoraleno e UVA), isto é, um processo fotoquimioterapêutico, segundo o qual aplica-se substância fotoativa (o psoraleno, P), e em seguida aplica-se ultravioleta A (UVA, 320 a 400 nm). Estes causam eritema mais tardiamente (início em 24 h e pico em 48 a 72 h). Os psoralenos são furocumarinas que existem em certas plantas e frutas (limão, figo etc.). São substâncias fotossensibilizantes que se tornam ativas após a aplicação do UVA. Agem, inicialmente, ligando-se às bases pirimidínicas e, por fim, inibindo a síntese do DNA, após a exposição ao UVA. O PUVA tem ainda ação depressora sobre o sistema imunológico, possivelmente pela inibição das células de Langerhans. Duas são as substâncias usadas: o metoxaleno (8-metoxipsoraleno, ou simplesmente 8-MOP) e o trimetilpsoraleno. A primeira é usada, de preferência, no tratamento da psoríase, e a segunda, no vitiligo. São administradas por via oral (VO), na dose de 0,5 mg/kg, atingindo os níveis sanguíneos máximos em 2 a 3 h. São metabolizadas no fígado e eliminadas pelos rins dentro de 8 a 10 h. O UVA é fornecido por aparelhos especiais sob a forma de cabine. Esse método tem como vantagem, em relação ao sol, não depender de fatores climáticos, como nuvens, estação do ano e horário. É excepcional a ocorrência de queimadura, o que é quase a regra quando o sol é a fonte de luz; é denominado, entre os colegas, equivocadamente PUVA-sol, pois evidentemente todo o espectro está presente. Tais queimaduras podem, muitas vezes, desencadear o fenômeno de Köebner (Figura 73.6).

O paciente ingere a substância 2 h antes da aplicação; em seguida, é exposto nu à cabine de UVA, usando óculos especiais que não deixam penetrar o UVA. O tempo de exposição é estabelecido por joules/cm<sup>+</sup>, dependendo do tipo de pele. As aplicações são feitas 3 vezes/semana; em cada aplicação, aumenta-se 0,5 a 1 J/cm<sup>+</sup>, enquanto nas peles pigmentadas a dose inicial pode ser de 3 a 5 J/cm<sup>+</sup>.

As maiores indicações para utilização desse método são a psoríase e o vitiligo. Como outras indicações, temos: micose fungoide (fase pré-infiltrativa), eczema atópico, esclerodermia, doença do enxerto *versus* hospedeiro, líquen plano, erupção polimorfa à luz, urticária pigmentar e pruridermias. Não podem utilizar esta técnica cardíacos, crianças, grávidas, pessoas em uso de tetraciclina e citotóxicos e com história pessoal e familiar de melanomas (relativo). Os efeitos

colaterais mais comuns são imediatos (náuseas, prurido, eritema e xerodermia) e tardios (carcinogênese e, possivelmente, catarata).

No caso da psoríase, os resultados aparecem em 20 a 30 aplicações, com regressão das lesões em aproximadamente 80% dos casos. Impõe-se a terapêutica de manutenção (uma aplicação por semana, depois a cada 2 semanas e, finalmente, 1 vez por mês). É de todos os métodos o que oferece recidivas mais tardias. No caso do vitiligo, a resposta terapêutica é mais demorada (meses de tratamento). Dentre os cuidados especiais estão o uso, durante o dia, de óculos com lentes especiais refratárias à penetração de UVA e à superexposição solar. A PUVA-terapia também pode ser feita com aplicação tópica de solução psoralênica a 0,1 a 1% (banhos de imersão e exposição à luz após 15 a 20 min). Em casos específicos (psoríase palmoplantar), são utilizados aparelhos apropriados.

A associação de retinoide ao PUVA (*RePUVA*) e a associação de corticoides locais são medidas úteis. A PUVA-terapia em circulação extracorpórea – fotoférese – tem alcançado bons resultados na síndrome de Sézary porque, sendo o linfócito mais sensível à radiação, é destruído primeiramente. É um método promissor, principalmente para o tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro.

## ■ Fototerapia com UVB-311 nm

A observação de que as radiações ultravioleta de comprimentos de onda de 300 a 313 nm tinham um efeito favorável sobre as lesões de psoríase possibilitou o desenvolvimento de uma lâmpada que, nessa faixa, fosse menos eritemogênica e mais eficaz na redução do infiltrado inflamatório das lesões dessa condição cutânea. Surgiu assim a lâmpada Philips TL-01 que emitia raios UVB em uma estreita faixa de 311 a 312 nm (*narrow-band, NB-UVB*). Como essas lâmpadas são do tipo fluorescente, os mesmos equipamentos utilizados para o PUVA podem ser adaptados.

Estabelecida a dose eritematosa mínima (DEM), as sessões são iniciadas com 70% da DEM; em média 2 a 3 sessões semanais. É uma modalidade terapêutica alternativa ao PUVA; no entanto, esta continua a ser mais eficaz para formas mais graves de psoríase, além de proporcionar tempo mais prolongado de remissão e requerer menos tempo por sessão. O *NB-UVB* em relação ao PUVA tem as seguintes vantagens: não necessitar da substância fotossensibilizante (psoraleno) com todos os seus possíveis inconvenientes, inclusive custo; não é contraindicada na infância, gravidez ou lactação.

## ► *Lasers* em dermatologia

*Emmanuel França e Hernán Duque*

### ■ Conceito

A palavra *laser* é um acrônimo que corresponde a *light amplification by stimulated emission of*

*radiation*, que significa “amplificação de luz por emissão estimulada de radiação”, em que a luz é uma radiação eletromagnética cuja energia é transmitida em ondas pelo espaço por meio de partículas chamadas fótons. A luz é dividida em ultravioleta (UV), luz visível e infravermelho, sendo:

- luz ultravioleta: 200 a 400 nm
  - UVC 200 a 290 nm
  - UVB 290 a 320 nm
  - UVA 320 a 400 nm
- luz visível: 400 a 760 nm
- infravermelha
  - infravermelha curta (*near infrared*): 760 a 1.400 nm
  - infravermelha média (*mid infrared*): 1.400 a 3.000 nm
  - infravermelha longa (*far infrared*): 3.000 nm em diante.

Esta luz exercerá seu efeito sobre a matéria em certas circunstâncias e condições. Os princípios do *laser* se baseiam na Teoria Quântica de Einstein, a qual estabelece que, quando um átomo excitado passa a um estado estável, ele libera um fóton de luz com comprimento de onda específico que, por sua vez, atuará sobre outro átomo excitado, que liberará outro fóton de iguais características e, desse modo, a resposta irá se ampliando, gerando um feixe de luz composto por fótons sincrônicos no tempo e espaço.

Trata-se de uma emissão de luz *monocromática*, ou seja, apresenta um único comprimento de onda, que é dado pelo átomo ou molécula estimulada (meio); *coerente*, significando que as ondas estão em uma mesma fase no tempo e no espaço e, *colimadas*, ou seja, as ondas são paralelas e por serem não divergentes conservam a energia da luz, sendo isto, portanto, uma consequência direta da *coerência* (Figura 75.1).

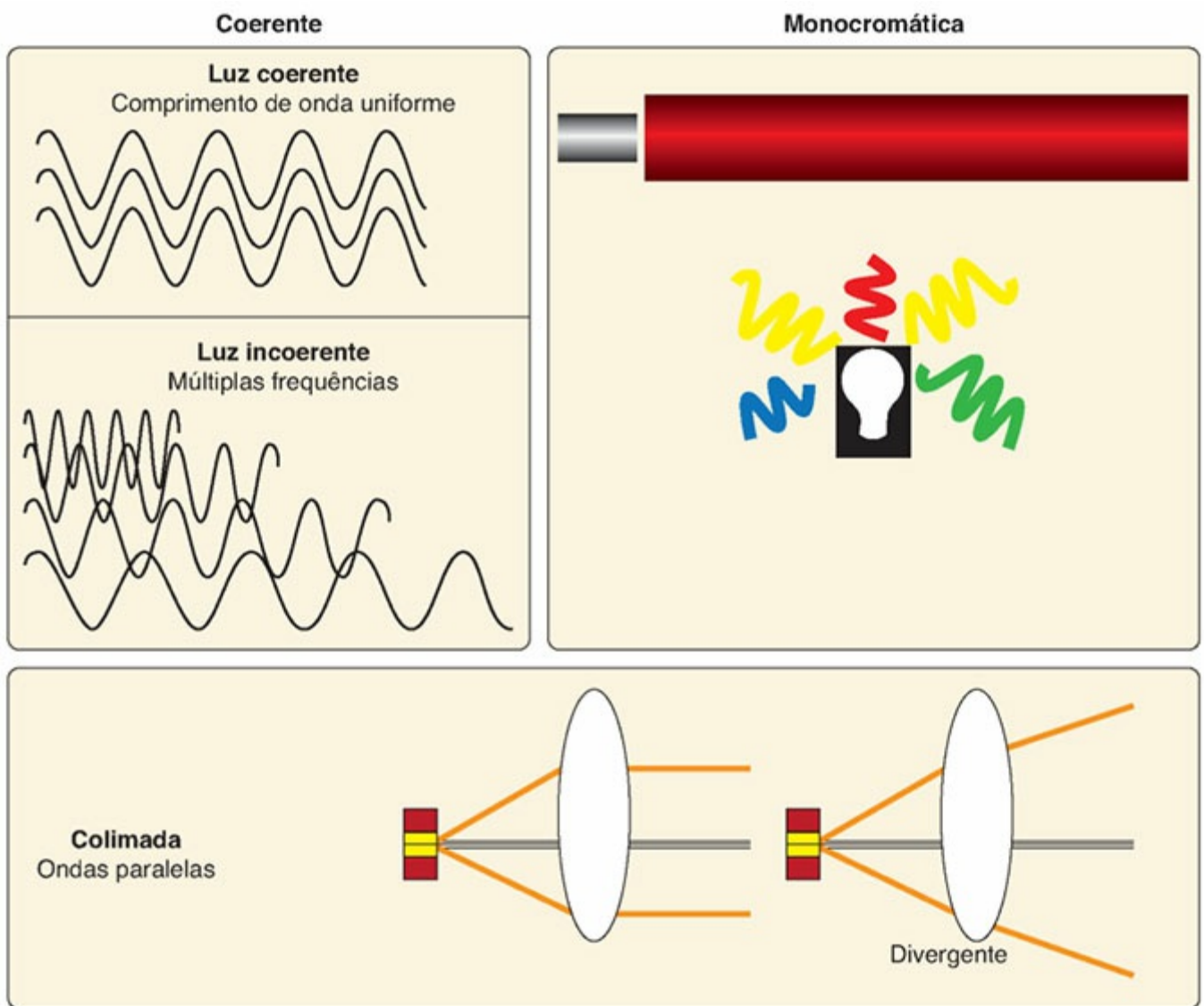


Figura 75.1 Características da luz laser.

Existem múltiplas fórmulas físicas para entender o que é o *laser* e o seu funcionamento, mas em termos práticos é importante saber que:

- a *potência* é expressa em watts
- a *energia* é expressa em joules
- a *duração do pulso* pode ser expressa em segundos, milissegundos, microssegundos, nanossegundos ou picossegundos, dependendo do equipamento
- a *fluência* (densidade de energia) é outro termo que significa energia por unidade de área para um tempo específico ( $F = \text{joule/cm}^+$ ).

Os equipamentos de *laser* são compostos por (Figura 75.2):



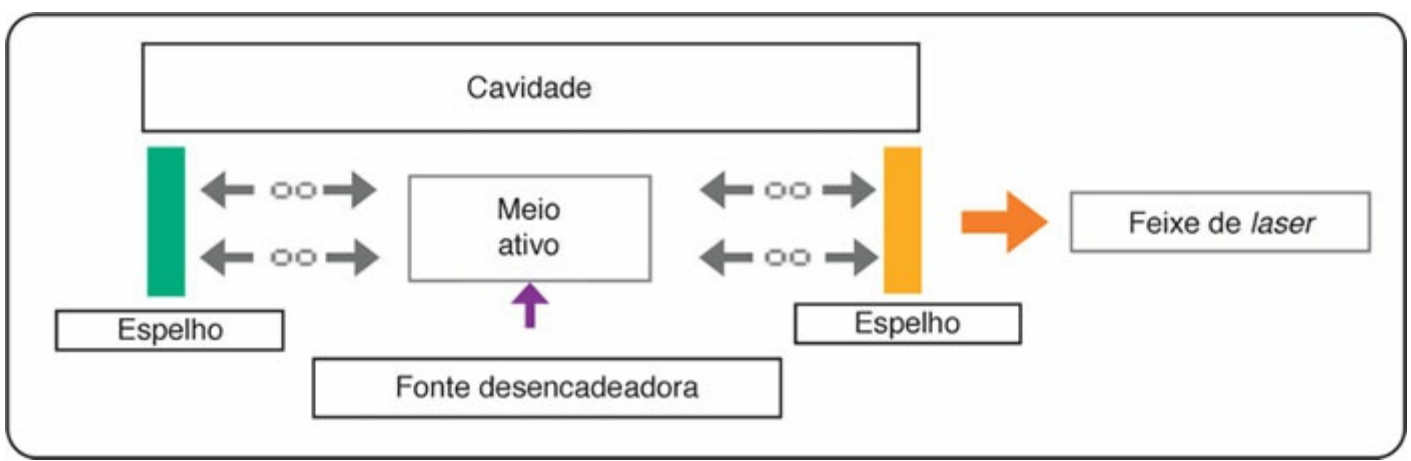


Figura 75.2 Esquema do equipamento laser.

- meio ativo: é a substância que confere as características especiais e o nome a cada equipamento. Pode ser gasoso ( $\text{CO}_2$ , argônio, *excimer*), líquido (corantes) ou sólido (rubi, neodímio, alexandrita)
- tubo de ressonância: é a estrutura que contém o meio ativo
- fonte desencadeadora: produz o estímulo inicial. Pode ser elétrica, óptica, mecânica ou química
- espelhos: localizados em cada extremidade do tubo de ressonância, um deles reflete totalmente os fótons e o outro os reflete parcialmente, sendo por este último que sai o feixe de luz
- sistemas de entrega: fibra óptica ou braços articulados.

Formas de condução:

- contínua: na qual a energia é constante
- pseudocontínua: com pulsos rápidos que parecem contínuos
- pulsada: a energia é transformada em calor rapidamente; provoca menos alterações teciduais. Os pulsos podem ser longos (*Flash-Lamp*) ou curtos (*Q-switched*). A maioria dos *lasers* usados na dermatologia é de modo pulsado, sendo o contínuo usado como *laser* cirúrgico de corte, exemplo  $\text{CO}_2$ .

Na *interação laser-tecido*, devem-se considerar os seguintes aspectos:

- comportamento sobre o tecido
- cromóforo
- fototermólise seletiva
- tempo de relaxamento térmico.

## **Comportamento da luz sobre os tecidos**

A luz, ao entrar em contato com a superfície da pele, pode ser absorvida, provocando um grande efeito local; pode ser difundida, causando um efeito inespecífico; pode ser transmitida a tecidos internos sem causar efeito na superfície; pode ser refletida, tendo um efeito reduzido (Figura 75.3).

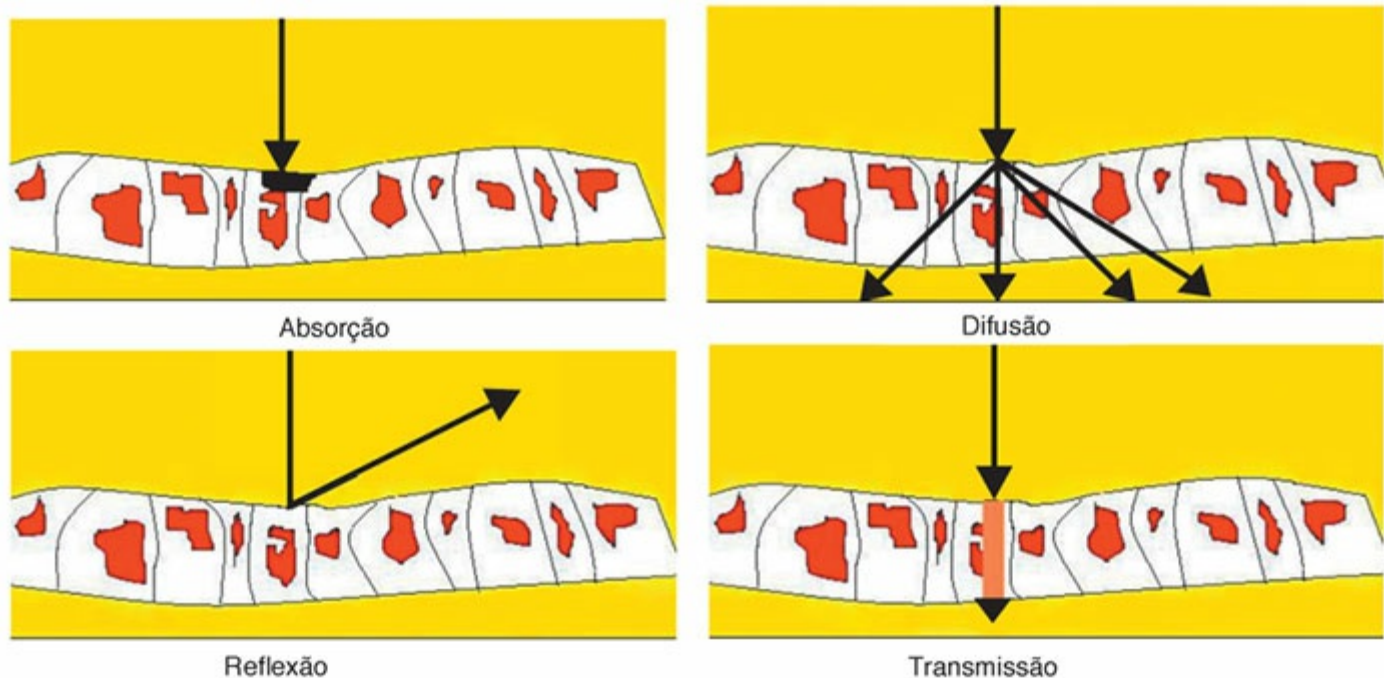


Figura 75.3 Comportamento sobre o tecido.

*Cromóforos* são átomos ou grupo de átomos que absorvem a luz do *laser* de maneira específica. Os cromóforos mais importantes da pele são a água, a hemoglobina e a melanina.

Quando a luz é absorvida pelo cromóforo, há produção de calor intenso, causando a destruição exclusivamente do tecido que contém o cromóforo. Este é o conceito de *fototermólise seletiva*.

O *tempo de relaxamento térmico* (TRT) é o tempo que o tecido irradiado demora para perder 50% do calor sem conduzi-lo aos tecidos vizinhos. O TRT tem relação direta com a espessura do tecido. A duração do pulso deve ser igual ou menor que o TRT, ou seja, o pulso deve ser suficientemente longo para destruir o tecido-alvo e capaz de não difundir calor aos tecidos vizinhos. O TRT da pele é de 695 milissegundos, o dos melanossomos varia de 50 a 100 microssegundos e, nos vasos sanguíneos, vai depender do diâmetro de cada vaso.

Os efeitos da luz do *laser* nos tecidos ocorrem pelos mecanismos:

- **fotoacústico**: com os *lasers Q-Switched* (QS), cuja duração de pulso está na faixa dos nanossegundos e, neste período, provocam a explosão do tecido. Existem já equipamentos com durações de pulso em picossegundos, nos quais a amplitude do pulso é 100 vezes mais curta quando comparada aos equipamentos de nanossegundos
- **fotoablativo**: *excimer*
- **térmico**: corte, vaporização ou coagulação (mais comuns)
- **não térmicos ou fotobioquímicos**: são de baixa densidade de potência e requerem fotorreceptores endógenos ou exógenos. Exemplo deste tipo é a *terapia fotodinâmica* (TFD). Igual mecanismo de ação ocorre com as luzes emitidas pelos diodos (LED). Estes processos são chamados de *fotobioestimulação*.

A proteção da epiderme com sistemas de resfriamento (*cooling device*) eficientes reduz o risco

de efeitos colaterais, aumenta a tolerabilidade do paciente e torna possível o uso de fluências mais elevadas para aumentar a eficácia do tratamento.

## ▪ Lasers para lesões vasculares

A oxi-hemoglobina é o cromóforo nas lesões vasculares, tendo picos de absorção de 418 nm, 517 nm, 542 nm e 577 nm. Os *flashlamp-pumped pulsed dye laser* (PDL) de 585 nm, 595 nm e 600 nm são, no momento, o padrão para o tratamento de lesões vasculares como manchas de vinho do Porto, hemangiomas e telangiectasias. Quanto menor o comprimento de onda, maior será a afinidade também pela melanina, podendo ocorrer alterações pigmentares ao tratarmos os vasos da superfície da pele. Os vasos mais profundos, de coloração mais azulada, respondem melhor com o *laser* de Nd:YAG de 1.064 nm, que penetra mais profundamente na pele. O *laser* de argônio de 488 nm foi substituído porque era fortemente absorvido pela melanina e apresentava elevado risco de cicatrizes hipertróficas. As manchas vinho do Porto requerem 6 ou mais sessões, sendo algumas resistentes, principalmente as mais profundas, com espessuras superiores a 1,5 mm e localizadas no centro da face ou extremidades (Figuras 75.4 e 75.5). A púrpura é o principal efeito colateral dos PDL, que se deve à imediata hemorragia microvascular, trombose e aparecimento de vasculite tardia.



Figura 75.4 Mancha vinho do Porto tratada com LIP, após 5 sessões.



Figura 75.5 Malformação vascular tratada com LIP.

Pode ser utilizada também usar a luz intensa pulsada (LIP) presente em plataformas como Harmony®, Star Lux®, Cutera® e Etherea® para tratar as lesões vasculares. A LIP não é

propriamente um *laser*, embora obedeça ao princípio da fototermólise seletiva. É uma luz não coerente emitida por uma lâmpada de xenônio com espectro de ondas contínuas entre 515 e 1.200 nm, desenvolvendo picos altos de energia em pulsos rápidos. O emprego de filtros (560 nm, 590 nm, 640 nm etc.) possibilita uma seleção (*cut-off*) dos comprimentos de onda, simulando os *lasers* (Quadro 75.1).

Quadro 75.1		Lasers pulsados para remoção de lesões vasculares, além da LIP.	
Tipo de <i>laser</i>	Comprimento de onda	Duração do pulso	
KTP	532 nm (verde)	1 a 200 ms	
Dye <i>laser</i>	585 nm (amarelo), 590 nm, 595 nm, 600 nm	450 μs, 1,5 ms, 0,5 a 40 ms	
<i>Alexandrite</i>	755 nm (vermelho)	3 a 20 ms	
Diodo	800, 810, 930 nm	1 a 1.000 ms	
Nd:YAG	1.064 (IR)	1 a 500 ms	
LIP	515 a 1.200 nm	0,5 a 20 ms	

LIP = luz intensa pulsada; Nd:YAG = *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*; IR = infravermelho.

## ▪ Lasers para lesões pigmentadas

O pigmento endógeno envolvido é a melanina. O alvo do *laser* é o melanossomo, cujo tempo de relaxamento térmico vai de 10 a 100 nanossegundos, porém qualquer *laser* com comprimento de pulso menor que 1 microssegundo pode seletivamente lesá-lo. O espectro de absorção da melanina (de 250 a 1.200 nm) torna possível que qualquer *laser* produtor de luz ultravioleta, visível e infravermelha possa remover pigmentações melânicas não desejadas em algum grau.

Os *lasers* vermelhos são representados pelo *Q-switched ruby laser* – QSRL (694 nm) e pelo *Q-switched alexandrite* (755 nm). Seus longos comprimentos de onda penetram mais profundamente na derme, tendo indicação formal para o tratamento do nevo de Ota.

Seu mecanismo de ação envolve fototermólise seletiva, ruptura mecânica fotoacústica e alteração química do alvo tecidual. As partículas de pigmento, fragmentadas, são removidas (capturadas) pelos vasos linfáticos. Há perda nas crostas epidérmicas e refagocitação por células dérmicas.

O grande comprimento de onda do *Q-switched Nd:YAG* (1.064 nm – *laser* infravermelho) possibilita penetração dérmica profunda e melhor reação nas peles mais escuras, tendo resposta semelhante ao *ruby* e *alexandrite* no tratamento dos nevos de Ota e Ito, com um número de aplicações variável de 5 a 15 vezes, com intervalos mensais (Quadro 75.2).

Quadro 75.2		Lasers para lesões pigmentadas.	
Tipo de <i>laser</i>	Comprimento de onda	Duração do pulso	
<i>Q-switched ruby</i>	694 nm	25 a 40 ns	
<i>Q-switched alexandrite</i>	755 nm	50 a 100 ns	

Nd:YAG = *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*.

Como regra geral, os lentigos solares são tratados 1 ou 2 vezes com boa resposta em torno de 70% dos casos. Já as manchas *café-au-lait* necessitam de 1 a 6 sessões em média, com resposta de 33%; a repigmentação acontece em 50% dos pacientes depois de 1 ano. O nevo *spilus* pode ser tratado eficientemente com o QSRL. As lesões pigmentadas das membranas mucosas podem ser removidas facilmente. Já o melasma, as pigmentações pós-inflamatórias e o nevo de Becker não podem ter o QSRL rotineiramente recomendado para o seu tratamento.

Lesões melanocíticas geralmente não são tratadas com esses *lasers*, pois células não pigmentadas, existentes nas proximidades das lesões melanocíticas, não absorvem a luz do QSRL e, assim, não reagem a essa forma de tratamento. Não existem informações avaliáveis sobre o risco dessas células para se tornarem malignas. A redução das células névicas superficiais é observada histologicamente, mas não há redução na derme reticular profunda. São exceções os nevos de Ota e Ito, para os quais não existem terapêuticas alternativas.

A maior parte dos pigmentos das tatuagens responde bem a esses *lasers*, com exceção do vermelho para o *ruby* e do verde para o *Nd:YAG*. O *laser Q-switched Nd:YAG* tem a particularidade de, em alguns equipamentos, ter seu fluxo dividido pela metade e conseguir um fluxo adicional de 532 nm, o qual é muito útil para as cores escuras e o vermelho, além de atuar de maneira excepcional nos lentigos e nas manchas *café-au-lait*. As tatuagens amadoras clareiam após 4 a 6 sessões, em média, enquanto as tatuagens profissionais requerem mais 2 a 4 sessões adicionais. Eventualmente podem surgir bolhas e, em alguns pacientes, quando se usa uma fluência elevada, pode haver sangramento no momento da aplicação. Despigmentação transitória pode ocorrer em 1 a 5% dos casos (Figura 75.6).

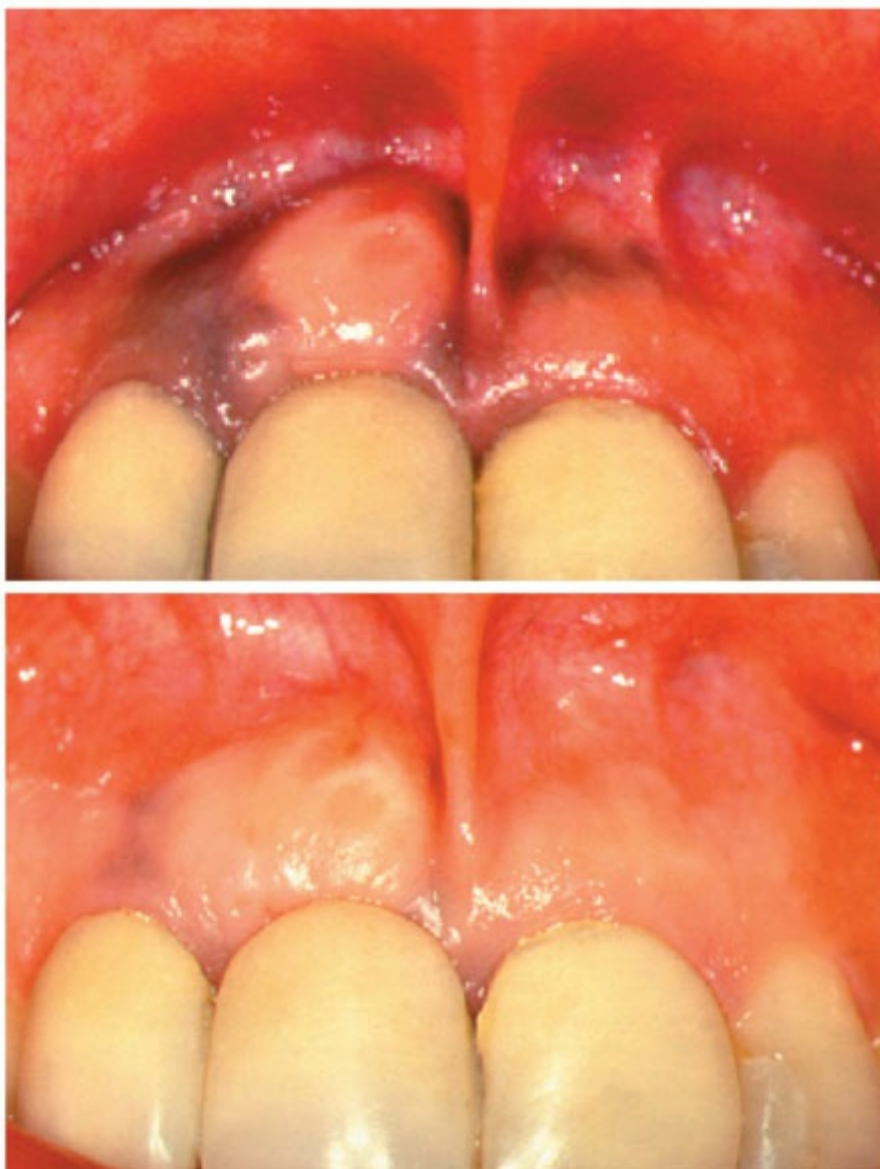


Figura 75.6 Tatuagem de amálgama tratada com ruby laser, após 5 sessões.

Já existe uma nova tecnologia cuja duração de pulso é de 750 picossegundos (ps). O meio ativo é alexandrita (755 nm). Tem-se mostrado efetivo em tatuagens coloridas e em lesões pigmentadas benignas com menos sessões do que com os QS anteriores.

### ▪ Lasers para rejuvenescimento

O *resurfacing* consiste em uma renovação cutânea por meio do *laser* com base no princípio da fototermólise seletiva, no qual o cromóforo é a água presente nas células. A epiderme e a derme papilar são retiradas com um mínimo de sangramento. É indicado principalmente para a correção das rugas causadas pelo fotoenvelhecimento e para cicatrizes de acne (Figura 75.7). Existem *lasers* ablativos e não ablativos, tendo cada um suas próprias indicações, contraindicações e efeitos colaterais.



Figura 75.7 Resurfacing com laser de CO<sub>2</sub>.

Os *lasers* mais usados para esses procedimentos ablativos são o érbio de 2.940 nm e o CO<sub>2</sub> de 10.600 nm, infravermelho, sendo este a primeira escolha, por produzir melhor hemostasia e causar, além de renovação epidérmica, um aquecimento dérmico muito importante que ajuda na remodelação do colágeno por estímulo aos fibroblastos.

Essa técnica pode ser válida em casos de queilite actínica, doença de Hailey-Hailey, doença de Darier, eritroplasia de Queyrat e hiperchromia palpebral (olheiras). O princípio pelo qual a técnica é utilizada na doença de Hailey-Hailey é que o defeito estrutural só compromete as células epidérmicas, respeitando o epitélio folicular, a partir do qual a reepitelização vai se realizar.

O *laser* de CO<sub>2</sub> também pode ser empregado de maneira focalizada em diversas incisões cirúrgicas para remoção de tumores de etiologias variadas, em blefaroplastias ou na vaporização de tumores benignos (Figuras 75.8 a 75.13).





Figura 75.8 Hiperplasia sebácea tratada com laser de CO<sub>2</sub>.

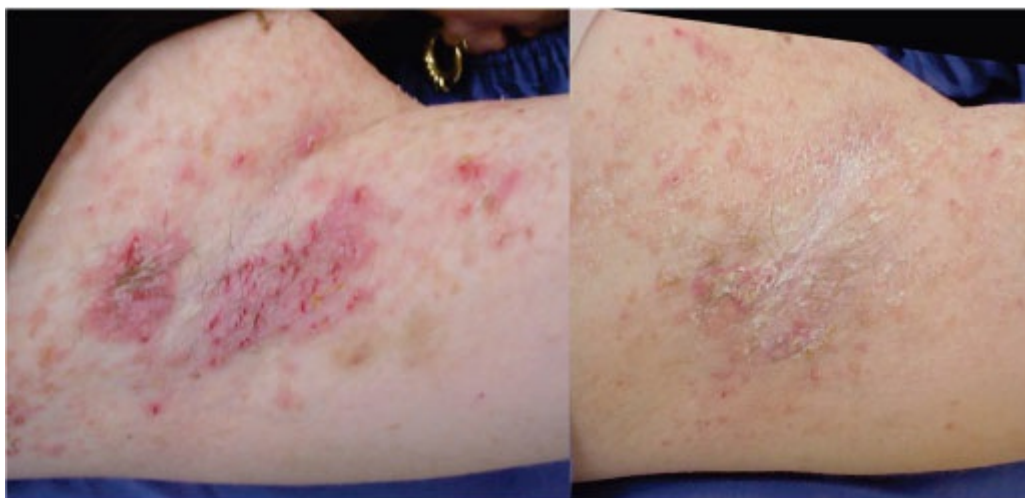


Figura 75.9 Paciente com Hailey-Hailey tratado com laser de CO<sub>2</sub>.



Figura 75.10 Paciente com nevo epidérmico sistematizado, tratado com laser de CO<sub>2</sub>.



Figura 75.11 Paciente com carcinoma basocelular (CBC) tratado com laser de CO<sub>2</sub> e criocirurgia.



Figura 75.12 Xantelasma e dermatose papulosa nigra tratados com laser de CO<sub>2</sub>. A. Antes do procedimento. B. Depois do procedimento.



Figura 75.13 Ceratoses seborreicas tratadas com laser de CO<sub>2</sub>. A e C. Antes do procedimento. B e D. Depois do procedimento.

Dentre as complicações, temos o eritema persistente, a hiperpigmentação, as cicatrizes hipertróficas e uma hipo ou acromia permanente, que surge tardiamente 6 a 12 meses após o procedimento. Essas complicações foram minimizadas com o advento do *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado, o qual apresenta as seguintes vantagens:

- menor tamanho do *spot*, provocando, portanto, menor aquecimento colateral e, em consequência, menor eritema posterior
- menor densidade de padrão, deixando pontes intactas que permitem melhor relaxamento térmico e maior rapidez de recuperação
- o escaneamento dos *spots* é feito de maneira aleatória, e não sequencial, possibilitando também um melhor relaxamento térmico.

O rejuvenescimento com *lasers* não ablativos (como o Nd:YAG de 1.320 nm e duração de pulso

de 200 ms) ou a LIP oferece uma alternativa aos *lasers* de *erbium*:YAG (Ex-YAG) e CO<sub>2</sub>, sem produzir *downtime* importante, para os pacientes com rugas discretas e cicatrizes. Têm-se desenvolvido múltiplos equipamentos com estas características que combinam diversos comprimentos de onda com uma emissão fracionada, mas cujo objetivo final é a preservação da epiderme e a lesão térmica da derme que melhora o fotoenvelhecimento pelo estímulo sobre o fibroblasto. Evidências histológicas, 6 meses após o tratamento, mostram aumento das fibras colágenas e elásticas na derme superficial, com aumento da celularidade e do depósito de mucina.

## ▪ Lasers para remoção de pelos

A maioria dos *lasers* usados para a remoção de pelos destrói o pelo seletivamente, atingindo a melanina, o cromóforo natural do folículo. Comprimentos de onda entre 600 e 1.100 nm são efetivos devido à sua boa absorção pela melanina e à sua profunda penetração na derme. Para conseguirmos a remoção dos pelos de modo prolongado, necessitamos da destruição da região do *bulge*, da matriz do pelo ou da papila dérmica.

A perda permanente de pelos é obtida quando se aplica uma fluência adequada que leve à miniaturização do folículo, com sua degeneração e fibrose. Um índice de sucesso de até 95% pode ser obtido quando se usa o *laser* de diodo, principalmente com pulsos superiores a 20 milissegundos. Uma perda a longo prazo de 15 a 35%, após cada sessão, é observada quando fluências adequadas, geralmente superiores a 30 J/cm<sup>2</sup>, são usadas em pacientes com pelos terminais grossos e pretos.

O uso de sistemas de resfriamento (*cooling device*) pode reduzir a agressão à epiderme e a dor, principalmente em peles escuras. Nenhum dos *lasers* atualmente disponíveis consegue destruir bem os pelos loiros ou brancos; sucessos limitados têm sido obtidos com o uso de *laser* de *alexandrite* ou LIP, mas só em fototipos baixos (Quadro 75.3).

**Quadro 75.3**

*Lasers* para remoção de pelos.

Tipo de <i>laser</i>	Comprimento de onda	Duração do pulso
<i>Ruby</i> pulso longo	694 nm	1,2 a 3 ms
<i>Alexandrite</i>	755 nm	2 a 40 ms
Diodo	800 nm	5 a 100 ms
Nd:YAG pulso longo	1.064 nm	10 a 100 ms
LIP550	1.200 nm	Variável

LIP = luz intensa pulsada; Nd:YAG = *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*.

## ▪ Lasers para outras condições da pele

Entendemos que o *laser* de CO<sub>2</sub> é, no momento, o equipamento mais indicado para os pequenos procedimentos cirúrgicos do consultório. A utilização do *laser* de CO<sub>2</sub> é de extrema utilidade na vaporização da maioria das lesões benignas da pele e, mesmo, em lesões malignas como o CBC

**Quadro 75.4**Indicações para uso dos *lasers* de CO<sub>2</sub> e Er:YAG.

Lesões benignas da pele	Lesões pré-malignas e malignas da pele
Acne – cicatrizes atróficas	Ceratoses actínicas
Acrocórdons	Queilite actínica
Anfiofibromas	Doença de Bowen
Cicatrizes hipertróficas Cisto mucoso	Eritroplasia de Queyrat
Granuloma piogênico	CBC superficial
Hiperplasia sebácea	
Lentigos solares	
Nevo epidérmico	
Ceratoses seborreicas	
Ritides faciais	
Siringomas	
Tricoepiteliomas	
Verrugas	
Xantelasma	
Ritides não faciais (somente Er:YAG)	

CBC = carcinoma basocelular.

O cuidado com a fumaça liberada no ato cirúrgico é fundamental pelos perigos potenciais para o paciente e, principalmente, para o próprio médico, devendo-se sempre usar aspiradores.

O *laser* de Er:YAG tem um comprimento de onda de 2.940 nm, sendo 16 vezes mais absorvido pela água do que o *laser* de CO<sub>2</sub>, o que faz com que seja menos efetivo na coagulação dos vasos; tendo em comum muitas de suas indicações.

Os queloides e as cicatrizes hipertróficas podem ser tratados com PDL, respondendo satisfatoriamente em percentuais que variam de 57 a 83%. Isso pode ser explicado pela destruição seletiva das estruturas vasculares nas cicatrizes, com resultante isquemia tissular, alteração do metabolismo do colágeno e indução da liberação de collagenase. Ainda se observa aumento dos mastócitos provocando uma resposta imune-mediada. Outros equipamentos que têm se mostrado efetivos nestas indicações são os LIP, os *lasers* ablativos e os não ablativos.

Também se verificou que o uso do PDL (585 nm, 450 ms, 3 J/cm<sup>2</sup>) levou à melhora de estrias, principalmente das pequenas. Os *lasers* de luz visível, a baixas fluências, estimulam a proliferação dos fibroblastos.

O PDL, destruindo seletivamente os capilares dérmicos superficiais, pode efetivamente tratar verrugas.

O *excimer laser* de 308 nm (comprimento de onda semelhante ao UVB *narrow-band*) é usado para o tratamento de lesões de psoríase e vitiligo localizadas.

Também existe evidencia da eficácia dos *lasers* no tratamento de onicomicoses, sem ter ainda uma comparação com a terapia farmacológica.

O *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado profundo pode ser útil no tratamento de ocronose exógena.

## ▪ Considerações sobre a segurança com o uso dos lasers

### **Lesão ocular**

É fundamental o uso de óculos protetores adequados, inclusive para *lasers* com duplo comprimento de onda. A lesão é comprimento de onda-dependente. Assim, *lasers* como o CO<sub>2</sub> e o *excimer*, que são absorvidos pela água, afetam a córnea. Os tipos 411, 510, 532, 577, 585, 694 e 1.064 nm são absorvidos pelo pigmento do epitélio retiniano. O argônio, 532 YAG, e *pulsed dye*, 585 nm, são absorvidos pela hemoglobina, provocando lesão vascular na coroide. Ocasionalmente pode causar cegueira.

### **Infecções**

Devem-se usar luvas, máscaras e óculos protetores. Esporos de bactérias sobrevivem a baixas irradiâncias. Já se cultivou HPV na fumaça após tratamento de verruga com *laser* de CO<sub>2</sub>. Os evacuadores de fumaça devem ficar a 2 polegadas do campo cirúrgico. A fumaça pode ser carcinogênica. Fragmentos de tecidos produzidos pelos *Q-switched lasers* não são carbonizados e podem ser infectantes.

### **Fogo**

A alta energia pode provocar combustão: oxigênio, metano (ter cuidado perto de tubo endotraqueal e região perineal), cabelo, produtos de papéis e roupas. Áreas próximas ao campo cirúrgico devem ser protegidas com compressas úmidas para evitar combustão.

### **Choque elétrico**

*Lasers* requerem altas voltagens. Mortes já foram relatadas.

## ▶ **Terapia fotodinâmica**

*Maria Claudia Almeida Issa*

### ▪ **Conceito**

A combinação de luz e produtos químicos para tratar doenças de pele é amplamente praticada na dermatologia. Na terapia fotodinâmica (TFD), uma reação química ativada por luz é usada para destruição seletiva de um tecido. A reação requer um produto químico fotossensível no tecido-alvo e uma fonte de luz. A reação fotoquímica, desencadeada devido ao oxigênio, produz radicais livres e, principalmente, oxigênio *singlet*, que são citotóxicos.

Pesquisas clínicas culminaram com aprovação mundial da TFD para tratamento de câncer de bexiga, esôfago e pulmão. A utilização dessa terapia na Dermatologia, em muitos centros do mundo, tem revelado eficácia no tratamento de lesões pré-malignas, câncer e também de algumas doenças benignas da pele.

## ▪ **Histórico**

O uso de fotossensibilizantes químicos para tratamento de doenças da pele já ocorria no antigo Egito, Índia e Grécia: extratos botânicos e luz eram utilizados para tratar psoríase e vitiligo. Este conceito é conhecido como fotoquimioterapia e representa a base das diferentes terapias, como PUVA, fotoforese extracorpórea e terapia fotodinâmica.

A era da TFD foi iniciada em 1900 por Raab, que observou a morte de *Paramecium caudatum* depois da exposição de luz na presença de corante. Subsequentemente, em 1904, von Tappeiner e Jesionek usaram eosina tópica e luz visível para tratamento de tumores da pele, condiloma e lúpus vulgar. No início dos anos 1960, Lipson e Schwartz, na Clínica Mayo, usaram hematoporfirina em pacientes submetidos à cirurgia, para fluorescência de tecido neoplásico, demonstrando localização tumoral do fotossensibilizante.

A expansão clínica da TFD se deve ao trabalho pioneiro de Dougherty *et al.*, que apresentaram aplicação bem-sucedida desta técnica para tratamento de câncer cutâneo e outras malignidades, em 1978. Para evitar as limitações dos fotossensibilizantes de uso sistêmico, como fotossensibilidade prolongada, investigadores começaram a estudar agentes fotossensibilizantes que pudessem ser usados topicamente. Em 1990, Kennedy *et al.* introduziram o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) como novo agente fotossensibilizante. Este é um profármaco com capacidade de penetrar através do estrato córneo em uma variedade de tumores cutâneos, bem como nas glândulas sebáceas. Os autores observaram que o ácido 5-ALA pode ser transformado, dentro das células, em derivado porfirínico altamente fotoativo, a protoporfirina IX.

Em 1999, pesquisas resultaram em aprovação pela FDA (Food and Drug Administration) do ácido 5-aminolevulínico, Levulan Kerastick® (Dusa Pharmaceuticals, Inc.) para tratamento de ceratoses actínicas múltiplas do segmento cefálico. Em 2001, na Europa, o metilaminolevulinato (MAL 16%), Metvix® (PhotoCure ASA) foi aprovado para tratamento de ceratoses actínicas e carcinoma basocelular (CBC). Em 2004, o MAL foi aprovado para tratamento de ceratoses actínicas nos EUA. No Brasil, o Metvix® foi aprovado para tratamento de ceratoses actínicas e para CBC em 2006. Em 2009, o Metvix® também foi aprovado para tratamento da doença de Bowen. Uma nova apresentação farmacêutica de MAL a 20% deverá ser comercializada em futuro próximo.

## ▪ **Fotossensibilizantes**

Um fotossensibilizante ideal deve ser minimamente tóxico, penetrar mais rapidamente no tecido anormal (alvo) do que no tecido normal, ser rapidamente eliminado do tecido normal, ser ativado por comprimento de onda que penetre adequadamente no tecido-alvo, e ser capaz de produzir grande quantidade de produtos citotóxicos. A utilização de fotossensibilizantes sistêmicos é limitada pela fotossensibilização prolongada (4 a 6 semanas). A principal vantagem da utilização de TFD tópica é a fotossensibilidade limitada à área tratada e à duração de poucos dias,



aproximadamente 2.

Os fotossensibilizantes utilizados em terapias dermatológicas são, em geral, produzidos endogenamente, depois de aplicados na pele. Penetram no tecido-alvo e também no tecido normal adjacente. Os fotossensibilizantes podem ser derivados de porfirinas ou não. As porfirinas absorvem a luz em diferentes comprimentos de onda, com absorção máxima próximo de 400 nm e em outros 4 picos de menor absorção entre 500 e 635 nm. Outros fotossensibilizantes incluem o derivado de benzoporfirina usado para tratamento de CBC. O SnET2 (tineteiopurpurina) é usado para CBC, metástase cutânea de câncer de mama, sarcoma de Kaposi e câncer prostático. É administrado por via intravenosa, e alguns pacientes apresentam fotossensibilidade por até 30 dias. A mono-1-aspartilclorina e 6 (Npe6) é um fármaco de administração intravenosa que tem sido usado para tumores cutâneos, mamários e do trato geniturinário.

## **Ácido aminolevulínico e metilaminolevulinato**

O ácido aminolevulínico (ALA) é um precursor da protoporfirina IX (PpIX), composto fotossensível. A formação de PpIX ocorre pela via de biossíntese do heme. A PpIX pode ser sintetizada localmente, por esta via, em todas as células nucleadas. O acúmulo de PpIX no tecido tumoral ocorre, provavelmente, pela atividade reduzida da ferroquelatase e aumento da atividade da porfobilinogênio deaminase.

A penetração do ALA é influenciada pela espessura da pele e pela ocorrência de lesões cutâneas. O ALA tem maior penetração sobre pele alterada como nas ceratoses actínicas, dano solar, abrasões, inflamação. A quantidade anormal de queratina nos carcinomas facilita a penetração do ALA. Esta penetração é facilitada pela curetagem prévia das lesões.

O MAL é um derivado esterificado do ALA; por ser lipofílico, é esperado que o MAL penetre mais facilmente e mais profundamente nas lesões. É descrita maior seletividade do MAL às células neoplásicas, quando comparado ao ALA.

### **▪ Fontes de luz**

A fonte de luz a ser utilizada para a TFD deve emitir comprimentos de onda no espectro de absorção do fotossensibilizante. Os picos de absorção das porfirinas são 410 (máximo), 505, 540, 580 e 630 nm. A fotoativação depende da quantidade de luz absorvível que alcança o fotossensibilizante no tecido-alvo e o comprimento de onda adequado depende da profundidade do tecido-alvo e da capacidade de absorção do fotossensibilizante.

*Lasers* e não *lasers* têm sido usados com sucesso na TFD para tratamento dermatológico. Entre os *lasers* estão o de vapor de ouro (628 nm) e os *pumped dye lasers*, *lasers* de corante bombeados por vapor de cobre, Nd-YAG e de argônio. As fontes de luz policromática são mais econômicas do que os *lasers*. Elas incluem desde projetores de *slides* modificados (400 a 650 nm) até lâmpada de xenônio (600 a 660 nm) e halogênio (600 a 800 nm) que produzem luz filtrada para excluir a emissão de luz infravermelha. A luz intensa pulsada (LIP) emite de 590 a 1.200 nm

e tem sido usada para remoção de ceratoses actínicas simultaneamente ao fotorrejuvenescimento.

As lâmpadas LED (*light emitting diode*) são usadas com frequência para TFD tópica. Elas podem emitir luz com comprimentos de onda azul como a BLU-U® (Dusa Pharmaceuticals), bem como a BI-LIGHT® (Alma Lasers), que pode emitir, separadamente e/ou simultaneamente, luz com comprimento de onda azul e vermelho. O Aktelite® (Galderma) usado com o MAL emite luz de comprimento de onda vermelho.

## ▪ Mecanismo de ação

Na TFD ocorre reação química ativada por luz, quando há oxigênio, para destruição seletiva de um tecido. A reação requer um fotossensibilizante no tecido-alvo e uma fonte de luz que emita comprimento de onda que seja absorvida pelo fotossensibilizante escolhido. A reação fotoquímica produz radicais livres e oxigênio *singlet*, citotóxicos ao tecido-alvo. A TFD provoca a morte das células tumorais por destruição direta do tecido, por dano dos vasos sanguíneos, e por ativação da resposta imune.

Durante a TFD, o agente fotossensibilizante ligado ao tumor é ativado. Essa ativação leva-o do estado de repouso ao estado de ativação chamado de *singlet*, de meia-vida curta. As moléculas podem progredir na cadeia de reações químicas até alcançar o estado *triplet* de meia-vida longa. As moléculas no estado *triplet* podem sofrer dois tipos de reação. Na reação tipo I, as moléculas interagem com substratos biológicos para formar radicais livres, como os radicais superóxido, hidroxila e peróxido. Na reação do tipo II, as moléculas transferem sua energia diretamente para o oxigênio intracelular, formando o oxigênio *singlet*, altamente reativo e responsável pela morte celular. A reação tipo II predomina na TFD, enquanto a do tipo I, no tratamento que envolve 8-metoxipsoraleno e ultravioleta A (PUVA).

## ▪ Aplicações clínicas

A TFD deve ser considerada principalmente nos casos em que haja lesões pré-malignas, como ceratoses actínicas, ou malignas não melanoma superficiais (CBC e doença de Bowen). As lesões superficiais, múltiplas, extensas e disseminadas são indicações precisas, evitando cicatrizes. A TFD pode ser repetida várias vezes, se necessário; é também indicada para pacientes imunossuprimidos, como os transplantados e pacientes idosos que precisariam de internação para cirurgia. A TFD como método de fluorescência diagnóstica tem sido recomendada para diagnóstico e delimitação de margem tumoral, diminuindo a retirada de pele sã durante a remoção de CBC.

A TFD está contraindicada para portadores de porfíria e para pacientes que apresentem reação alérgica aos medicamentos fotossensibilizantes. O uso de anticoagulante não contraindica o procedimento, mas exige cuidado no preparo da lesão. Pacientes que utilizam antioxidantes orais ou anti-inflamatórios poderão ter resposta fototóxica e inflamatória diminuída.

## Ceratose actínica

A TFD atua seletivamente nas lesões de ceratose actínica e também nas células alteradas ainda sem lesão visível clinicamente. *Laser* ou luzes não coerentes podem ser usados para tratamento de ceratoses. Luz visível de amplo espectro ou luzes de comprimentos de ondas azuis ou vermelhas podem ser usadas com sucesso. Antes da aplicação do fotossensibilizante, as lesões devem ser preparadas. Curetagem superficial, principalmente das lesões hipertróficas, é fundamental para penetração do medicamento e para eficácia terapêutica. A TFD para ceratoses actínicas apresenta taxa de cura de até 100%, com excelente resultado cosmético. Estudos iniciais relatavam 3 a 20 h de tempo de aplicação do medicamento antes da exposição da luz. Atualmente, o chamado tratamento de contato curto, com tempo de aplicação do fotossensibilizante de 30 a 60 min, também se mostra eficaz. Eritema, edema discreto e crosta com dor de pequena intensidade são efeitos colaterais temporários e bem tolerados (Figuras 75.14 a 75.17).

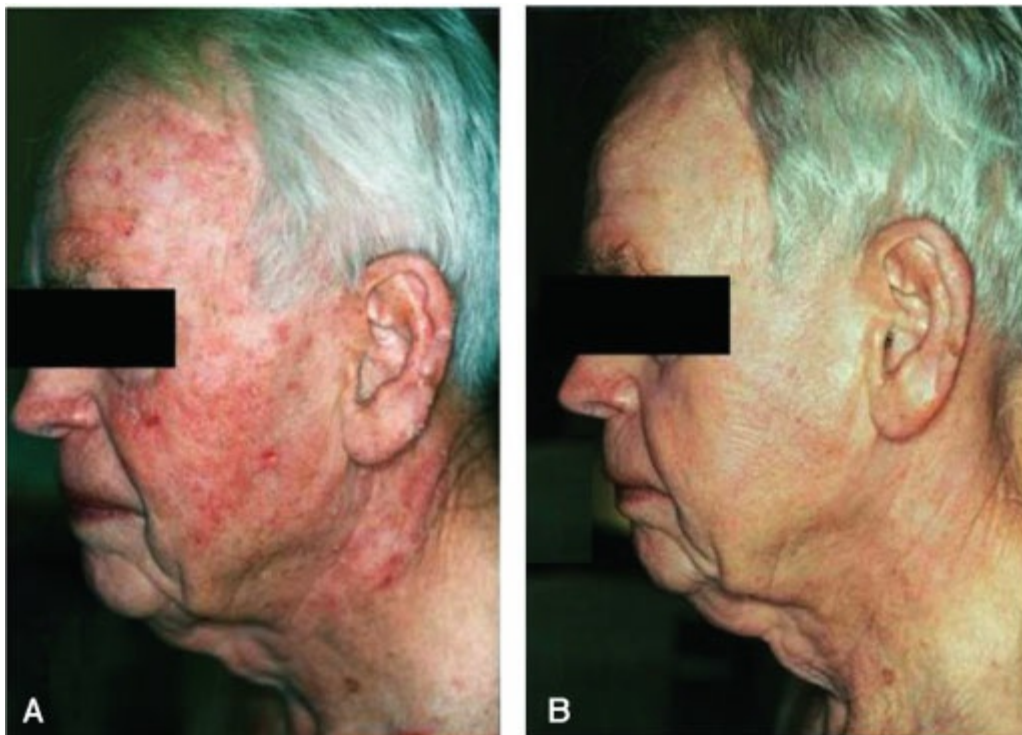


Figura 75.14 A. Ceratose actínica. B. Após 3 meses de tratamento com metilaminolevulinato e luz vermelha.



Figura 75.15 A. Ceratose actínica. Evolução do tratamento com ALA e luz azul. B. Com 3 dias. C. Com 30 dias.

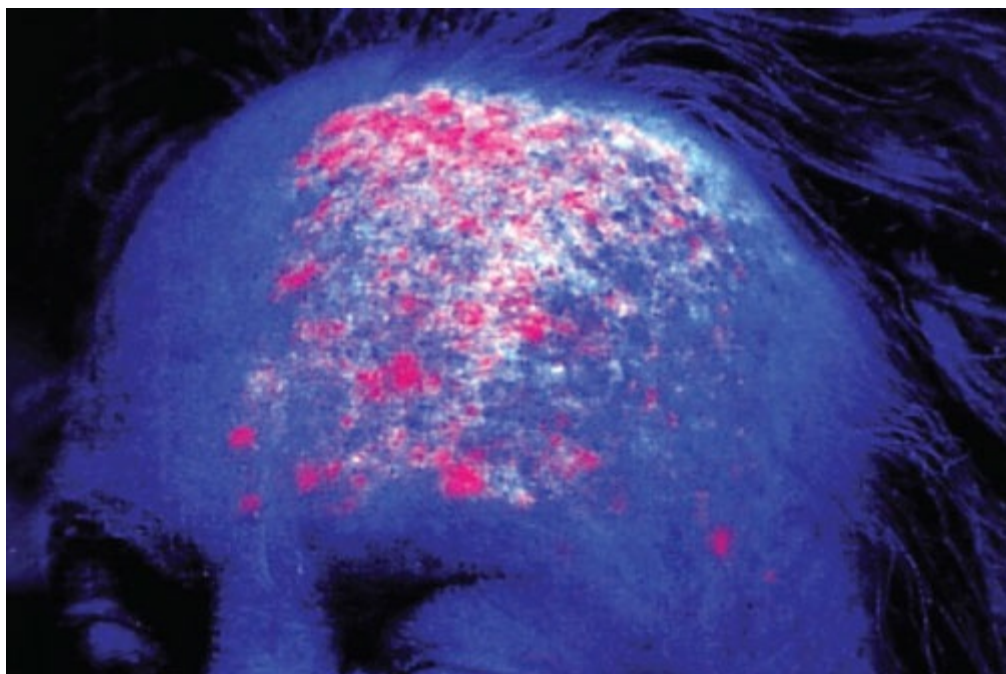


Figura 75.16 Ceratose actínica. Observe a fluorescência do conjunto de células com maior atividade mitótica. Tratamento com Metvix® e Aktilite®.

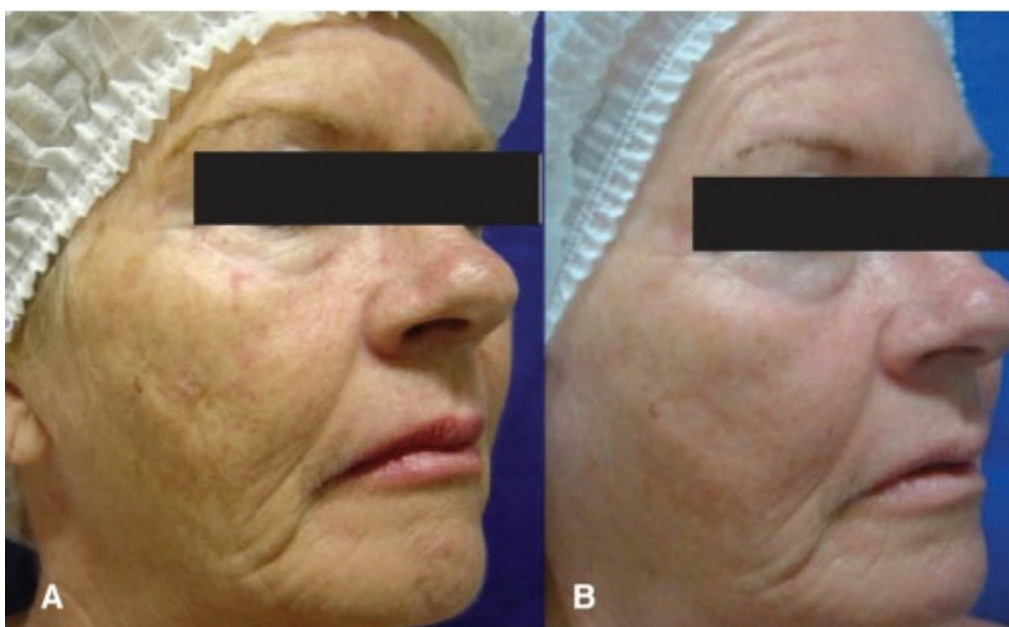


Figura 75.17 A. Ceratoses actínicas na face. B. Após 6 meses de tratamento com MAL 16% e luz vermelha.

## ***Carcinoma basocelular***

A TFD com fotossensibilizante sistêmico, derivado de hematoporfirina, tem relato de reação total em até 100% dos casos. Apesar de bom efeito cosmético, o paciente precisa evitar a luz solar por 6 a 8 semanas. É descrito que a TFD tópica com ALA pode curar o carcinoma em 50 a 100% dos casos. A taxa de recidiva é menor quando o CBC superficial tem menos de 2 mm de espessura. Para preparo da lesão é feita curetagem ou abrasão com a própria gaze, e o tempo de aplicação do ALA é de 4 a 6 h.

A utilização de MAL por 3 h e exposição à luz vermelha (Aktilite®) pode alcançar taxa de cura de até 100% para CBC superficial. Há relatos de remissão completa em 78 a 83% dos casos de

CBC superficial e nodular com MAL e luz vermelha. Apenas o MAL está aprovado para tratamento de CBC superficial e nodular (Europa e Brasil) (Figuras 75.18 e 75.19).

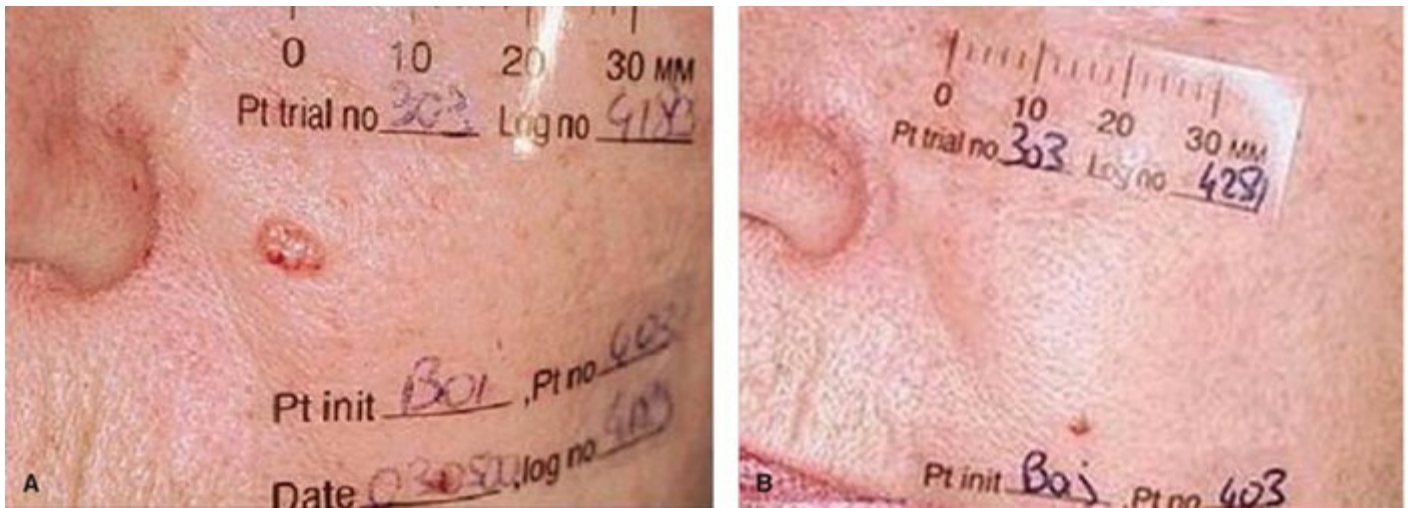


Figura 75.18 A. Carcinoma basocelular. B. Evolução com 3 meses de tratamento com Metvix® e Aktelite®.

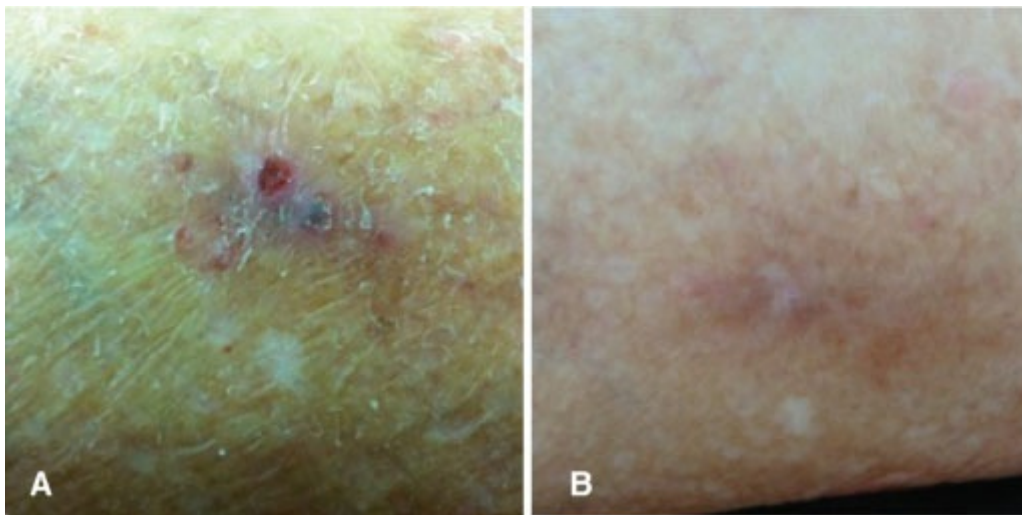


Figura 75.19 A. Carcinoma basocelular superficial na perna. B. Evolução com 12 meses do tratamento com MAL 20% e luz vermelha.

## **Doença de Bowen**

A TFD é potencialmente útil para tratamento de placas grandes, com 40 a 80 mm de diâmetro. O ALA pode ser aplicado sob oclusão antes da exposição da luz. A taxa de cura é de 89 a 100% e a taxa de recorrência é de 10% ou menos por até 18 meses de acompanhamento. Entre os efeitos colaterais, dor de pequena intensidade durante a exposição da luz ou nas primeiras 48 h. Nesse mesmo período, edema e eritema. Regressão desses efeitos, com formação de crostas em 7 a 10 dias (Figuras 75.20 e 75.21).

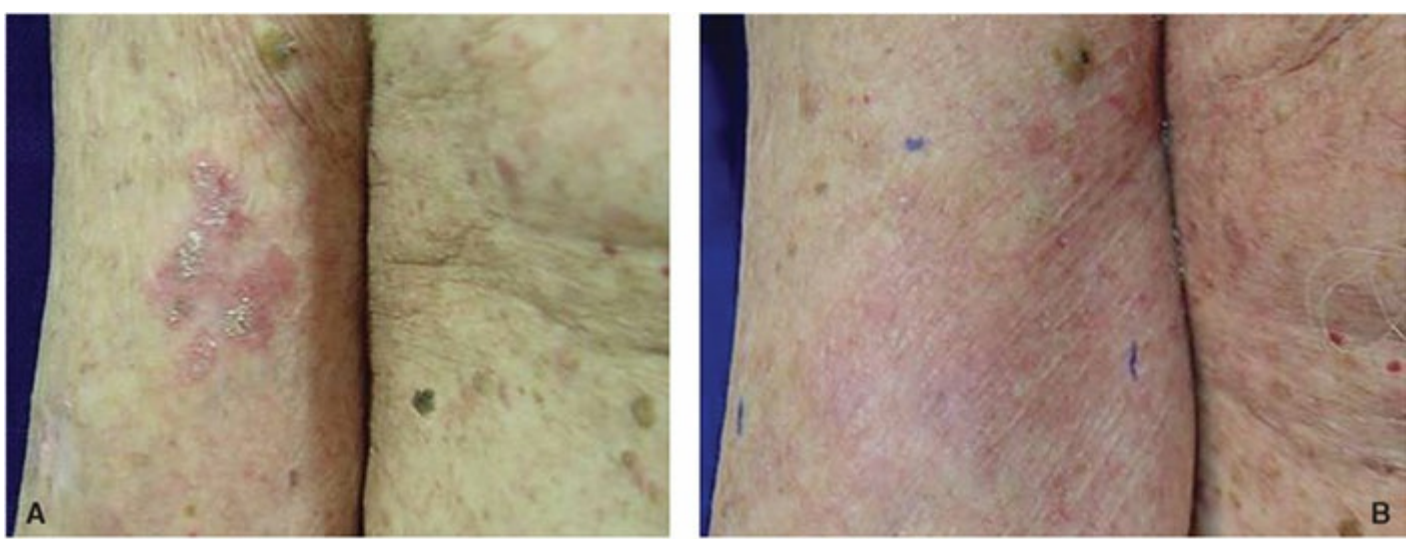


Figura 75.20 A. Doença de Bowen. B. Evolução com 3 meses de tratamento com Metvix® e Aklilite®.

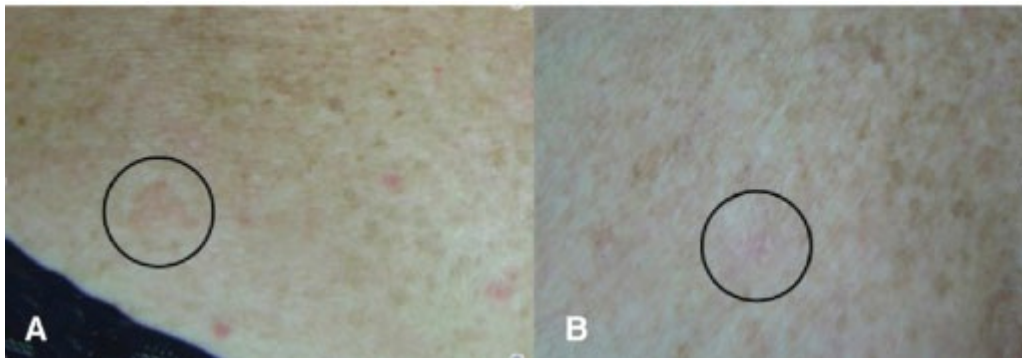


Figura 75.21 A. Doença de Bowen no tronco. B. Evolução com 18 meses de tratamento com Metvix® e Aklilite®.

## **Carcinoma espinocelular**

Tratamentos repetidos com ALA-TFD para câncer cutâneo não melanoma têm mostrado taxa de cura histológica de 83% para carcinoma espinocelular superficial e de 33% para lesões nodulares em pacientes acompanhados por 24 a 36 meses. O ALA tem sido aplicado por 6 a 8 h e as lesões tratadas com *dye laser* (630 nm). Resultados semelhantes, com menor número de pacientes tratados, são descritos com a utilização de luz visível de amplo espectro.

## **Acne**

A TFD é uma nova possibilidade terapêutica para a acne. O ALA aplicado topicamente é absorvido preferencialmente pela glândula sebácea, onde é metabolizado em protoporfirinas, principalmente PpIX, que absorve significativa quantidade de luz azul, vermelha e amarela. A subsequente irradiação provoca a fotodestruição do *Propionibacterium acnes*, bem como a destruição da glândula sebácea. Pode, também, ser usado para rosácea e seborreia. A TFD pode tratar a acne da face e do tronco, utilizando-se ALA oral ou tópico. Há relatos de melhor resposta clínica utilizando-se ALA + luz azul, quando comparado ao tratamento com ALA + luz intensa pulsada. A irradiação com luz azul (410 nm) provoca intensa fotoativação, no entanto, para tratamento de lesões mais profundas do que 2 mm da superfície cutânea, a luz vermelha (630 nm) é

mais eficaz.

## **Fotorrejuvenescimento**

O fotorrejuvenescimento por meio da TFD, denominado *rejuvenescimentofotodinâmico*, é uma modalidade recente de tratamento. A TFD tópica torna possível tratar qualquer componente do fotoenvelhecimento, como rugas, textura, hiperpigmentação e ceratoses actínicas. A indicação para tratamento da pele fotodanificada foi baseada nos achados clínicos da pele após tratamento das lesões malignas. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliação da remodelação dérmica induzida pela terapia fotodinâmica tópica.

Para o rejuvenescimento fotodinâmico, o tempo de incubação do ALA pode ser reduzido para 30 a 60 min. Como fontes de luz, podem ser usados *lasers* (PDL), luz pulsada e luzes que emitem comprimentos de onda azul e vermelha.

## **Outras indicações**

O tratamento de verrugas recalcitrantes das mãos e pés é uma boa indicação para TFD. A aplicação do ALA por 4 h ou MAL por 3 h, após curetagem superficial das lesões seguida da aplicação de luz correspondente, proporciona bom resultado cosmético, sem dano do tecido adjacente. Dor imediata e em até 24 h é citada. Existem relatos de dor de menor intensidade com utilização de MAL e luz vermelha.

Por ser um procedimento técnico relativamente simples, há poucos efeitos colaterais e bom resultado cosmético; vem sendo avaliado para tratamento de vários distúrbios dermatológicos. O tratamento do linfoma de células T e da psoríase é foco de alguns estudos. Existem poucos relatos de TFD para líquen escleroso, líquen plano, esclerodermia e tumor vascular. Os protocolos para esses tratamentos ainda não foram bem definidos.

### **▪ Técnica**

O protocolo de aplicação e o tempo de incubação do fotossensibilizante variam de acordo com a dermatose a ser tratada e com o fotossensibilizante e a fonte de luz escolhidos.

O preparo da lesão inclui a limpeza da pele com álcool ou acetona, com curetagem superficial da lesão ou com microdermoabrasão, imediatamente antes da TFD, com o objetivo de aumentar a penetração do medicamento.

O tempo de incubação do ALA varia de 30 min a 1 h para o fotorrejuvenescimento, 1 a 4 h para ceratoses actínicas e acne e 4 a 6 h para carcinomas (CBC e doença de Bowen). O protocolo da aplicação do MAL é de 3 h. Curativo oclusivo pode ser usado para aumentar a penetração do produto.

Antes da aplicação da luz, o medicamento fotossensibilizante deve ser retirado da pele com loção de limpeza e água (ALA) ou solução salina (MAL). O paciente deve usar óculos para a proteção durante a irradiação da luz. O tempo de irradiação da luz varia de acordo com a fonte de



luz utilizada. Os parâmetros de ajuste da fonte variam com o equipamento utilizado. Após o término do tratamento, o paciente é orientado a não fazer exposição solar por 48 h.

## ▪ **Efeitos adversos**

Durante a irradiação da luz, pode haver dor muitas vezes intensa ou sensação de queimação. No pós-imediate, até 48 h, surgem eritema e edema de intensidade variável; se surgirem em 2 semanas ou mais após o tratamento, deve ser diferenciado da dermatose papulosa erosiva do couro cabeludo (ao final do Capítulo 22).

Compressas geladas, corticoide tópico e analgésicos podem ser usados para alívio dos sintomas. Eritema discreto pode permanecer por 1 a 2 semanas. A complicação mais comum é a fototoxicidade, geralmente quando o paciente não obedece às orientações. Quando o eritema e edema são acentuados, anti-inflamatório não hormonal e até corticoide oral podem ser usados.

São raras as infecções bacterianas ou virais. Profilaxia para herpes simples está indicada para pacientes que tenham história pregressa.

## ▪ **Perspectivas futuras**

Uma terceira geração de fotossensibilizantes (não aprovada ainda) inclui *lutetium texaphyrina* e anticorpo conjugado ao fotossensibilizante. Essas substâncias têm absorção de luz em 700 a 800 nm, possibilitando maior penetração da radiação no tecido, e entrega seletiva ao tecido tumoral. Em adição à eficácia em diversas doenças cutâneas, o resultado estético favorece sua indicação. A evolução da TFD com a utilização de fotossensibilizantes tópicos e a diminuição do tempo de incubação dos fotossensibilizantes no tratamento de algumas dermatoses favorecem o aparecimento de novas indicações. Apesar dos relatos de eficácia dessas indicações recentes, o tratamento de ceratoses actínicas e carcinomas são as indicações aprovadas pela FDA.

A TFD é uma alternativa prática, segura, eficaz, dolorosa, sem efeitos colaterais significativos; desperta o interesse do dermatologista como modalidade terapêutica alternativa aos métodos convencionais. Novas perspectivas incluem o uso da nanotecnologia, e terapias combinadas para reforçar a resposta imune do paciente, como o uso de imiquimode após a TFD tópica no tratamento de ceratoses actínicas e papulose bowenoide.

## ▶ **Radiofrequência e remodelação dérmica**

*Bogdana Victoria Kadunc e Hernán Duque*

### ▪ **Conceito**

Ao falar de radiofrequência (RF) é preciso também mencionar o espectro eletromagnético e saber que as ondas de rádio situam-se no extremo deste, com grandes comprimentos de onda e baixa frequência. O princípio físico em que se baseiam esses equipamentos é chamado Lei de Ohms. Esta diz que a impedância ou resistência ao movimento de elétrons cria um calor

relacionado com a corrente produzida (ampères) e o tempo de exposição a essa corrente (segundos). Isto, em termos práticos, pode ser traduzido do seguinte modo: a energia emitida pelo equipamento está em relação direta com a resistência do tecido subjacente e se manifesta por meio de calor.

As impedâncias variam de um paciente para outro e, em um mesmo paciente, de um local para outro. A impedância é maior no braço do que no antebraço, neste é maior do que nas bochechas e, nestas, é maior do que nas costas (Quadro 75.5).

Na RF não interferem cromóforos e, portanto, a cor da pele do paciente não tem nenhuma implicação.

<b>Quadro 75.5</b>	Quadro de impedâncias.
Coração	32 ohms
Pele	289 ohms
Gordura	2.180 ohms

Existem três tipos de radiofrequência:

- **monopolar:** o emissor de RF em contato com a pele e uma placa dispersiva em um local a distância induzem a produção de calor de maneira profunda
- **bipolar:** na mesma parte da mão em contato com a pele encontram-se o emissor de RF e o polo que se faz de massa, formando-se um pequeno arco de resistência que gera calor superficial
- **unipolar:** o emissor de RF está em contato com a pele a ser tratada, mas a massa se encontra em uma antena localizada no equipamento; isso vai produzir calor profundo no tecido de uma maneira dispersa.

O tratamento não cirúrgico do envelhecimento cutâneo é uma indicação emergente da radiofrequência, abordando seletivamente a flacidez tecidual. É uma das alternativas dos chamados procedimentos “minimamente invasivos”, com pouco ou nenhum tempo necessário à recuperação, atualmente com grande demanda.

Este procedimento utiliza a corrente elétrica alternada para fabricar energia térmica que penetra profundamente (3 a 6 mm) na derme e no subcutâneo. Os tecidos faciais ou corporais são aquecidos devido à resistência ao fluxo da corrente, tendo sua temperatura elevada de 65 a 75°C, quando ocorre mudança na estrutura molecular do colágeno. Produz-se um aquecimento uniforme da derme profunda e dos septos fibrosos do subcutâneo, e um resfriamento concomitante que protege a epiderme, a qual não é alterada pelo procedimento. Tal aquecimento provoca a contração imediata das microfibrilas do colágeno (identificada na microscopia eletrônica), e, posteriormente, a síntese e deposição de neocolágeno na derme, que podem ser identificadas na microscopia óptica.

Várias empresas vêm desenvolvendo aparelhos para a realização deste procedimento. O

Thermacool® foi aprovado para tratamento de rugas periorbitais em 2002. O equipamento tem um gerador de radiofrequência monopolar que produz corrente alternada de 6 MHz e libera energia térmica controlada para a pele por meio de disparos sucessivos de frio, calor volumétrico e frio, emitidos por ponteiros descartáveis. A maioria dos estudos publicados sobre o uso da radiofrequência no envelhecimento refere-se especificamente a este aparelho.

Outras tecnologias têm surgido com o mesmo propósito. Algumas combinam radiofrequência com *laser* diodo (Polaris® WR(TM), *Syneron Medical LTD, Israel*), enquanto outros acoplam os raios infravermelhos e dispositivos para massagens aos seus sistemas.

## ▪ Técnica

Trata-se de um processo doloroso, especialmente nas áreas cujo tecido celular subcutâneo é escasso, porém tolerável. Utilizam-se anestesia tópica, bloqueios regionais e analgesia e/ou sedação sistêmica, uma vez que a infiltração local de anestésicos prejudica a distribuição do calor na derme e no subcutâneo.

O protocolo inicial da Thermage® para a face, utilizado até 2004, recomendava 1 a 2 passadas de disparos com ponteiros de superfície de contato de 1 ou 1,5 cm<sup>+</sup>, com níveis altos de energia (o mais alto que o paciente tolerasse). Atualmente a empresa recomenda protocolos com múltiplas passadas, ponteiros maiores e níveis baixos de energia. A partir do novo protocolo, tem-se notado não só melhores resultados como também a prevenção de alguns efeitos indesejáveis observados inicialmente, tais como eritema, vesículas, discromias e cicatrizes pelo superaquecimento da epiderme, bem como lipoatrofia de algumas regiões da face causadas pelas altas temperaturas acumuladas no tecido gorduroso e nos septos fibrosos.

O acoplamento capacitivo, ou seja, o fato de a energia ser distribuída de modo regular por toda a superfície da ponta que está sendo utilizada, mais o aquecimento em forma volumétrica da derme papilar subjacente, associado a aplicações sucessivas (4 a 6 passadas) de todo o processo na área tratada, com reforços nas áreas de maior ptose facial, assegura-nos efeito uniforme, que resultará na melhoria da flacidez. Os depósitos indesejáveis de gordura podem ser alcançados pelo superaquecimento profundo. O procedimento pode ser repetido, se necessário, após intervalo mínimo de 30 dias.

## ▪ Resultados

A tradução macroscópica da remodelação dérmica proporcionada pela radiofrequência é o estiramento e enrijecimento da pele, aceitos hoje como alternativa de tratamento não cirúrgico da flacidez gravitacional.

Cabe ressaltar que os resultados são individuais e bastante variáveis. São observadas contração cutânea visível imediatamente após o procedimento, e, em médio prazo (1 a 6 meses), melhora geral importante da aparência e textura da pele e diminuição do diâmetro dos poros, da acne (termoterapia) e de suas cicatrizes. Clinicamente são percebidas a elevação da sobrancelha e do

sulco palpebral superior, diminuição dos sulcos nasogeniano e da comissura labial e definição do ângulo cervicomentoniano e do contorno mandibular. Quanto à flacidez, a resposta é modesta.

Iniciam-se pesquisas sobre a possível ação da radiofrequência em pele extrafacial, para tratar condições tais como fotoenvelhecimento, estrias, adiposidade localizada e lipodistrofia ginoide.

Os parâmetros ideais ainda estão em período de avaliação, assim como a duração dos efeitos de enrijecimento cutâneo. Trata-se de técnica emergente, promissora, porém ainda com baixo número de publicações. Na leitura destes trabalhos, observa-se, assim como para a maior parte da literatura que se refere a tratamentos cosméticos, a dificuldade da utilização de métodos objetivos de avaliação. Na verdade, a avaliação, na maioria das vezes, acaba por embasar-se no que chamamos de melhora visualmente observável. Os métodos subjetivos compreendem: impressão clínica do médico, aplicação de escalas não padronizadas que medem a intensidade das rugas, atribuição de escores, séries fotográficas julgadas por observadores cegos e a opinião dos pacientes; enquanto os métodos objetivos da quantificação da melhora, mais raramente utilizados, incluem: avaliação histológica (microscopia óptica e eletrônica, análise imuno-histoquímica), ultrassonografia cutânea, avaliação de moldes físicos, análise morfológica computadorizada de sistemas digitais de imagens e estudos experimentais.

Nahm *et al.*, em 2004, conduziram um estudo comparativo (lado tratado *versus* lado não tratado), observando a influência de 1 sessão com 1 passada de RF sobre mudanças na posição e angulação da sobrelha, na altura do sulco palpebral superior e na área de acúmulo de gordura submandibular. Os autores aplicaram a análise morfológica computadorizada para avaliação de fotografias digitais padronizadas, processadas previamente e após 30, 60 e 90 dias do procedimento. Concluíram que ocorreram mudanças estatisticamente mensuráveis na elevação da porção médio-pupilar da sobrelha (4,3 mm).

Outros pesquisadores, em 2005, esclareceram por meio de estudo experimental em pele de porco, a influência da aplicação direta da RF sobre 5 materiais para preenchimento. Foi aplicada a RF sobre áreas previamente tratadas com: ácido hialurônico, colágeno humano, ácido poli-L-láctico, silicone líquido e hidroxiapatita de cálcio. Não foram observadas modificações na propagação do calor da RF na área que continham os implantes (risco de queimadura) ou na persistência do material. Por outro lado, observaram-se aumento da fibroplasia e deposição de colágeno circundando os ácidos hialurônico e poli-L-láctico e a hidroxiapatita de cálcio.

Segundo opiniões recentes, a radiofrequência não ablativa é um procedimento seguro quando aplicado nos moldes atuais e resulta em estiramento e enrijecimento cutâneos de leve a moderado, nos terços superior, médio e inferior da face. Vários autores concordam quanto à necessidade de estudos cegos, randomizados e controlados para validar cientificamente o procedimento.

Para otimização dos resultados, podem ser combinados outros métodos de rejuvenescimento (toxina botulínica, materiais de preenchimento, lipoenxertia). Sem dúvida, a neocolagênese obtida com a radiofrequência não ablativa é menos significativa do que a obtida com outros métodos

ablativos, acrescentando-se o fato de que o procedimento não substituirá a ritidectomia. As melhores indicações são a flacidez facial precoce ou discreta, sem indicação cirúrgica, e retoques de ritidoplastias, podendo ser utilizado em todas as tonalidades de pele (Figura 75.22).



Figura 75.22 A. Paciente com cicatrizes de acne distensíveis e flacidez cutânea – antes de sessão única de radiofrequência com 450 disparos. B. Seis meses após procedimento.

## ► Radiações ionizantes

Foram utilizadas até 1970-80 para tratamento de inúmeras dermatoses (psoríase, eczemas, acne, verrugas plantares, angiomas e outras) e cânceres de pele (CBC, CEC, melanomas e linfomas). Com os progressos das terapêuticas medicamentosa e cirúrgica, e também pelos seus efeitos mutagênicos e carcinogênicos, o tratamento pelas radiações ionizantes (rádio e roentgenterapia) foi quase abolido em dermatologia. As radiações ionizantes de uso dermatológico são: raios ultramoles (Grenz), raios moles e raios duros, caracterizados pela sua capacidade de penetração, o que, em última análise, depende do comprimento de onda de radiação – raios ultramoles (20 nm), raios moles (15 nm) e raios duros (que podem ir até 0,01 nm). Os raios ultramoles (grenzterapia) ainda são utilizados na fase não infiltrativa da micose fungoide e em eritrodermias resistentes a outras formas de tratamento. Os raios duros empregados em dermatologia são representados pela chamada roentgenterapia superficial (onda em torno de 5 nm) e pela roentgenterapia de contato (ondas de 8 nm). A unidade-dose é referida atualmente em Gray (Gy); são de igual valor as antigas terminologias: roentgen e rad. As indicações são as lesões circunscritas de angiorreticulose de Kaposi, os epiteliomas basocelulares e espinocelulares e os linfomas. Atualmente, nas lesões não infiltrativas da micose fungoide, existe uma indicação muito boa: a *electronbeam*-terapia em todo o corpo. As radiodermites são estudadas no Capítulo 49.

## ▶ Reativação da dermatite pós-irradiação

Trata-se de um quadro clínico muito peculiar, caracterizado pelo reaparecimento de inflamação exclusivamente em área previamente irradiada até mesmo há anos e que é precipitado por determinados medicamentos, principalmente as utilizadas por via intravenosa; a média de tempo por esta via é de 3 dias, e pela via oral é de 8 dias. Ocorre também em outros órgãos (Capítulo 18, *Recall dermatitis, reativação de queimadura solar e dermatite pós-irradiação*).

Na clínica poderemos ter lesões que variam do eritema, descamação, edema, urticária-símile, vesiculação, necrose e ulceração, concomitantes com prurido e/ou dor. Em geral, ocorre apenas após a primeira exposição à substância, destacando-se, em especial, os citostáticos (actinomicina-D, gencitabina, bleomicina, metotrexato, doxorubicina etc.) seguidos por tamoxifeno, interferon  $\alpha$ -2b, sinvastatina e tuberculostáticos. Recentemente erlotinibe (Capítulo 18, itens *Erupções acneiformes e Reações cutâneas por inibidores do EGFR e inibidores da multiquinase*; e no Capítulo 58, item *Acne medicamentosa*).

Na patologia são encontrados achados próprios de lesão epidérmica aguda ou crônica concomitante com fibrose e processo inflamatório inespecífico. A patogênese é incerta e pode estar relacionada com o fator de crescimento transformador  $\beta$ 1. Acúmulo de mastócitos em torno do tumor é fato bem conhecido e pode ser fonte de óxido nítrico.

Involução espontânea é a regra. A sintomatologia pode ser abreviada ou atenuada com o uso de corticoide, tópico ou sistêmico, assim como anti-histamínico.

No diagnóstico diferencial devemos considerar erisipela, farmacodermias, herpes-zóster, paniculite, carcinoma erisipelatoide e outras reações à radioterapia.

## ▶ Erupção pruriginosa polimórfica e eosinofílica associada à radioterapia

Ver Capítulo 23.

## ▶ Bibliografia

### Actinoterapia

Bandow GD, Koo JY. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol*. 2004 Aug;43(8):555-61.

Duarte I, Buense R, Kobata C. Fototerapia. *An Bras Dermatol*. 2006 Jan-Fev.;81(1):78-82.

Serrao R, Davis MD. Goeckerman treatment for remission of psoriasis refractory to biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):348-9.

Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(3):212-5.

## Lasers em dermatologia

- Alster TS, Bettencourt MS. Review of cutaneous lasers and their applications. *South Med J*. 1998 Sep;91(9):806-14.
- Bergstrom KG Onychomycosis: is there a role for lasers? *J Drugs Dermatol*. 2011 Sep;10(9):1074-5.
- Brauer JA, Reddy KK, Anolik R *et al*. Successful and rapid treatment of blue and green tattoo pigment with a novel picosecond laser. *Arch Dermatol*. 2012 Jul;148(7):820-3.
- Duke D, Grevelink JM. Care before and after laser skin resurfacing. A survey and review of the literature. *Dermatol Surg*. 1998 Feb;24(2):201-6.
- Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 2002 Sep;138(9):1149-55.
- Nanni CA, Alster TS. Complications of cutaneous laser surgery. A review. *Dermatol Surg*. 1998 Feb;24(2):209-19.
- Rodewald EJ, Housman TS, Mellen BG, Feldman SR. Follow-up survey of 308-nm laser treatment of psoriasis. *Lasers Surg Med*. 2002;31(3):202-6.
- Rosenbach A, Alster TS. Cutaneous lasers: a review. *Ann Plast Surg*. 1996 Aug;37(2):220-31.
- Saedi N, Metelitsa A, Petrell K, Arndt KA, Dover JS. Treatment of tattoos with a picosecond alexandrite laser: a prospective trial. *Arch Dermatol*. 2012 Dec;148(12):1360-3.
- Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5):727-31.
- Torezan LAR, Osório N. Laser in dermatology: physical principles, types and indications. *An Bras Dermatol* 1999 Jan-Feb;74(1):13-20.

## Terapia fotodinâmica

- Bissonete R, Bergeron A, Liu Y. Large surface photodynamic therapy with aminolevulinic acid: treatment of actinic keratoses and beyond. *J Drugs Dermatol*. 2004 Jan-Feb;3(1 Suppl):S26-31.
- Gold MH, Goldman MP. 5 Aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going? *Dermatol Surg*. 2004 Aug;30(8):1077-83; discussion 1083-4.
- Goldman M. Mechanism of action of topical aminolevulinic acid. In: Procedures in cosmetic dermatology. Photodynamic therapy. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Mar;42(3):389-413; quiz 414-6.
- Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004 Feb;30(2 Pt 2):264-71.
- Morton CA, Brown SB, Collins S *et al*. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146(4):552-67.
- Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrest BA. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol*. 2004 Jan;140(1):33-40.
- Touma DJ, Gilchrest BA. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2003 Jun;22(2):124-30.
- Wang XL, Wang HW, Guo MX *et al*. Combination of immunotherapy and photodynamic therapy in the treatment of

Bowenoid papulosis. *Photodiagnosis Photody Ther.* 2007 Jun; 4 (2):88-93.

Zhao B, Yu-Ying He. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Nov;10(11):1797-809.

## **Radiofrequência e remodelação dérmica**

Alster TS, Tanzi EL. Cellulite treatment using a novel combination radiofrequency, infrared light, and mechanical tissue manipulation device. *J Cosmet Laser Ther.* 2005 Jun;7(2):81-5.

Dosh SN, Alster TS J. Combination radiofrequency and diode *laser* for treatment of facial rhytides and skin laxity. *J Cosmet Laser Ther.* 2005 Mar;7(1):11-5.

England LJ, Tan MH, Shumaker PR *et al.* Effects of monopolar radiofrequency treatment over soft-tissue fillers in an animal model. *Lasers Surg Med.* 2005 Dec;37(5):356-65.

Fisher GH, Jacobson LG, Bernstein LJ, Kim KH, Geronemus DNI. Nonablative radiofrequency treatment of facial laxity. *Dermatol Surg.* 2005 Sep;31(9 Pt 2):1237-41; discussion 1241.

Fitzpatrick R, Geronemus R, Goldberg D, Kaminer M, Kilmer S, Ruiz-Esparza J. Multicenter study of noninvasive radiofrequency for periorbital tissue tightening. *Lasers Surg Med.* 2003;33(4):232-42.

Goldberg DJ. Nonablative *laser* surgery for pigmented skin. *Dermatol Surg.* 2005 Oct;31(10):1263-7.

Nahm WK, Su TT, Rotunda AM, Moy RL. Objective changes in brow position, superior palpebral crease, peak angle of the eyebrow, and jaw surface area after volumetric radiofrequency treatments to half of the face. *Dermatol Surg.* 2004 Jun;30(6):922-8; discussion 928.

Rotunda AM, Bhupathy AIRE, Rohrer TE. The new age of acne therapy: light, lasers and radiofrequency. *J Cosmet Laser Ther.* 2004 Dec;6(4):191-200.

Zelickson BD, Kist D, Bernstein E *et al.* Histological and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency-based nonablative dermal remodeling device: a pilot study. *Arch Dermatol.* 2004 Feb;140(2):204-9.

## **Reativação da dermatite pós-irradiação**

Dauendorffer JN, Dupuy A. Radiation recall dermatitis induced by erlotinibe. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Dec;61(6):1086.

Gruber BL, Marchese MJ, Kew RR. Transforming growth factor- $\beta$  mediates mast cell chemotaxis. *J Immunol.* 1994 Jun 15;152(12):5860-7.

Ristić B. Radiation recall dermatitis. *Int J Dermatol.* 2004 Sep;43(9):627-31.



## Parte 20 ■ Saúde Mental e Exercício Profissional

76 ■ Psicodermatologia e Transtornos Psicocutâneos, 924

77 ■ Ética Médica, 940

# Psicodermatologia e Transtornos Psicocutâneos

*Carlos Estellita-Lins, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

O paralelismo psicogênico verificado entre a pele e o sistema nervoso encontra, em parte, sua explicação no fato de que a origem da epiderme e do sistema nervoso ocorre no mesmo folheto embrionário: o ectoderma. A inter-relação pele–psiquismo não passou despercebida pelos antigos dermatologistas: Falconer, em 1788, dissertou sobre o efeito das paixões na pele; em 1868, Damon publicou seu livro *Neuroses Cutâneas*; em 1891, Bloch criou o termo *neurodermite*; e, em 1895, Kaposi escreveu também sobre as *neuroses da pele*. É bem conhecida a *epiloia*, síndrome que comumente associa epilepsia, angiofibromas múltiplos (adenoma sebáceo de Pringle) a nódulos de esclerose no córtex cerebral; na doença de von Recklinghausen, também há comprometimento do sistema nervoso. Do ponto de vista neuropsiquiátrico, encontramos a deficiência mental como denominador comum de dermatoses hereditárias e/ou congênitas: doença de Darier, doença de Pringle-Bourneville, albinismo, neuroictioses e outras. Essa afinidade se apresenta ainda com o envolvimento do sistema nervoso periférico como em certas viroses (herpes-zóster). A correlação entre eventos vitais estressantes e erupções de dermatoses já é bastante estabelecida; fatores emocionais influenciam significativamente a maioria das doenças da pele (Locala, 2009). A “conexão corpo-mente” é uma via fisiológica elaborada, por meio da qual ocorre comunicação bilateral entre o corpo e o cérebro (Koo, 2001; Poot, 2007). Estamos, portanto, na interseção entre o sistema nervoso-mente-subjetividade (aquilo que é tido por mais íntimo pelo senso comum) e a derme em sua exterioridade, em seu caráter mais visível e público.

Denomina-se *psicodermatologia* o ramo da dermatologia que estuda esta correlação expressa nos distúrbios psicocutâneos. Trata-se de um setor da dermatologia dotado de crescente interesse na última década (Bridgett, 2004; Davis, 2007; Editorial, 2011; Almagaddam *et al.*, 2011;

DeWeerd, 2012; Bewley *et al.*, 2013; Editorial, 2013). Sua terminologia ainda não está consolidada, permanecendo ausente dos principais descritores (indexadores) da biomedicina, como MeSH (NIH e MEDLINE, EUA) ou DeCS (BIREME, Brasil). Alguns autores preferem termos como *dermatologia psicossomática* ou *medicina psicocutânea* (Burns *et al.*, 2004; Harth, 2008; Sterry, 2009; Kleinman, 2011). Trata-se de uma área específica de pesquisa em intersecção com a medicina psicossomática e a psiconeuroimunologia (Lotti, 1999). Para Koo – que tem se destacado na difusão da psicodermatologia, reputando-a muito útil e de impacto em distúrbios bastante prevalentes –, dermatologistas que pretendam ajudar seus pacientes com transtornos psicocutâneos podem ampliar seu arsenal terapêutico, familiarizando-se com a psicofarmacologia básica (Lee *et al.*, 2007) e aprendendo a indicar psicoterapia, quando necessário. Os dermatologistas são responsáveis pela maioria dos atendimentos ambulatoriais de problemas psicocutâneos; contudo, estudos recentes sugerem que eles se veem despreparados para lidar com a maior parte dos distúrbios psicodermatológicos (Humphreys *et al.*, 1998; Jafferany *et al.*, 2010). Em um estudo tipo inquérito-Delphi com as equipes do Massachusetts General Hospital (Boston, EUA), 57% estavam tranquilos no diagnóstico de depressão, somente 11% em prescrever antidepressivos e apenas 3% na prescrição de antipsicóticos; no manejo da dor neuropática, 66% dos dermatologistas sentiam-se aptos. Um quarto destes médicos revelou que jamais prescreve psicofármacos (Gee *et al.*, 2013).

“A pele é o que há de mais profundo”, disse o poeta Rimbaud, ao que podemos acrescentar que a pele é também o maior e mais extenso órgão do corpo humano. A pele constitui uma importante dimensão da imagem corporal, que, junto ao esquema corporal, integra o organismo ao corpo próprio. Nosso corpo é visto por nós mesmos e pelos outros, embora seja realmente vivido enquanto corpo por meio da imagem corporal estudada pela fenomenologia. Convém lembrar que o indivíduo com a pele comprometida, sobretudo em áreas descobertas, fica frequentemente envergonhado, ansioso ou triste. Desse modo, danos em sua integridade representam perturbações homólogas no esquema corporal, no corpo próprio ou *eu corporal*, ou, ainda, no que os psicanalistas denominam *ideais da pessoa* (*superego e ideal do Eu*) – instâncias psíquicas que sofrem regulação parental, cultural e social. Em geral, isso se expressa por algum tipo de sofrimento psíquico, cuja proporção ao dano na imagem de si próprio somente pode ser verificada na esfera da subjetividade a partir de uma relação interpessoal sólida (médico–paciente).

A pele é igualmente um suporte para manifestações simbólicas (escarificação, pintura ritual em selvagens), culturais (tatuagem, *body-piercing*), expressão de sentimentos e troca de signos que compõem o campo de funcionamento psíquico, mediado pela linguagem (Schildkrout, 2004). Muitas alterações em sua fisiologia adquirem significações no campo das relações humanas, comportando a expressão de emoções: enrubescimento (vasodilatação), empalidecimento (vasoconstrição), pele arrepiada (ereção pilosa), prurido (estímulo a terminais nervosos), hiperestesia ou parestesia (perturbações vasculares ou nervosas), hiper-hidrose (sudorese

excessiva que pode ser localizada em axilas, regiões palmar e/ou plantar) e outras. O rosto humano tem enorme valor simbólico, estético, jurídico e antropológico. A integridade e a funcionalidade da face dependem de uma superfície recoberta por milímetros de epiderme e derme absolutamente visíveis e hierarquicamente superiores. Desse modo, é possível afirmar que a pele está situada na fronteira entre interior e exterior do organismo, atuando como via de mão-dupla que comunica ambos os territórios, podendo receber sinais provenientes de ambas as jurisdições, assim como atuar como representante das emoções, emitindo signos por meio de sua própria integridade ou disfunção. Como disse Panconesi (2000), o dermatologista é paradoxalmente arrastado da superfície do corpo até áreas mais profundas, como a *psyché*.

## ► Psicopatologia dermatológica

Por todas as observações e semelhanças dessa complexa inter-relação psiquismo–pele, cresce dia a dia a importância da psicodermatologia, cujo objetivo é estudar quadros dermatológicos que advêm dessa relação. Assim, ao inspecionar a pele, o dermatologista faz o diagnóstico, sem esquecer de que o doente não é apenas a sua pele, mas um todo, um ser complexo e global, sujeito a uma multiplicidade de causas que se superpõem, interpenetram, criam sinergismos e somatórios, determinam-se e sobredeterminam-se. Qualquer que seja a doença, é preciso adotar uma visão bidirecional entre corpo e psique. Para isso, é preciso abandonar uma concepção unicausal, mais adequada ao modelo etiológico infeccioso, em favor de um modelo multifatorial mais utilizado em doenças degenerativas, neoplásicas e distúrbios psíquicos. É igualmente necessário compreender que são elementos terapêuticos de valor inestimável: a anamnese, o exame físico, os procedimentos diagnósticos, assim como a clareza e sinceridade no prognóstico e no tratamento, cuja importância para cada paciente não pode ser determinada de antemão.

É preciso reconhecer que:

- é o ser humano em sua globalidade que adoece, e não simplesmente sua pele
- qualquer distúrbio da pele é capaz de comprometer o psiquismo
- a integridade da pele relaciona-se com a integridade do ser psíquico
- síndromes depressivas, transtornos somatoformes e quadros psicóticos frequentemente cursam com queixas de pele nas mais variadas formas
- é necessário compreender o conceito de esquema corporal, que pressupõe a integridade neurológica e tem expressão cultural antropológica, mas também considerar a existência da imagem corporal, dimensão ainda mais singularizada, que ultrapassa o referido esquema no processo de individuação
- a integridade da imagem corporal depende não somente da visão, do tato, da sensibilidade térmica, dolorosa e proprioceptiva, mas também da história e memória cognitivo-afetiva do sujeito. Ela torna-se ainda mais complexa no rosto humano, capaz de emitir e receber signos próprios (Mumme *et al.*, 1996; Weinberg *et al.*, 1996; Kanwisher *et al.*, 2006).

A pele e as mucosas são a sede anatomofisiológica de muitas atividades eróticas e sexuais. Os órgãos genitais e caracteres sexuais secundários sofreram progressiva especialização filogenética na pele e nas mucosas e, quando estimulados, respondem no nível sensitivo, motor e, inclusive, endócrino. Durante o desenvolvimento do indivíduo, a sexualidade infantil tem grande importância na constituição da subjetividade, incluindo o erotismo genital característico do sexo nos adultos. Define-se a sexualidade infantil por experiências de prazer e desprazer, constituindo zonas erógenas a partir dos orifícios corporais (em que a pele é o órgão principal). Em 1903, Freud descreveu a importância da fase polimorfo-perversa como etapa entre as zonas erógenas. Trata-se de um privilégio de toda a superfície corporal como órgão sensível e fonte de estímulos, que coloca a pele em primeiro plano e destaca seu potencial de estimulação não somente tátil, mas também visual (escópico), térmico e doloroso.

A sexualidade humana é elemento constituinte da etiologia das neuroses e coadjuvante em qualquer distúrbio psíquico (Freud, 1905); além disso, representa um dos elementos principais de conflitos psíquicos permanentes, podendo ser verificados inclusive em pessoas normais (embora muito pouco acessíveis à observação, seja de si próprio ou por outrem). Estes se originam de uma incongruência paradoxal entre fantasias desejantes arcaicas e um aspecto incontornável da realidade atual, expressando-se por sintomas neuróticos (conversão histérica, fobias, obsessões), angústias, inibições e ansiedade. Também em perversões ou psicoses, é possível encontrar conflitos entre realidade e fantasias oriundas da sexualidade infantil; no entanto, geralmente com grave prejuízo para a primeira.

A experiência de doença crônica costuma trazer o problema do estigma no bojo de seu sofrimento. A estigmatização não deve ser encarada simplesmente como discriminação social, mas principalmente como complexo processo cognitivo em que o paciente toma parte ativa, segregando-se e justificando sua exclusão. Fica em questão não apenas como o outro nos vê, mas também como nos vemos por meio dos olhos dos outros. Grupos vulneráveis como crianças, adolescentes, minorias étnicas e portadores de necessidades especiais devem receber atenção especial quando a estigmatização envolve a pele, a imagem do corpo e, por conseguinte, a imagem ideal do *eu*. Muito frequentemente, crianças e jovens são objeto de *bullying* (Estellita-Lins *et al.*, 2012), cujo escopo de violência envolve características ou distúrbios da pele (manchas, cicatrizes, acne, deformidades). A insatisfação com a imagem corporal varia em um contínuo que vai das queixas comuns do adolescente com relação ao cabelo, rosto e compleição física até o transtorno dismórfico corporal e a anorexia (mais prevalentes na adolescência e no adulto jovem). Estudos sugerem que tal insatisfação tem aumentado com as tecnologias de modificação corporal (fisiculturismo, cirurgia plástica e cosmetologia), e que pessoas solteiras ou solitárias apresentam mais queixas em comparação aos casais (Sarver *et al.*, 2004; Tom *et al.*, 2005; Sarver *et al.*, 2008). A relação entre a sociedade digital midiática e as *transformações* da imagem corporal é relevante e tem suscitado perguntas que vão da sociologia até a clínica (Sweetman, 1999;

Featherstone, 2013). Nunca foram prescritos tantos psicotrópicos como nos dias atuais, o que sugere profundo desencontro entre o indivíduo e seu meio.

Um campo de investigação relevante para a compreensão de afecções psicocutâneas é a medicina psicossomática, voltada para o estudo dos mecanismos do adoecer orgânico que apresentam esse nexos causal e, portanto, exigindo que a conduta terapêutica suscite intervenções visando aos conflitos psíquicos em questão. Por meio da resolução ou transformação de um conflito, é possível curar a doença ou modificar o estado psicopatológico. Chamamos psicoterapia toda conduta, especializada ou não, que possa cumprir esse objetivo por uma dimensão de intercâmbio interpessoal – cognitivo, comportamental, afetivo, inconsciente, familiar – que envolva processos mediados pela linguagem. Para o dermatologista, o conhecimento da interação de conflito emocional e estados mórbidos da pele pode ser tão importante quanto o conhecimento detalhado da farmacopeia dermatológica. A psicodermatologia constitui o domínio de aplicação desses conhecimentos.

Pesquisas recentes têm revelado a conexão de estresse e psicopatologia dermatológica. Fala-se em uma vulnerabilidade ao estresse que danifica a integridade da barreira epidérmica. O estresse afeta a permeabilidade da pele em humanos. Há um papel importante desempenhado pelos glicocorticoides, neuropeptídios e a flora da pele com sua barreira de defesa danificada (Orion e Wolf, 2012). A ruptura da barreira homeostática da derme foi associada a alterações no nível do cortisol circulante, assim como à liberação de substâncias neuroimunes que ativam processos inflamatórios ou imunológicos nas várias camadas da derme, prejudicando a homeostase cutânea. Acredita-se, também, que fibras de nervos aferentes com terminações livres extensíveis até a derme possam atuar como efetores neurosecretores, liberando, durante períodos de maior estresse psicológico, neuropeptídios próximos à epiderme. O peptídio intestinal vasoativo e a substância P são potentes mitógenos de queratinócitos, estando envolvidos na patogênese de algumas doenças dermatológicas (Peters, 2012).

Postula-se que o estresse psicológico modificaria o limiar de resistência aos danos físicos eventuais contra a derme, facilitando, assim, o desencadeamento de uma cascata de eventos, como o aumento da síntese e a liberação de citocinas da epiderme, seguidos por hiperplasia epidérmica, ativação de células de Langerhans e processo inflamatório subsequente (Garg, Chren, Sands *et al.*, 2001). Há, portanto, forte evidência de um papel potencialmente patógeno das perturbações induzidas pelo estresse psicológico no desencadeamento ou agravamento de doenças de pele.

## ► **Classificação dermatológica**

Existem algumas propostas de classificação de entidades clínicas sob o aspecto psicodermatológico. A pioneira classificação de Medansky e Handler (1981) tem caráter abrangente e didático, embora privilegie aspectos etiológicos que ainda não são muito conhecidos ou foram contestados. Partindo da tendência atual da psiquiatria clínica (DSM-V e CID-10), que

valoriza sistemas de classificação amplos e descritivos, evitando inferências etiológicas, utilizaremos a classificação de Fitzpatrick *et al.*, modificada com finalidade didática (Quadro 76.1).

Medansky e Handler classificaram as psicodermatopatias em 3 grupos.

#### Quadro 76.1

Distúrbios psicocutâneos.

##### **Condições em que há influência psíquica maior ou comorbidade com transtornos psiquiátricos**

Lesão autoinfligida

Dermatoses manipulativas: dermatite factícia, escoriações neuróticas, tricotilomania

Sintoma desprovido de sinal ou lesão

Distúrbio de pensamento ou sensopercepção envolvendo a pele ou fâneros (delírios, obsessões e fobias relacionadas com a pele): psicose hipocondríaca monossomática, dismorfofobia

Sinais dermatológicos nos transtornos alimentares

Anorexia nervosa subtipo purgativo ou bulímico

Anorexia nervosa subtipo privativo: predomínio de hipovitaminoses (Capítulo 63)

##### **Dermatoses com evidência de desencadeamento psíquico**

Hiper-hidrose

Síndrome da púrpura psicogênica

Urticária crônica

Prurido generalizado

Alopecia areata

Vitiligo

##### **Dermatoses e outras condições cujo curso é afetado por estresse ou desequilíbrio emocional**

Dermatite atópica

Psoríase

Eczema desidrótico

Acne vulgar

Dermatite seborreica

Líquen simples crônico

Líquen plano

Herpes simples recorrente

##### **Expressão concomitante de quadro neuropsiquiátrico e dermatológico sem nexos causal (em geral, algum grau de retardo mental e alterações cutâneas típicas)**

Erro inato metabólico

Anormalidade cromossômica

Enfermidade congênita

##### **Distúrbio dermatológico de prevalência elevada em pacientes cronificados e negligentes (retardo mental, esquizofrenia)**

Parasitismo cutâneo (escabiose, pediculose)

Infecções fúngicas

O *grupo primário* inclui patologias de expressão dermatológica em que o distúrbio psíquico é primário e a dermatose é expressão secundária e contingente. Aqui se situam: dermatite factícia, tricotilomania, dismorfofobia, parasitose delirante etc.

No chamado *grupo secundário*, o distúrbio psíquico é coadjuvante de patologia cutânea: “embora a patologia seja primariamente orgânica, ocorrem alterações emocionais em grau variável; nesse grupo, estão incluídas todas as dermatoses”.

O *grupamento colaborador* implica que causas orgânicas e perturbações emocionais colaborem e interajam em diferentes graus na produção da dermatose (psoríase, dermatite atópica, acne, vitiligo etc.).

Fitzpatrick, Elsen e Wolff classificam o grupo primário como de influência psíquica maior ou comorbidade com transtornos psiquiátricos (Quadro 76.1), que pode ser caracterizado como de *maior determinação de nexos subjetivos* na patoplastia do caso clínico. Em geral, situa-se na esfera de atuação do psiquiatra clínico ou do psicoterapeuta (psicanalista, psicólogo cognitivo-comportamental), embora produza demanda de consulta dermatológica, que, eventualmente, pode ser o primeiro contato médico com a situação. Cabe ao dermatologista iniciar o tratamento e/ou fazer uma indicação precisa e ainda mostrar-se capaz de atuar como consultor especializado. Em outra classe, encontramos dermatoses em que ocorre desencadeamento emocional, embora o quadro básico não seja psiquiátrico – por exemplo, hiper-hidrose, síndrome da púrpura psicogênica, urticária crônica, prurido generalizado, alopecia areata etc. Essas são doenças conhecidas de qualquer dermatologista, nas quais a medicina psicossomática tem grande importância, sendo imprescindível uma boa relação médico–paciente para que o especialista possa conduzir a terapêutica a termo. É importante observar que qualquer evolução clínica atípica sugere influência de um estado de sofrimento psíquico no desencadeamento de uma dermatose, como está indicado no Quadro 76.2.

**Quadro 76.2**

Evidências clínicas sugestivas de desencadeamento emocional de qualquer dermatose.

Flutuação inexplicável na intensidade da erupção

Resposta temporária a cada novo tratamento

Prurido noturno com ou sem escoriação

Mudanças ambientais provocando melhora

Paroxismos de prurido

Regiões desencadeantes de prurido

Adaptado de Obermayer e Fitzpatrick (1997).



Em outro grupo, encontramos entidades cujo curso clínico e evolução são afetados por estresse ou desequilíbrio emocional, em que, contudo, seria equivocado falar simplesmente em desencadeamento emocional. O modelo clássico é a psoríase, bem como herpes simples, líquen, acne, dermatite atópica e/ou seborreica, eczema disidrótico, dentre outros. Encontramos, nessa classe, doenças potencialmente crônicas, cujo tratamento dermatológico pode associar-se às intervenções psicofarmacológicas ou psicoterápicas.

Por último, é necessário ter atenção com a associação frequente da deficiência mental com alterações típicas de pele, modo de apresentação muito comum na prática do pediatra ou do psiquiatra da infância e adolescência. Encontramos uma vasta gama de anormalidades genéticas, como erros inatos do metabolismo, aberrações cromossômicas etc., que são observadas desde o nascimento, demandando parecer do dermatologista e intervenções específicas.

Há 2 classificações psiquiátricas internacionais de transtornos mentais: o manual diagnóstico denominado DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais-2013), norte-americano com predomínio no mundo anglo-saxão; e a Classificação Internacional de Doenças, o CID-10 da OMS, que atualmente está em revisão. No DSM-IV, as comorbidades ficavam reservadas ao eixo 3, em que se situava a dimensão clínica envolvendo especialidades como dermatologia, infectologia, neurologia etc. Infelizmente, em detrimento de uma compreensão mais holista dos transtornos mentais, isso foi abolido; em compensação, o transtorno escoriativo (*dermatilomania*, “futucador da pele”, *skin-picking*) tornou-se uma nova categoria incluída no DSM-V entre os transtornos do controle dos impulsos, ficando incluída no espectro dos transtornos obsessivo-compulsivos. Há uma tendência atual em pesquisa que valoriza o transtorno escoriativo como área de pesquisa e entidade autônoma, apresentando, inclusive, um descritor correspondente no MeSH.

Para Koo e KyungHwa Park, é possível falar em transtornos psiquiátricos primários, transtornos psiquiátricos secundários em que a dermatose é evidente e antecedente (hiper-hidrose, vitiligo, alopecia areata e acne), transtornos sensoriais cutâneos e, ainda, transtornos não psiquiátricos, nos quais se utiliza empiricamente psicofármacos (Koo, 1995; Park *et al.*, 2013). Gupta (1996), propõe apenas 2 grandes categorias classificatórias em psicodermatologia: associação cutânea de transtorno psiquiátrico e associação psiquiátrica de distúrbios cutâneos. De acordo com esta revisão narrativa, a maioria dos diagnósticos psiquiátricos em dermatologia compreende: transtornos depressivos (episódio depressivo maior e possivelmente doenças afetivas em geral), transtornos ansiosos, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do controle dos impulsos incluindo transtorno escoriativo e dismorfofobia (*body dysmorphic disorder* do DSM-V), além de perturbações psicóticas delirantes, enquanto encontram-se na segunda categoria: dermatite atópica, psoríase, urticária/angioedema e alopecia areata. Ao final do capítulo, é possível observar os transtornos psiquiátricos de comorbidade dermatológica mais prevalentes, de acordo com a CID-10.

## ▶ Instrumentos de avaliação

O avanço da medicina a partir de evidências vem fomentando tecnologias de aferição dos fenômenos clínicos em caráter tanto qualitativo como quantitativo (Estellita-Lins, 2002). A tentativa de quantificar aspectos psicossociais e fenômenos mentais ganha crescente importância em psicodermatologia. A disfunção ocasionada por qualquer problema, doença ou transtorno tem impacto na qualidade de vida dos pacientes. Alguns distúrbios dermatológicos podem ser tão prejudiciais que certos autores propuseram o conceito de insuficiência dermatológica em paralelo a insuficiência cardíaca ou renal (Ryan, 1991; Curry *et al.*, 2002). A partir de uma racionalidade que investiga qualidade de vida e estressores psicossociais, tem sido possível desenvolver questionários estruturados (inclusive autoaplicáveis), escalas e métodos de avaliação de condições clínicas específicas ou aspectos mentais envolvidos em dermatoses. Alguns desses instrumentos são efetivamente utilizados na prática clínica para *follow-up* regular de casos (eczema atópico, acne na adolescência e queda de cabelo), assim como em pesquisa buscando aspectos epidemiológicos de determinada população.

Encontramos instrumentos específicos como o SPI (*Simplified Psoriasis Index*), instrumento desenvolvido (autoaplicável) para que pacientes com psoríase avaliem o grau de gravidade de seu acometimento psíquico, sendo passível de correlação com o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que é aplicável de maneira objetiva nas lesões de psoríase pelos dermatologistas. Esse tipo de iniciativa tenta fornecer medidas de aspectos emocionais implícitos que são muito relevantes para a terapêutica de distúrbios crônicos (Kirby *et al.*, 2000). Como a psoríase pode ter grande impacto na vida dos pacientes, de suas famílias e companheiros, desenvolveu-se também um instrumento específico para medir o impacto secundário da psoríase na qualidade de vida relacionada com a doença dos familiares de pacientes sofrendo desta afecção (Eghlileb *et al.*, 2009).

O *Milwaukee Inventory for the Dimensions of Adult Skin picking* (MIDAS) consiste em uma medida com a finalidade de avaliar a escarificação automática, assim como aquela localmente orientada (Walther *et al.*, 2009) bastante relevante na clínica dermatológica da escarificação compulsiva. Na acne vulgar, tem sido utilizado o questionário de Motley e Finlay (ADI com 13 itens); o CSDQ – questionário de doença crônica da pele – avalia aspectos psíquicos ligados ao distúrbio, ou, ainda, instrumentos de avaliação de autoestima ou bem-estar de caráter geral aplicáveis em doenças crônicas. É possível mencionar igualmente o instrumento adaptado por Norwood para a classificação de Hamilton de queda de cabelo (Norwood, 1975; Hamilton, 1951), instrumentos adaptados para vitiligo ou para angioma vinho do Porto – 24 itens, centrado no impacto das manchas e expectativas do tratamento (Augustin-Szchoke, 1998). A tendência é surgir instrumentos do tipo questionário estruturado para cada transtorno psicocutâneo relevante.

Da mesma maneira, foram desenvolvidos instrumentos para condições clínicas determinadas, em

que as escalas de avaliação de imagem corporal têm destaque. Acredita-se que a imagem corporal pode ter papel importante na busca de intervenções cosméticas. Recentemente, surgiram estudos interessados na preocupação com a imagem corporal destes pacientes; a insatisfação com esse tipo imagem pode motivar a busca de tratamentos médicos de caráter cosmético; contudo, alguns destes pacientes apresentam transtornos psiquiátricos caracterizados por grave perturbação da imagem corporal como transtornos somatoformes, dismorfofobias e transtornos alimentares. Recentemente, Cash, Fleming, Alindogan, Steadman e Whitehead (2002) desenvolveram a *Body Image States Scale* que articula 6 facetas de experiências de imagem corporal. Deve-se mencionar também a subescala de orientação da aparência do *Multidimensional Body-Self Relations Questionnaire* (MBRSQ, desenvolvida por Brown, Cash e Mikulka, 1990; Cash, 2000).

Quando se pretende desenvolver o automonitoramento, pode-se utilizar o Diário de Imagem Corporal (Body Image Daily, de Cash, 1997; Cash e Hrabosky, 2004). Deve-se mencionar ainda o questionário de imagem corporal e pensamentos automáticos (BIATQ), o SIBID, que é um inventário situacional de disforia relativa à imagem corporal, e, ainda, como exemplo, as escalas de imagem corporal de Frankfurt (FKS, 1983), que incluem 52 itens distribuídos em 3 subescalas, abordando mal-estar e incerteza física, autoconfiança/atratividade e sensibilidade para processos corporais. Apesar do interesse crescente neste tipo de instrumento, não se deve esquecer que a seleção e a utilização de medidas de imagem corporal mostraram-se difíceis, muitas vezes induzindo ao erro quando aplicadas inadequadamente.

Para avaliar o grau de estresse psíquico ou, ainda, fatores em comorbidade provenientes da psiquiatria clínica, ou para auxiliar no diagnóstico de determinadas entidades prevalentes, são utilizados instrumentos e escalas gerais de aferição de saúde global, de estresse ou saúde mental. Constituem exemplos emblemáticos: SF-12, Skindex-29, GHQ-12, listas de checagem sintomática (SCL-90-R ou SCL-53-R), índice de saúde mental (MHI-5), escore global de estresse emocional (GSI), breve escala de pontuação psiquiátrica (BPRS-A), entre muitos outros. A depressão pode ser avaliada e monitorada com a escala de Hamilton (HAM-D 21/23) ou de Montgomery-Asberg (MADRS), visto que instrumentos mais simples como o inventário de depressão de Beck (BDI) ou mesmo o SRQ-20 dispõem de boas propriedades psicométricas e são úteis ao clínico não especialista (todos estes se encontram em domínio público).

O trabalho de interconsulta e diálogo com os profissionais de saúde mental pode ser aprimorado com o conhecimento compartilhado desses métodos de aferição. Atitudes críticas e uma política científica focada nos interesses nacionais podem auxiliar na consolidação desses instrumentos e sua adequação às necessidades efetivas de nossa comunidade clínica e de pesquisa, inclusive fomentando o desenvolvimento autóctone dos mesmos, sempre desejável e esperado.

## ► Aspectos dermatológicos na comorbidade psiquiátrica

O dermatologista deve atentar para algumas evidências clínicas do desencadeamento emocional de qualquer dermatose (Quadro 76.2). Por outro lado, é preciso estar ciente de quadros dermatológicos que cursam em comorbidade com distúrbios psiquiátricos.

## ▪ Escoriações neuróticas

Trata-se do conjunto de atitudes compulsivas de dano sistemático à pele que apresenta distribuição corporal e mecanismos bastante variados. Irregularidades da superfície são motivadoras, estados afetivos ou estilos cognitivos são mantenedores, há sempre associação com ansiedade, depressão e estresse (Snorrason, 2011; Tucker *et al.*, 2011; Schuck, 2012). O paciente admite provocar lesões, repetida e muitas vezes involuntariamente, sendo incapaz de evitar o processo repetitivo (compulsão) (Figuras 76.1 e 76.2). As unhas da mão ou a boca são os agentes usuais; no entanto, há tipos inusitados e as escoriações podem assumir apresentações típicas, dependendo da zona escolhida (frequentemente, tema das ideias e atos compulsivos). São mais observados em adolescentes no caso de acne escoriada (Bowes, 2004) e em mulheres, com idade média de aparição em torno de 40 anos. A compulsão escoriativa pode ocorrer conjuntamente com tricotilomania e transtorno dismórfico corporal. De 27 a 50% dos indivíduos com transtorno dismórfico costumam “futucar” a pele compulsivamente (Tucker *et al.*, 2011).



Figura 76.1 Escoriação neurótica: lesões escoriadas lineares, assim como as lesões hipercrômicas residuais, indicando que foram feitas pela própria paciente. (Cortesia da Dra. Luiza S. Guedes.)



Figura 76.2 A. Escoriação compulsiva: o paciente apresentava prurido incoercível e não negava a autoria. O diagnóstico estava na distribuição das lesões; havia lesões somente nos locais em que a mão tinha fácil acesso para alcançar – sinal da borboleta (não identificável no caso; não descarte a possibilidade do uso de instrumentos). B. Em maior aumento, as lesões em saca-bocado. O paciente era dependente químico, com história familiar de transtorno psiquiátrico e estava em separação conjugal litigiosa. (Arquivo IDPRDA-SCMRJ.)

As lesões podem ser primárias ou associar-se à lesão preexistente de outra natureza. Podem ocorrer na face, por meio de acne escoriada, queilite factícia (lesão de mordedura acometendo os lábios ou até o nariz), ou em qualquer parte do corpo, como nas lesões decorrentes da lavagem excessiva das mãos, no prurigo subagudo, na cutisfagia (morder a pele) ou onicofagia (roer unhas). Prurido pode estar presente, e raramente se percebe a lesão “primária”, embora a biopsia possa mostrar espongiose e infiltração mononuclear da parede folicular com edema e infiltrado de monócitos e eosinófilos da derme adjacente. As escoriações costumam ter menos de 1 cm de diâmetro e estão recobertas por crostas sanguíneas e apresentam bordas eritematosas. A resolução pode deixar uma cicatriz clara com bordas hiperpigmentadas. À inspeção, é possível notar lesões em todos os estágios, normalmente mais frequentes e concentradas em antebraço, face, pescoço e ombros. Em geral, verifica-se ansiedade generalizada e sintomas de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Muitos pacientes estão estressados e deprimidos. O aspecto compulsivo remete a sentimentos de culpa inconscientes e necessidade de punição. Citaríamos, para ilustrar, o caso de uma paciente adolescente que empreendia verdadeiras biopsias nos próprios antebraços. O tratamento psicanalítico percorreu um complexo de autopunição ligado a fantasias sexuais inconscientes ligadas ao defloramento.

## ■ **Tricotilomania**

Ato compulsivo de arrancar os cabelos, podendo incidir sobre pelos do corpo como sobrancelhas, cílios, pelos pubianos ou do tronco. Caracteriza-se por áreas com má definição de alopecia não cicatricial (Figuras 76.3 e 60.9); ao lado de cabelos mais longos, observam-se cabelos fraturados. Pode ser episódica ou crônica. Em geral, é vista em crianças e adolescentes e cursa para resolução espontânea, sendo mais frequente no sexo feminino. Na fase adulta, indica problemas psíquicos mais sérios e de pior prognóstico; o quadro histopatológico é característico. Pode ocorrer ingestão de fâneros e, conseqüentemente, formação de tricobezoar e complicações obstrutivas intestinais subseqüentes. Embora seja discriminada como um diagnóstico na CID-10, deve ser encarada como síndrome, estando associada ao TOC, no entanto, podendo ocorrer em quadros de ansiedade, depressão, deficiência mental, autismos, esquizofrenia e transtorno limítrofe de personalidade. Há características peculiares de estilo cognitivo que a aproximam bastante da escoriação compulsiva de pele, embora não se tenha comprovado a perturbação na inibição do impulso.



Figura 76.3 Tricotilomania. O aspecto peculiar da alopecia sugere o diagnóstico. (Cortesia do Dr. Paulo S. Emerich.)

## ■ **Transtorno dismórfico corporal | Dismorfofobia ou hipocondríase cutânea**

Trata-se de um transtorno mais comum do que se imagina e potencialmente incapacitante. Consiste em uma percepção distorcida da imagem corporal, caracterizada pela preocupação

exagerada com um suposto defeito na aparência ou com um defeito corporal sutil, porém supervalorizado. Guarda semelhança com a distorção de imagem corporal característica da anorexia nervosa. Caracteriza-se por um limiar de sensibilidade alterado, com relação à pele ou fâneros, que leva o paciente à consulta com sintomas que não correspondem a sinais evidentes de patologia dermatológica. Poderia ser incluída na categoria “não doença dermatológica”, em que o aspecto estético e a integridade da imagem corporal abstrata estão muito ameaçados por motivos insuspeitos, produzindo demandas cosméticas por vezes surpreendentes. Sua prevalência é de 1 a 2% na população geral (Conrado, 2009). Frequentemente, o cirurgião plástico lida com esse mesmo tipo de queixa. Em pacientes dermatológicos ou de cirurgia estética, a prevalência vai de 2,9 a 16%. Geralmente, a distorção catatímica se fixa em qualquer alteração visível (eritema, pelos etc.), calor, dor, ardência, desconforto, prurido, queda de cabelos. A condição afeta mais frequentemente as mulheres, com maior incidência na face e no couro cabeludo; curiosamente, nos homens, envolve também os genitais. Podemos mencionar como ilustração a glossodínia ou síndrome da boca queimante, com seu repertório de queixas característico, ou o concernimento excessivo com danos causados pela radiação solar, ou, ainda, a eritrofobia, em que o paciente teme a frequente ruborização (Sarwer, 2004; Harth, 2013; Sarwer, 2008).

### ■ **Psicose hipocondríaca monossintomática**

Pode ser encarada como uma forma mais grave da dismorfofobia que geralmente cursa com manifestações psicóticas. Foi descrita por Munro, em 1982, como queixa dermatológica envolvendo alucinações sensoriais táteis, térmicas ou dolorosas e subsequente deformação delirante do pensamento. Eventualmente, constitui quadro de abertura de transtorno psicótico, pois, nessa fase, restringe-se à insistente suspeita de que algo grave se passa com sua pele. Assume formas plausíveis, como na sifilofobia (medo da sífilis) ou acarofobia (cisma com infestações por ácaros), ou formas mais bizarras, como a parasitofobia, o delírio de parasitismo, ideias de influência ou delírios de tortura, manipulação e/ou abuso sexual noturno. Muitas vezes, o paciente leva material estranho e enuncia que é proveniente da própria pele (Figura 76.4). Há raríssimos relatos de casos possivelmente induzidos por medicamento, em especial a amantadina, que é utilizada no tratamento da doença de Parkinson.



Figura 76.4 Psicose hipocondríaca monossintomática: a paciente alegava que o material exposto tinha saído da própria pele. (Cortesia da Dra. Domenique Fausto de Souza.)

### ▪ **Dermatite factícia ou artefacta**

O paciente provoca deliberadamente as lesões sem admitir o fato na consulta (Figuras 76.5, 76.6, 32.7 e 32.8). Por vezes, a dissociação psíquica é tamanha que o próprio paciente não tem consciência do fato. Caracteriza-se por lesões assimétricas, ao alcance do membro superior dominante, com morfologia variável de acordo com o objeto utilizado na autoflagelação: arredondado (ponta de cigarro), linear (objeto cortante), escorrido (líquidos cáusticos) etc. O “sinal do gotejar” (de gota) é bastante característico.





Figura 76.5 Dermatite factícia: o paciente provocava as lesões com soda cáustica, simulando algumas manifestações em função do que ouvia das conversas entre os médicos. Esta lesão surgiu após ter sido feito curativo oclusivo das mãos (local em que inicialmente apresentava lesões arredondadas e necróticas que simulavam vasculite). (Cortesia da Dra. Patrícia Gusmão.)



Figura 76.6 O paciente aplicava solução de bateria sobre as lesões de lúpus eritematoso discoide. Quadro de alcoolismo e consequente perda de emprego; buscava o lucro secundário.

O tipo de lesão varia de queimadura a franca necrose. É importante notar que se situam em regiões acessíveis às mãos do paciente. Geralmente, representam um desafio diagnóstico, pois faltam informações verídicas na história; Lyell menciona a “história oca” como característica (1979). Configuração antinatural, observação rigorosa e, mesmo, aplicação de curativo oclusivo com fiscalização podem confirmar o diagnóstico. Ocorrem dificuldades no diagnóstico diferencial: procedimentos de sucção já simularam lesão de penfigoide, e lesões de porfiria cutânea tardia em braços e mãos podem parecer artefato, assim como as formas bizarras de necrose de pele vistas na poliarterite nodosa. Deve haver relutância em diagnosticar dermatite factícia em paciente psicologicamente estável. O prognóstico é melhor em jovens, solicitando atenção para problemas que podem ser resolvidos. No entanto, a dermatite factícia costuma ser apenas um incidente em uma longa história de doença psiquiátrica.

De algum modo, os pacientes intencionam atrair atenção, buscando a simpatia ou a compaixão de outrem ou, mais precisamente, o benefício secundário (mais atenção e isenção de obrigações). Em casos mais graves, pode-se pensar em transtorno psicótico; no entanto, as automutilações são infrequentes na prática dermatológica. O masoquismo pode ocorrer como atitude de autoflagelação ou como perversão sexual. Alguns autores estabelecem correlação com perda e luto recente e, eventualmente, com personalidade obsessivo-compulsiva. Observações da clínica psicanalítica também sugerem um processo de luto patológico, no qual a perda do objeto de amor suscita um ódio recalcado. O paciente volta-se enigmáticamente contra si próprio, já que o lugar

da pessoa amada (que está sendo pranteada) permanece confundido com o *eu*, na fantasia, até que a elaboração do luto promova seu término. Esse tipo de autoagressão seria uma represália real contra uma parte do objeto fantasmático perdido (morto) dentro de si próprio.

Podemos ainda mencionar situações inusitadas, como a “síndrome da feitiçaria”, que pode ser descrita como uma dermatite factícia heteroinfligida. O exemplo clássico é a filha da dona de um salão de beleza que provocou urticária de contato em várias clientes ao utilizar cosmético adulterado, sem que ninguém percebesse. Encontramos ainda a “dependência” de curativo oclusivo em idosos, engendrando apresentações atípicas de dermatoses com complicação secundária pela recusa em interromper o seu uso (Capítulo 32, item *Paniculite factícia*) ou as complicações do uso continuado de preparações tópicas de corticoide (eritema, angiectasias) por idosos com comprometimento cognitivo (dano cognitivo leve, demência vascular ou Alzheimer). Há também dermatites factícias em crianças (Shah *et al.*, 2006).

## ▪ Doença simulada

Raramente, apresenta-se como queixa dermatológica. Não há lesão dermatológica significativa, e sim maquiagem e camuflagem simulando lesão dermatológica. Na *síndrome de Ganser*, o paciente forja alguma doença no intuito de obter vantagens práticas, envolvendo muitas vezes a seguridade social e aposentadoria. Ocorre em períodos de guerra como subterfúgio ou na atitude deliberada de enganar o examinador. Durante a Segunda Guerra, dermatologistas maquis/partisans burlaram exames que nazistas realizavam para indicar trabalhos forçados, utilizando sua *expertise* para forjar lesões factícias heteroinfligidas. Pode ser considerada uma variante da dermatite factícia. Quando faz parte de um conjunto de atitudes factícias que desafiam a semiologia, pode denominar-se *síndrome de Münchhausen*,\* que, como foi mencionado, implica transtorno mental pela compulsão inadequada em fantasiar e mentir. Um exemplo característico poderia ser a queixa de prurido. A síndrome de Meadow (ou *síndrome de Münchhausen*, por procuração) é definida quando o foco das atitudes factícias é uma criança ou algum dependente, estabelecendo nexos perversos entre o cuidador e o sujeito vulnerável sob cuidados.

## ▪ Patomímia

O paciente agrava uma dermatose já existente, utilizando elementos da explicação fornecida pelo médico para a gênese da lesão. Fatores desencadeantes da doença são deliberada e insidiosamente introduzidos. A clínica consiste em uma exacerbação da lesão dermatológica, sem o aspecto bizarro das lesões químicas, mecânicas ou térmicas da dermatite factícia.

## ▪ Escoriações por autoagressão estereotipada

Lesão polimorfa e estratificada temporalmente, característica dos atos estereotipados nos transtornos invasivos do desenvolvimento (espectro autístico). Varia de calosidades hiperqueratinizadas a lesões bizarras com infecção secundária; frequentemente se vê o paciente em

ação e muitas vezes é difícil impedi-lo. O diagnóstico é evidente, embora o tratamento apresente muitas dificuldades, pois depende de períodos de interrupção ou transformação do alvo corporal da autoagressão. O dermatologista deve colaborar com o psiquiatra da infância e adolescência, sendo sempre necessário eleger prescrição tópica e curativos compatíveis com a capacidade dos cuidadores e efetivos caso o paciente não colabore.

### ▪ **Dermatite *passivata* ou síndrome de Diógenes**

Mais comum em pacientes idosos, dependentes químicos e com transtorno psiquiátrico crônico, negligenciados ou com autocuidado muito comprometido, cuja falta de higiene propicia o surgimento de crostas ceratóticas e sujeira na superfície cutânea. Geralmente, há infestações com lesões secundárias.

### ▪ **Sinais dermatológicos nos transtornos alimentares**

Os sinais mais frequentes são xerose (58,3%), eflúvio capilar (50%), acne, queilite (41,6%), gengivite, alterações ungueais (45,8%) e acrocianose. A literatura discute os mecanismos patogênicos envolvidos como, por exemplo: deficiência de vitaminas e oligoelementos, hipotireoidismo compensatório, hipervitaminose A, diminuição na atividade das glândulas sebáceas, intolerância ao frio, disfunção da imunidade cutânea, limpeza compulsiva e aumento dos níveis de peptídeos opioides do SNC.

No tipo restritivo de anorexia, predominam, além da xerose e da acrocianose comum a ambos os subtipos, queilite, hipertricose, carotenodermia, hiperpigmentação, estrias, dermatite factícia, melasma e lentificação da cicatrização (Strumia *et al.*, 2001). No subtipo purgativo/bulímico, predominam eflúvio capilar, acne, alterações ungueais, gengivite e prurido generalizado, ocorrendo inclusive *signal de Russell* (protuberância parotídea associada ao emagrecimento facial) e dermatite seborreica com certa frequência.

Na bulimia, encontramos lesões superficiais no dorso das mãos devido às marcas dos dentes por provocação de vômito, alterações dentárias e de gengiva, que são sistematicamente ocultas dos investigadores.

### ▪ **Púrpura psicogênica ou síndrome de Gardner-Diamond**

São equimoses de aparecimento súbito, predominantemente nos membros, sem história ou com história de mínimos traumas, em pacientes com transtorno psicológico, em especial no gênero feminino (Capítulo 34).

## ▶ **Tratamento**

### ▪ **Interconsulta ou psiquiatria de ligação**

Um importante setor da psiquiatria clínica consiste na consultoria fornecida em ambiente

hospitalar (e na prática ambulatorial) por profissionais de saúde mental com experiência em medicina interna, inclusive a telemedicina vem abrindo novas frentes nesta cooperação (Santos *et al.*, 2011; Astruc, 2012; Jacob *et al.*, 2012). O paciente e sua queixa são objeto de orientação especializada que o psiquiatra fornece a outros profissionais envolvidos com o caso. Na psiquiatria de interconsulta (*liaison psychiatry*), o paciente é visado em seu contexto clínico – a partir das dificuldades do dermatologista, da enfermagem, dos técnicos afins, dos familiares etc. O desenvolvimento de uma colaboração profissional sistemática com um psiquiatra habilitado e experiente pode ser bastante útil para o dermatologista (Healy *et al.*, 2009). Sua pertinência reside tanto na possibilidade de indicação de casos para tratamento conjunto quanto na função de consultoria regular para situações específicas, ou no monitoramento da resposta ao tratamento. Esse tipo de colaboração geralmente leva tempo para ser estabelecido e, idealmente, deveria iniciar-se na residência médica, à medida que ambos aprendem sobre as afinidades entre suas especialidades (Philbrick, 2012).

Alguns autores (Fritsche *et al.*, 2001; Malt *et al.*, 1996) valorizam serviços de ligação psicossomática em clínica dermatológica, destacando uma prevalência em torno de 40% de perturbações psiquiátricas, havendo indicação de psicoterapia em 50% da população estudada. Na pesquisa de Aktan (1998), 7,8% apresentavam distímia (depressão crônica subclínica); 7,5%, transtorno somatoforme indiferenciado; 3,2%, TAG; 2,7%, TOC e 5,5%, fobias e outros quadros ansiosos. As intervenções variam de aconselhamento ao paciente e seus acompanhantes, educação e informação em saúde até psicoterapia interpessoal *stricto sensu*. Não foi encontrada, contudo, correlação entre índices de gravidade aferidos por instrumentos clínicos e demanda de psicoterapia: pacientes com estresse e problemas imperceptíveis solicitam indicação de tratamento, enquanto pacientes cronificados ou de maior gravidade podem recusar a orientação.

## ■ **Treinamento psiquiátrico do dermatologista**

A boa prática clínica implica uma atitude positiva, construtiva e tranquila que caracteriza a relação médico-paciente. A postura, o concernimento e o respeito pelo sofrimento são indispensáveis. Pesquisas recentes sobre a imagem do médico e, em particular, do dermatologista sugerem que os pacientes têm expectativas elevadas com relação às características da figura do médico no primeiro atendimento – ele deve ser sóbrio, trajar-se de modo convencional e sem modismos, ter atitudes previsíveis e sem afetação.

Além disso, o dermatologista precisa conhecer os mecanismos básicos de conflitos psíquicos. A compreensão psicológica deve abranger a sexualidade humana, o crescimento e desenvolvimento psíquico, a crise, a dinâmica familiar e os problemas de grupo ou sociais. O papel do cônjuge e de membros da família também precisa ser considerado, pois portadores de algumas dermatoses podem atuar como indicadores de distúrbios do âmbito familiar.

O consultório médico deve oferecer ambiente de tolerância e compreensão, no qual o paciente

poderá dizer o que nunca foi dito a ninguém. A construção de uma boa relação médico–paciente é parte indispensável de uma prática clínica adequada. Lembre-se, inclusive, de que alguns pacientes poderão falar com seu dermatologista, mas evitarão a ida ao psiquiatra. Estudos epidemiológicos indicam que morbidade psiquiátrica é frequente entre pacientes dermatológicos ambulatoriais, com prevalência variando entre 25,2 e 42,7% (Hugues *et al.*, 1983; Wessely *et al.*, 1989; Aktan *et al.*, 1998; Picardi *et al.*, 2000). A indicação de um especialista em saúde mental (psiquiatra clínico, psicanalista, psicólogo habilitado em psicoterapia) requer habilidade, pois, em princípio, a maioria dos pacientes procura o médico para resolver um problema “exclusivamente” cutâneo. É importante tentar desfazer o estigma da psiquiatria como controle social da loucura, esclarecendo e informando. Antes, contudo, é fundamental sempre avaliar as opiniões ou expectativas de cada paciente com relação a uma indicação de consulta “psi”. É importante esclarecer a importância diagnóstica da psiquiatria clínica e informar sobre o tratamento que está sendo indicado, além de ressaltar a valia não apenas em termos dermatológicos, mas também em qualidade de vida para o paciente e/ou seus familiares.

A indicação de um especialista em saúde mental pode abalar o interesse de alguns pacientes, embora costume ser razoavelmente aceita e muito útil para a maioria das afecções psicocutâneas. Psicoterapias e acompanhamentos têm eficácia e efetividade suficiente para justificar a recomendação ou prescrição formal como em casos de transtorno da imagem corporal.

Pesquisas voltadas para o problema da adesão ao tratamento revelam que há 2 fatores principais associados à baixa adesão à prescrição dermatológica: insatisfação com a assistência ministrada (plano de saúde, confiança e segurança no médico) e morbidade psiquiátrica. O estudo longitudinal de Renzi *et al.* (2002) avaliou 1.389 pacientes ambulatoriais na Itália, encontrando associação significativa entre problemas psiquiátricos e não complacência ao tratamento dermatológico (51,7%).

As situações de ansiedade, inibições, sentimentos de culpa, necessidade de punição inconsciente e fantasias desejanças podem ser extremamente penosas e, ante a falta de compreensão de seus próprios problemas ou de sentir-se compreendido, o indivíduo tende a transformá-las, de modo involuntário e inconsciente, em sofrimentos que têm expressão no corpo. A tarefa do médico ficará bastante facilitada se ele levar em conta a “linguagem somática”, que aponta, ajudando bastante, para certos elementos, como localização (área da pele), nexos causal e cronológico, evolução, resposta terapêutica. Além disso, é necessário estar sempre atento para a função da doença na economia subjetiva de seu paciente e sua respectiva vantagem. Uma anamnese cuidadosa, muitas vezes, conduz a um diagnóstico e prognóstico, antes mesmo do exame físico. O dermatologista pode lidar com essas situações simplesmente ao escutar e fazer perguntas dirigidas. Consultas regulares fornecem oportunidade para esse tipo de acolhida. O suporte psicoterápico do médico clínico pode ser suficiente para produzir maior entendimento do conflito emocional e sua consequente atenuação ou deslocamento.

Por último, devemos frisar que, virtualmente, qualquer dermatose comporta alterações emocionais em grau variável. Isso deriva do fato de que, em qualquer processo de adoecer, há seu correlato psíquico como agravante, dependendo do maior ou menor grau de ansiedade e culpa do inconsciente do paciente. Assim, podemos também entender um dos motivos para o insucesso de um dermatologista diante de certas dermatoses: elas tendem a funcionar como alívio para a ansiedade do paciente e podem chegar a satisfazer sua necessidade de punição inconsciente.

Quando pouco ou nada for obtido com essas atitudes clínicas, deve-se optar por outra conduta, quando será imprescindível solicitar um diagnóstico especializado e, bastante aconselhável, enviar o paciente ao psiquiatra/psicoterapeuta.

## ■ Psicofarmacologia

Os psicofármacos ganharam importância crescente desde seu surgimento na década de 1950. Pesquisas de eficácia promovidas pela epidemiologia clínica levaram ao aperfeiçoamento de antidepressivos e neurolépticos, possibilitando maior resolutividade, menor sofrimento e alguma compreensão dos transtornos mentais. Os grandes manicômios tornaram-se inúteis e o tempo médio de internação em países do G-8 é menor que 2 semanas. O ensaio clínico duplo-cego, aleatório e controlado tornou-se o padrão-ouro da pesquisa terapêutica, diagnóstica e prognóstica em todas as áreas da medicina. A psiquiatria e a dermatologia têm feito esforços para operar dentro de uma racionalidade médica com base em evidências. A pesquisa qualitativa, por sua vez, despontou como complemento necessário desta vertente, especialmente com ênfase em narrativas e experiência de doença. Os principais avanços da “década do cérebro” ocorreram com os antidepressivos. Nesta década, há algumas novas patentes de estabilizadores do humor e certa ênfase na estimulação magnética transcraniana (tratamento biológico semelhante à eletroconvulsioterapia ou eletrochoquerapia (ECT), no entanto, sem indução anestésica e equivalente comicial). Especula-se que faltam novas moléculas ou substâncias candidatas na pesquisa psicofarmacológica.

Além dos tricíclicos, tetracíclicos e inibidores da monoaminoxidase (IMAO), já conhecidos, passamos a dispor de inibidores seletivos de recaptção de neurotransmissores, IMAO reversíveis e fármacos de ação dupla seletiva (mirtazapina, venlafaxina, desvenlafaxina). As novas medicações aumentaram a efetividade no tratamento dos transtornos depressivos: início de ação mais precoce, observação mais rápida e fidedigna da resposta, reações adversas e efeitos colaterais mais brandos e menos duradouros. Nesse sentido, podemos falar de uma importância crescente dos antidepressivos na psicodermatologia. Os estabilizadores de humor também se mostram pertinentes; a gabapentina e o topiramato têm sido utilizados na dor crônica. Um ensaio clínico com lamotrigina em *skin pickers* compulsivos não demonstrou eficácia (Grant, 2010), assim como tampouco o citalopram (Arbabi, 2008). Ambos os estudos constam na base Cochrane Collaboration, testemunhando falta de evidência suficiente para indicar tratamentos, assim como a inexistência de revisões sistemáticas até o momento.

Koo *et al.* lembram que as classificações psicocutâneas podem ser reduzidas às 4 principais afecções psiquiátricas encontradas em dermatologia: (1) transtornos psicóticos e delirantes; (2) transtornos depressivos; (3) transtornos de ansiedade; (4) transtorno obsessivo-compulsivo e de controle dos impulsos (2013). Delírios de parasitose e psicose hipocondríaca podem se beneficiar de neurolépticos em doses baixas. Embora o pimozide tenha uma tradição de pesquisa e prática muito considerável em psicodermatologia, assim como um perfil considerável de reações adversas, deve-se reiterar que neurolépticos atípicos como risperidona e olanzapina são seguros e têm efeito rápido. Sua utilização a longo prazo depende do custo-benefício em função da elevada incidência de síndrome metabólica.

Acredita-se que considerável repertório de queixas clínicas inespecíficas consista em equivalentes depressivos ou sintomas hipocondríacos de síndrome depressiva (subclínica ou prodrômica). Naturalmente, dermatofobias e delírios envolvendo a pele podem exigir o uso de neurolépticos (tranquilizantes maiores) ou ansiolíticos (tranquilizantes menores), com a finalidade de diminuir a intensidade dos transtornos de sensopercepção ansiogênicos. A ansiedade ou depressão pode acompanhar qualquer patologia clínica. Independentemente do problema dermatológico, pacientes muito deprimidos merecem tratamento com antidepressivos, pois a melhoria do *status* psíquico ajuda na evolução do problema dermatológico e vice-versa.

Os ansiolíticos (benzodiazepínicos, azapironas) têm utilidade no transtorno de ansiedade generalizada (TAG), na ansiedade somatoforme ou sintomas de conversão, fornecendo igualmente resposta nas dermatoses suscetíveis de intensificação por estresse. Os vários fármacos deste grupo diferem basicamente na meia-vida. Os benzodiazepínicos podem ser úteis em vários tipos de insônia; no entanto, sua utilização deve ser controlada devido à elevada incidência de dependência e ao prejuízo do padrão de sono no uso prolongado. Em geral, não se recomenda prescrição por períodos ininterruptos superiores a 15 dias. Novos fármacos com menor potencial de dependência e efeito colateral têm sido muito utilizados, como o zolpidem. Discute-se atualmente em psiquiatria biológica o papel negativo dos benzodiazepínicos na cronificação de síndromes ansiosas, indicando um deslocamento na direção de antidepressivos menos potentes ou com menor potencial de reação adversa.

Considerando que ansiedade e estresse apresentam impacto no desencadeamento e manutenção de dermatoses, é relevante tratar a ansiedade de modo racional e criterioso. Estudos sugerem a importância dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) no tratamento de vários transtornos relacionados com ansiedade, como fobia social, agorafobia, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno do pânico, TAG e TOC. Alguns antidepressivos específicos como a venlafaxina (acima de 150 mg/dia), citalopram ou escitalopram (10 a 20 mg/dia) mostraram-se eficazes no TAG.

Discute-se eficácia de psicofármacos no controle dos impulsos no transtorno obsessivo-compulsivo. Há evidência clínica de benefício, utilizando-se carbamazepina, buspirona e,



também, carbonato de lítio; contudo, sua indicação é restrita a situações especiais. Alguns autores tiveram êxito nos casos de TOC com imipramina ou desipramina, que são antidepressivos tricíclicos não seletivos de manejo mais difícil em função dos efeitos colaterais. Ensaios clínicos controlados sugerem eficácia de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina (ISRS) além da clomipramina.

A tricotilomania representa um desafio para intervenções psicofarmacológicas, pois ainda não existe evidência suficiente para sustentar a utilização sistemática de psicofármacos. Há relatos de sucesso no uso prolongado de ISRS, assim como de clomipramina (Flessner *et al.*, 2012). Estudos *open-label* com amostra restrita testaram com alguma eficácia citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, haloperidol, inositol e carbonato de lítio. Alguns pesquisadores propõem a associação de olanzapina e ISRS ou de risperidona e fluvoxamina. Um estudo comparando psicoterapia com clomipramina na tricotilomania sugere que a terapia cognitivo-comportamental seria mais eficaz que o fármaco ou o placebo. Em psicodermatologia, deve-se atentar para a necessidade de articulação do tratamento biológico medicamentoso com o suporte psicoterápico, pois são medidas complementares e jamais excludentes, assim como os pacientes referidos ao psiquiatra permanecem necessitando de um suporte contínuo e compreensivo do dermatologista.

Por último, é fundamental recordar que o dermatologista poderá lidar com situações que envolvam diagnóstico diferencial de farmacodermias, quando o medicamento suspeito poderá ser um psicofármaco ministrado a um paciente muito instável do ponto de vista emocional (Quadro 76.3). Benzodiazepínicos costumam provocar apresentações polimorfas como erupções exantemáticas, prurido, fotossensibilidade, acne e reações de hipersensibilidade. Igualmente, os antidepressivos podem provocar reações cutâneas (inclusive os ISRS recentes e muito difundidos – fluoxetina, paroxetina e sertralina). A maprotilina provocou erupções exantematosas em 4 a 5% dos casos. Neurolépticos derivados de fenotiazinas (clorpromazina) podem ter efeito anti-histamínico e, desse modo, produzir quadros frustrados ou camuflados em processos patológicos subjacentes. O tratamento com lítio pode provocar quadro de psoríase ou piorar doença preexistente (Jafferany, 2008). O dissulfiram, utilizado na terapia aversiva ao álcool, pode provocar urticária e erupção exantemática mesmo sem reação positiva com o álcool, que se caracteriza por dilatação periférica intensa, rubor com prurido generalizado e hipotensão subsequente (*efeito antabuse*). O monossulfiram, utilizado no tratamento da escabiose, desencadeia reações semelhantes.

### Quadro 76.3

#### Efeitos adversos cutâneos dos fármacos psicoativos.

Carbonato de lítio: erupções acneiforme, folicular e maculopapulosa, ulcerações pré-tibiais, psoríase, alopecia

Benzodiazepínicos (bromazepam, nitrazepam, oxazolam): erupções acneiforme e maculopapulosa, prurido, dermatite alérgica de contato, síndrome esclerodermiforme, púrpura, foto-onicólise, eritema fixo, reação liquenoide da gengiva

Antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, nortriptilina): fotossensibilidade ao UVA, erupção papulosa, prurido, urticária, petéquias, necrose de glândulas sudoríparas, vasculite, acne, rosácea, necrólise epidérmica tóxica, leuconíquia, eritema multiforme, síndrome lúpus-*like*

Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) (fluoxetina, sertralina, paroxetina): piora da psoríase, alopecia, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, doença do soro

Neurolépticos (haloperidol, clorpromazina, alanzapina): reações fototóxicas e fotoalérgicas da pele e dos olhos (urticária de fotocontato, pigmentação azul-cinza da pele, olho e córnea), necrólise epidérmica tóxica, leuconíquia, eritema multiforme, síndrome lúpus-like

Adaptado de Panconesi e Hautmann (1998).

A carbamazepina pode produzir reações cutâneas, como erupção exantemática, urticária, lesões na boca, eczema leve, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e agravamento do lúpus eritematoso sistêmico. O divalproato de sódio, estabilizador do humor tão difundido quanto o carbonato de lítio, também tem extensa polimorfia na apresentação de farmacodermias. O manejo dessas situações solicita habilidade psicodinâmica do dermatologista e estreita colaboração com o psiquiatra, que valorizará o parecer do dermatologista como peça-chave nas decisões terapêuticas e no prosseguimento do tratamento psiquiátrico do paciente.

Por sua vez, o dermatologista deve ficar atento para a iatrogenia de seu arsenal terapêutico. Glicocorticoides podem induzir mania ou depressão em aproximadamente 5% dos casos; a psicose provocada por esteroides depende de doses mais elevadas. Psicose induzida por aciclovir pode ocorrer no início do tratamento em pacientes com função renal deteriorada. Cabe lembrar o relato anedótico de Snyder sobre um homem que passou dietiltoluamida 70% (repelente de insetos) na superfície de todo o corpo antes da sauna e, 2 semanas depois, apresentou um quadro maníaco agudo.

Para finalizar, devemos dizer que “o primeiro medicamento que o paciente ingere é a personalidade de seu médico” (Michel Balint), pena que se conheça tão pouco de sua farmacologia.

## ■ Fundamentos psicodinâmicos e psicoterapias

Pode-se afirmar que o fundamento das principais intervenções psicoterápicas deriva das descobertas psicanalíticas realizadas por Freud no início do século 20. Esse novo domínio do conhecimento foi descortinado a partir dos estudos sobre a histeria, empreendidos na esteira das experimentações com o tratamento hipnótico. Freud descobriu uma relação entre conflitos psíquicos e sintomas físicos. Com o nome de conversão, descreveu fenômenos nas áreas sensitiva e motora; contudo, em sua obra, não há nenhuma menção aos transtornos psicossomáticos. Foi Franz Alexander quem iniciou esse tipo de investigação, possivelmente a partir de algumas intuições de Sandor Ferenczi, tendo Michael Balint como continuador em uma pesquisa que privilegia a relação médico-paciente.

Há diferença entre manifestações psicossomáticas e conversão histérica – sua psicopatologia, patoplastia e apresentação clínica são muito distintas. A teoria psicanalítica tenciona precisar esses limites ainda que seu principal objetivo seja a busca da compreensão de um todo dinâmico. O conceito de uma ordem “real” do corpo, inacessível à linguagem, em oposição ao campo da

realidade psíquica, “simbólico” por excelência e, portanto, recoberto pelo “imaginário” (Lacan, 1955) mostra-se útil para a compreensão da diferença entre sintomas de conversão e doenças psicossomáticas. Não é difícil admitir que certas doenças possam constituir aspectos defensivos contra conflitos inconscientes extremamente penosos, mas a investigação desses mecanismos ainda é incipiente, precisando avançar ou ser totalmente refutada. Doenças orgânicas desencadeadas por conflitos emocionais não seriam sua mera expressão somática, e sim efeitos de representações, ou até mesmo da ausência de qualquer possibilidade de representação, como mencionado anteriormente. Desse modo, a medicina psicossomática constitui um campo de investigação clínica que recebe significativa contribuição da psicodermatologia. Os psicanalistas do *middlegroup*, como Bälint e Winnicott, foram pioneiros no interesse por problemas médicos em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Suas relações com a psicanálise de crianças e uma profunda compreensão da relação mãe-bebê auxiliaram na reconsideração de paradigmas herdados da tradição freudiana.

É possível conjecturar a respeito do que teria sido deslocado do psiquismo para o orgânico, sobre as fantasias inconscientes e seu alcance simbólico. Quais finalidades inconscientes são mais bem alcançadas por meio do sofrimento físico? Quais as necessidades que um ser humano tem de não querer se curar? Que lucro retira dessas doenças? Que tipo de relação de objeto arcaica se reconfigura no processo de adoecimento? Como devemos pensar o cuidado terapêutico em tais circunstâncias? O que a psicanálise pode ensinar ao dermatologista?

A reversão dessa “linguagem somática” depende de uma busca de nexos no psiquismo que tornem possível a compreensão de tais deslocamentos ou transformações (repetição, encenação, transferência e intervenção), transpondo-se para um nível mais original por meio de uma palavra que possa ir à procura de sua dimensão significativa e eficácia simbólica. Esse retorno do conflito para o psíquico é uma verdadeira luta entre o médico e o paciente, porque, desde a infância, a doença orgânica despertou carinho, atenção, isenção de obrigações e outras vantagens, ao passo que o conflito psíquico pode ter como resposta uma atitude de intolerância, inclusive castigos. Daí surge uma tendência “natural” nas pessoas de não terem vergonha de suas doenças físicas, mas esconderem seus problemas psíquicos. No caso da pele, isso acontece de modo paradoxal.

Além disso, é necessário acrescentar que o ser humano busca encadeamento lógico, sendo mais fácil aquilo que vê e pega concretamente. Como pode um indivíduo admitir – e, às vezes, até mesmo para o médico que o acompanha – que ele quer se defender-protger por meio de uma doença? Quanto maior o nível de abstração, mais se impõe um aparente absurdo. A doença física, a rigor, independentemente de qual seja, transforma o indivíduo em vítima merecedora de cuidado, enquanto a doença mental nunca é tolerada por nenhum familiar quando chega a certos limites. Vale a pena mencionar uma diferença fundamental entre doença física e psíquica – na doença somática, de alguma maneira, o paciente obtém aquilo que Freud chamou de “lucro secundário”, com uma gama de vantagens muito variadas e por vezes inverossímeis. Esse “lucro secundário”,

verdadeiro gozo do sintoma, pode mobilizar reações hostis da família do paciente, companheiros de trabalho e até da própria equipe de saúde. Na doença psíquica, a possibilidade de obter esse “lucro secundário” é menor, mais matizada e complexa, sendo relevante no início do transtorno.

Nos fundamentos do método psicanalítico, está o tratamento pela palavra (*talking-cure*), que visa circunscrever os conflitos psíquicos inacessíveis por sua natureza inconsciente por meio do processo de recordar espontaneamente e de repetir essas situações no âmbito da relação transferencial. Transferência é o nome que se dá ao envolvimento afetivo que caracteriza a relação médico-paciente e que, no tratamento psicoterápico, revela-se um laboratório experimental em que são revividas situações afetivas do passado. Empatia e transferência são conceitos bastante próximos, podendo-se falar em “vínculo” de modo genérico. Isso implica superar as resistências que emanam do conflito e modificar os mecanismos de defesa que são suas cristalizações, tendo acesso às produções de pensamento desejante inconsciente que dominam o sujeito e produzem reações. Tais sintomas têm função psíquica importante na dinâmica do adoecer, pois precipitam o sofrimento ao mesmo tempo em que produzem suporte simbólico para o conflito. São conscientemente desagradáveis e incômodos, embora seja fácil para o psicanalista perceber que produzem prazer e satisfação inconsciente de diferentes maneiras. O desenlace de um sintoma é sua modificação. Qualquer que seja a doença, verifica-se seu correlato psíquico como agravante, dependendo do maior ou menor grau de ansiedade e culpa inconsciente do paciente. Podemos, assim, entender o porquê do insucesso de um dermatologista perante certas doenças cutâneas: elas são o alívio da ansiedade do paciente e podem representar mesmo a sua necessidade de punição masoquista.

A psicanálise mantém profunda relação com o domínio do significante quando postula que o inconsciente é estruturado como uma linguagem. Organismo e linguagem tornam-se campo de investigação científica a partir da linguística e da antropologia social (atente-se para a importância do conceito de ordem simbólica). A hipótese estruturalista sobre a eficácia da psicanálise admite que a materialidade da língua, do ponto de vista de sua expressão simbólica e social, guardaria homologia com estruturas em nível neurofisiológico (como redes neurais). Haveria, portanto, um intrincado encadeamento de corpo, mente, pensamento e linguagem mediado por estruturas articuladas em cada um de seus respectivos níveis.

Em uma vertente biológica, nos últimos anos, têm surgido estudos que relacionam depressão (incluindo suas variantes subclínicas) ou ansiedade com uma cascata de alterações do sistema imunológico. Durante uma síndrome depressiva, podem ocorrer alterações de linfócitos *T-killer*, imunidade humoral, ritmo circadiano, *feedback* hormonal, eixo hipotálamo-hipofisário, dentre outras perturbações; fala-se no modelo estresse-diátese. Há também um importante papel da ansiedade em dermatoses cujo curso é notoriamente afetado por alterações psíquicas. O estresse psíquico ou físico representa, atualmente, um modelo de perturbação multifatorial na homeostase da derme. Esse tipo de investigação, ao correlacionar uma condição neuropsiquiátrica conhecida

com alterações fisiológicas globais, poderá fornecer as bases para uma teoria que articule organismo e inconsciente de modo mais aprofundado do que dispomos até o momento.

Além das psicoterapias interpessoais, pode-se destacar o sucesso de intervenções cognitivas derivadas da escola de Beck no tratamento da psoríase e outras dermatoses com desencadeante psicogênico. O esquema cognitivo-comportamental de intervenção costuma ser mais facilmente aceito em ambiente de pesquisa médica devido à sua praticidade – tratamento com número de sessões predeterminado e duração limitada, objetivos mais modestos que aqueles da psicanálise e clareza nos critérios de inclusão e na avaliação dos resultados. Ainda que se possa contrapor a essa metodologia seu caráter simplificador do ponto de vista da constituição da subjetividade, não é possível negar resultados ou eficácia simplesmente em função de sua aparente superficialidade. Existe evidência fraca para sustentar tratamentos com hipnose e técnicas de relaxamento para dermatite atópica extensa ou refratária, acne escoriada e tricotilomania. *Biofeedback* foi utilizado em hiper-hidrose ou eczema desidrótico em estudos *open label*. A terapia comportamental clássica é um frequente coadjuvante no tratamento de escoriações neuróticas, tricotilomania e no pensamento ruminativo do transtorno dismórfico corporal. Uma metanálise recente acerca da efetividade de tratamentos psicológicos (educativos e comportamentais) para afecções da pele conclui que as intervenções psicológicas são benéficas e dotadas de efeito moderado sobre condições psicodermatológicas (Lavda *et al.*, 2012).

## ► Saúde mental, cidadania e sociedade

Deve-se mencionar que saúde mental não é uma especialidade médica, e sim uma tarefa de qualquer profissional de saúde. Uma compreensão da psicodermatologia não pode prescindir da responsabilidade do especialista em dermatologia diante das questões contemporâneas que envolvem sua experiência, seu conhecimento e sua atitude crítica. Aspectos éticos, bioéticos, políticos, de legislação e informação encontram-se diretamente envolvidos. Ao fazermos uma revisão nos principais periódicos de dermatologia da atualidade, notamos um crescente interesse em temas e pesquisas envolvendo questões da vida cotidiana, cultura e sociedade.

Pode-se mencionar a discussão crescente sobre os padrões de beleza na sociedade globalizada, e a necessidade de informação fidedigna em cosmetologia, cirurgia plástica e áreas afins. O envelhecimento é uma questão de saúde pública que interessa especialmente ao dermatologista. Hábitos que entram e saem de moda trazem questões clínicas, assim como de caráter jurídico ou legal. A difusão da prática de tatuagens conclama o especialista a pronunciar sobre sua retirada cirúrgica, sobre a qualidade das tintas ou potencial tóxico e antigênico dos corantes avermelhados. Igualmente, questões mais setORIZADAS, como as complicações e cicatrizes do *piercing* ou o dano dermatológico nas práticas de escarificação e autoflagelação, começam a ocupar a cena principal.

A qualidade da informação coloca novas questões para a relação médico-paciente e para a

saúde pública. Em avaliações da informação fornecida por internet, discute-se a ênfase concedida ao produto em detrimento do caráter educacional esperado. Percebe-se, por meio de pesquisas, que o profissional que disponibiliza medicamentos em seu consultório atua a partir de uma atribuição de confiança e conhecimento reconhecido, demandando, portanto, maior cuidado ético e técnico. A própria natureza do ato médico transforma-se, pois o advento da telemedicina começa a fornecer subsídios para modos remotos de atuação com as vantagens e desvantagens implícitas nesse deslocamento da relação médico-paciente.

É importante destacar que a psicodermatologia envolve múltiplos aspectos, em que o dermatologista atua em geral independentemente de sua parceria com a área de saúde mental. Em função disso, constitui uma importante dimensão da formação do especialista, não devendo jamais ser negligenciada em detrimento do conhecimento técnico isolado. A estratégia de saúde da família (ESF-PSF) que vem sendo implantada pelo SUS demanda colaboração de dermatologistas com clínicos, pediatras e ginecologistas. O conhecimento das principais dermatoses e distúrbios psicocutâneos de elevada prevalência torna-se ainda mais relevante para o médico de família, a partir deste tipo de iniciativa em saúde pública.

## ■ **Vinhetas clínicas**

■ Considere-se o herpes simples. É sabido que essa doença é produzida por um vírus; todavia, sabe-se também que um conflito psíquico diminui a resistência orgânica, e o mesmo alinha-se, então, dentro dessa etiologia. Essa dermatose pode ser extremamente recorrente, cabendo ao dermatologista, ante uma situação desta, ter sempre em mente 3 possibilidades, apenas a título de ilustração, no caso de sua localização ser genital:

- poderia esse(a) paciente necessitar de algo que impeça ou prejudique o intercuro sexual?
- pode um quadro de herpes cumprir a função de impedir uma relação extraconjugal? Ou ainda encenar aspectos de punição, remorso ou culpa?
- pode estar a serviço de uma rejeição sexual inconsciente do parceiro?

■ Como exemplo, pode ser tomado o conceito de unidade da pessoa humana ante sua desdita causada por uma doença. Tomemos, como exemplo, a hanseníase. Do ponto de vista de sua patologia, nada há que inclua o problema psíquico em sua etiologia. É uma doença causada por bactéria, transmitida a outrem por contato íntimo e prolongado.

O dermatologista examina uma lesão de bordas circinadas, discretamente discrômica e anestésica, e faz o diagnóstico. O paciente pode encarar isso como algo simples; todavia, ao ser informado, estampa-se a angústia em sua face e, quase sempre, a necessidade de perguntar para o médico: por que em mim? Esta pergunta, se não verbalizada, certamente tem seu correlato interno: o que fiz (de que sou culpado) para ser “leproso”? A partir desse momento, a hanseníase não será mais simplesmente uma doença orgânica; passa a ser uma doença psicossomática. São frequentes as reações hansenícas diante de situações de ansiedades e conflitos. Qual, então, deve ser a

conduta de um dermatologista nessa situação? Jamais deixe de tentar estabelecer um diálogo com a pessoa que ali, naquele momento, tem uma dermatose; ela é alguém que, às vezes, com um pouco de atenção e amor, pode, até mesmo para agradar o médico, seguir o tratamento e ficar curada.

■ Uma senhora de mais de 70 anos procura o dermatologista porque sente algo nos lábios e na boca. Parece uma monilíase perioral acompanhada de líquen plano de língua, de acordo com o diagnóstico inicial. Os tratamentos se sucedem: antifúngicos, corticoides, anti-inflamatórios, orientações sobre higiene oral, parecer de dentistas especializados, umidificantes e saliva artificial. A região perioral normaliza-se, no entanto, sem alívio da paciente, que sente a região alterada e incômoda. Na história patológica pregressa, a paciente havia sido tratada de uma depressão crônica com venlafaxina e bupiriona. O desânimo com sua condição oral a torna mais deprimida e desesperançosa. Finalmente, torna-se patente o caráter hipocondríaco dos sintomas em questão. Reintroduzido o antidepressivo e iniciadas sessões de suporte psicoterápico, o quadro cede de modo significativo.

■ Um homem de meia-idade e boa saúde apresenta uma dermatose súbita, papular e pruriginosa que lhe obriga a uma busca entre vários especialistas, muito a contragosto, pois jamais frequentara clínicos ou dermatologistas. Finalmente, recebe um corticoide de uso tópico complementado por uma dose baixa para uso interno, com prescrição por 10 dias. A remissão do quadro é tão espetacular que sua adesão à prescrição revela-se contínua. Após 6 meses de tratamento contínuo, é recebido em uma emergência psiquiátrica porque agrediu o porteiro do edifício após bater com seu veículo em vários automóveis estacionados na garagem. Foi encontrado com fâcies cushingoide, prolixo, inquieto, com o pensamento e a fala acelerados, e está há muitos dias sem dormir nem alimentar-se. Teve diagnóstico sindrômico imediato de quadro maníaco; no entanto, deixou o emergencista hesitante entre um diagnóstico de transtorno bipolar e de transtorno do humor induzido por medicamento, pois morava sozinho e mostrava-se desatento e impreciso ao ser questionado sobre prescrições anteriores.

■ A jovem executiva bem-sucedida consulta um psiquiatra porque fica muito nervosa quando fala em público. A consulta afasta a hipótese de fobia social e revela um estado depressivo-ansioso leve, que se iniciou com a separação conjugal iminente. Durante a avaliação do verdadeiro ônus do transtorno ansioso, a paciente afirma que transpira excessivamente, que “mancha a roupa”, que “todos percebem que não está bem”. É iniciado tratamento com antidepressivo ISRS, bupiriona e psicoterapia regular. A paciente não refere melhora após 8 semanas. Ao ser indicada a um dermatologista, apresenta melhora significativa global após aplicação de toxina botulínica. Ambos os especialistas passam a trabalhar em conjunto e apoiar a paciente ao longo do tratamento de manutenção exigido por ambas as classes terapêuticas. Após 3 anos, houve remissão total e alta.

# Transtornos psiquiátricos classificados na CID-10 passíveis de comorbidade psicodermatológica

Ver Quadro 76.4.

**Quadro 76.4**

Classificação de transtornos psiquiátricos passíveis de comorbidades psicodermatológica na CID-10.

F20-F29 Esquizofrenia, transtornos esquizotípico e delirantes

F31.31 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado, com sintomas somáticos

F32.01 Episódio depressivo leve, com sintomas somáticos

F32.11 Episódio depressivo moderado, com sintomas somáticos

F32.3 Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

F42 Transtorno obsessivo-compulsivo

F42.0 Com predominância de ideias ou de ruminações obsessivas

F42.1 Com predominância de comportamentos compulsivos (rituais obsessivos)

F42.2 Forma mista, com ideias obsessivas e comportamentos compulsivos

F43.0 Reação aguda ao estresse

F43.2 Transtornos de adaptação

F43.8 Outras reações ao estresse grave

F43.9 Reação não especificada a um estresse grave

F44.6 Anestesia e perda sensorial dissociativas

F44.80 Outros transtornos dissociativos (de conversão): síndrome de Ganser

F45.0 Transtorno de somatização

F45.1 Transtorno somatoforme indiferenciado

F45.2 Transtorno hipocondríaco

F45.38 Disfunção autonômica somatoforme: afetando pele

F45.4 Transtorno doloroso somatoforme persistente

F45.8 Outros transtornos somatoformes

F50.0 Anorexia nervosa

F50.2 Bulimia nervosa

F50.5 Vômitos associados a outros distúrbios psicológicos

F55 Abuso de substâncias que não produzem dependência

F55.5 Esteroides ou hormônios

F55.6 Ervas, fitoterápicos ou remédios folclóricos específicos

F63.3 Tricotilomania

F68 Outros transtornos de personalidade e de comportamento em adultos

F68.0 Sintomas físicos aumentados por fatores psicológicos

F68.1 Produção deliberada ou simulação de sintomas ou de incapacidades físicas ou psicológicas (transtorno factício)

F68.8 Outros transtornos especificados da personalidade e do comportamento do adulto

F72.1 Retardo mental grave; comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento

F72.8 Retardo mental grave; outros comprometimentos do comportamento

F73.1 Retardo mental profundo; comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento

F73.8 Retardo mental profundo; outros comprometimentos do comportamento

F84.0 Autismo infantil

F84.1 Autismo atípico

F84.2 Síndrome de Rett

F84.3 Outro transtorno desintegrativo da infância

F84.4 Transtorno com hipercinesia associada a retardo mental e a movimentos estereotipados

F95.1 Tique motor ou vocal crônico

F95.8 Outros tiques

F98.4 Estereotipias motoras

## Bibliografia



- Abraham N, Torok M. *A casca e o núcleo*. 1 ed. São Paulo: Escuta, 1995.
- Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Psychiatric disorders in patients attending a dermatology outpatient clinic. *Dermatology*. 1998;197(3):230-4.
- Almugaddam F, Augusterfer EF, Mufaddel A, Osman OT. The psychiatric aspects of skin disorders. *Expert Review of Dermatology*. 2011 Fev;6(2): 195-9.
- Alpsoy E, Ozcan E, Cetin L *et al*. Is the efficacy of topical corticosteroid therapy for psoriasis vulgaris enhanced by concurrent moclobemide therapy? A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 1):197-200.
- Anzieu D. *Eu pele*. Rio de Janeiro: Casa do Psicólogo, 1988.
- Arbabi M, Farnia V, Balighi K *et al*. Efficacy of citalopram in treatment of pathological skin picking, a randomized double blind placebo controlled trial. *Acta Medica Iranica*. 2008(5):367-72.
- Augustin M, Zschocke I, Wiek K, Peschen M, Vanscheidt W. Psychosocial stress of patients with port wine stains and expectations of dye laser treatment. *Dermatology*. 1998 Apr;197(4):353-60.
- Bewley A, Affleck A, Bundy C, Higgins E, McBride S. Psychodermatology services guidance: the report of the British Association of Dermatologists Psychodermatology Working Party. *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1149-50.
- Bowes LE, Alster TS. Treatment of facial scarring and ulceration resulting from acne excoriee with 585-nm pulsed dye laser irradiation and cognitive psychotherapy. *Dermatol Surg*. 2004 Jun;30(6):934-8.
- Bridgett C. Psychocutaneous Medicine. *J Cosm Dermatol*. 2004 Fev;3(2):116.
- Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (ed.) *Rook's Textbook of Dermatology*. 7<sup>th</sup>ed. Oxford: Blackwell, 2004.
- Carroll BJ, Feinberg M, Smouse PE, Rawson SG, Greden JF. The Carroll rating scale for depression. I. Development, reliability and validation. *Br J Psychiatry*. 1981 Mar;138:194-200.
- Castilho SM. *A imagem corporal*. Santo André: Esetec Editores Associados, 2001.
- Christenson OS. Treatment options on trichotillomania. *CNS Drugs*. 1996;6:23-34.
- Conrado LA. Transtorno dismórfico corporal em dermatologia: diagnóstico, epidemiologia e aspectos clínicos. *An Bras Dermatol*. 2009 Nov-Dez;84(6):569-78
- Costa A. *Tatuagem e marcas corporais*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2003.
- Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol*. 1997 Aug;137(2):246-50.
- Cotterill JA. Are developments in information technology, a threat to the dermatological consultation? Telemedicine and psychodermatology. *JEADV*. 1998 Set;11(Suppl. 2):S8-S9.
- Cowley R-B. *Benzodiazepines in clinical practice*. Washington: American Psychiatric Press, 1998.
- Curry ML, Curry JA, Cockerell CJ. Dermatology and the Americans With Disabilities Act: a review of the case law. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Dec;47(6):926-9.
- Davis LSMD. Psychodermatology: the psychological impact of skin disorders. *JAMA*. 2007;297(1):97-8.
- DeWeerd S. Psychodermatology: an emotional response. *Nature*. 2012 Dec 20;492(7429):S62-3.
- Dolto F. *A imagem inconsciente do corpo*. 1 ed. São Paulo: Perspectiva, 1992.
- Editorial. Overview of psychodermatology. *Psychopharm Rev*. 2011;46(1):8-9.
- Editorial. Why psychodermatology is gaining ground. *J Cut Med & Surg*. 2013 Jan;17(1):1-2.
- Eghlileb AM, Basra MKA, Finlay AY. The psoriasis family index: preliminary results of validation of a quality of

life instrument for family members of patients with psoriasis. *Dermatology*. 2009;219(1):63-70.

Estellita-Lins C, Guimarães MC, Silva CHd. Bullying. In: Jr. FBA, Kuczynski E (ed.). *Tratado de psiquiatria da infância e da adolescência*. Vol 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2012:705-14.

Estellita-Lins C. A diáspora dos métodos de pesquisa em saúde da criança e da mulher. In: S. Deslandes e M.C.Minayo (org.). *Caminhos do pensamento. epistemologia e método*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. pp. 155-94.

Estellita-Lins C. De Projeto e de Máquinas. *Letra freudiana. escola, psicanálise e transmissão*. 1995;XIV(15):87-98 pp.

Featherstone M. Body, image and affect in consumer culture. *Body & Society*. 2010 Mar;16(1):193-202.

Feinberg M, Carroll BJ, Smouse PE, Rawson SG. The Carroll rating scale for depression. III. Comparison with other rating instruments. *Br J Psychiatry*. 1981 Mar;138:205-9.

Fitzpatrick E, Wolff. *Dermatology in general medicine*. New York: MacGraw-Hill, 1997.

Flessner CA, Knopik VS, McGeary J. Hair pulling disorder (trichotillomania): genes, neurobiology, and a model for understanding impulsivity and compulsivity. *Psychiatry Res*. 2012 Oct 30;199(3):151-8.

Freud S. *A pulsão e seus destinos*, 1913.

Freud S. *Introdução ao narcisismo*, 1914.

Freud S. *Luto e melancolia*, 1914.

Fritzsche K, Ott J, Zschocke I, Scheib P, Burger T, Augustin M. Psychosomatic liaison service in dermatology: need for psychotherapeutic interventions and their realization. *Dermatology*. 2001 Jan;203(1):27-33.

Garg A, Chren MM, Sands LP *et al*. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol*. 2001 Jan;137(1):53-9.

Gee SN, Zakhary L, Keuthen N, Kroshinsky D, Kimball AB. A survey assessment of the recognition and treatment of psychocutaneous disorders in the outpatient dermatology setting: how prepared are we? *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1):47-52.

Girman CJ, Rhodes T, Lilly FR *et al*. Effects of self-perceived hair loss in a community sample of men. *Dermatology*. 1998 Mar;197(3):223-9.

Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine for pathological skin picking: treatment efficacy and neurocognitive predictors of response. *J Clin Psychmacology*. 2010 Apr (4):396-403.

Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S *et al*. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol*. 1988 Jul;124(7):1052-7.

Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med*. 1994 Jan;56(1):36-40.

Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ. Psychosomatic study of self-excoriative behavior among male acne patients: preliminary observations. *Int J Dermatol*. 1994 Dec;33(12):846-8.

Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: A psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol*. 1997 Jul;77(4):296-8.

Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol*. 1995 Oct;34(10):700-3.

Gupta MA, Gupta AK. Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol*. 1996 June; 34(6):1030-46.

- Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993 Mar;32(3):188-90.
- Harth W, Blume-Peytavi U. Psychotrichology: psychosomatic aspects of hair diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Nov;11(2):125-35.
- Harth W. Psychosomatic dermatology (psychodermatology). *J Dtsch Dermatol.Ges*. 2008 Jan;6(1):67-76.
- Healy R, Taylor R, Dhoat S, Leschynska E, Bewley AP. Management of patients with delusional parasitosis in a joint dermatology/ liaison psychiatry clinic. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;161(1):197-9.
- Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):424-32.
- Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jan;34(1):91-8.
- Humphreys F, Humphreys MS. Psychiatric morbidity and skin disease: what dermatologists think they see. *Br J Dermatol*. 1998 Oct;139(4):679-81.
- Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun;50(6):889-91.
- Jacob MK, Larson JC, Craighead WE. Establishing a telepsychiatry consultation practice in rural Georgia for primary care physicians: a feasibility report. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Nov;51(11):1041-7.
- Jafferany M, Vander Stoep A, Dumitrescu A, Hornung RL. The knowledge, awareness, and practice patterns of dermatologists toward psychocutaneous disorders: results of a survey study. *Int J Dermatol*. 2010 Jul;49(7):784-9.
- Jafferany M. Lithium and skin: dermatologic manifestations of lithium therapy. *Int J Dermatol*. 2008 Nov;47(11):1101-11.
- James W.B. The inner mirror. *J Prosth Orth*. 1997 Mar;9(3):107-12.
- Kahtalian Alexandre RLR. Uma criança é espancada: contribuição à psicogênese da psoríase. *J Bras Psiqu*. 1995;44(9):129-32.
- Kanwisher N, Yovel G. The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Dec 29;361(1476):2109-28.
- Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJ, Griffiths CE. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol*. 2000 Apr;142(4):728-32.
- Kleinman AS. Overview of psychodermatology. *Psychopharm Review*. 2011 Jan;46(1):1-7.
- Koblenzer CS. Psychodermatology of women. *Clin Dermatol*. 1997 Jan-Feb;15(1):127-41.
- Koo J, Lebwohl A. Psychodermatology: the mind and skin connection. *Am Fam Physician*. 2001 Dec 1;64(11):1873-8.
- Koo JY, Do JH, Lee CS. Psychodermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Nov;43(5 Pt 1):848-53.
- Koo JYM. Psychodermatology in the 21st century. *Curr Prob Dermatol*. 2000 Feb;12(2):93-4.
- Krieger N. Embodiment: a conceptual glossary for epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2005 May;59(5):350-5.
- Lacan J. *Le Stade du Miroir comme formateur de la fonction du Je*. In: Lacan J (ed.). *Écrits*. 1 ed. Paris: Seuil, 1966 (1949): 87-100.
- Lavda AC, Webb TL, Thompson AR. A meta-analysis of the effectiveness of psychological interventions for adults with skin conditions. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):970-9.

- Lee CS, Accordino R, Howard J, Koo J. Psychopharmacology in dermatology. *Dermatol Ther*. 2008 Jan-Feb;21(1):69-82.
- Locala JA. Current concepts in psychodermatology. *Curr Psychiatry Rep*. 2009 Jun;11(3):211-8.
- Lotti T, Bianchi B, Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuroendocrine-cutaneous immunology. *Int J Dermatol*. 1999 Sep;38(9):673-5.
- Menandro PRM. Aspectos motivacionais da decisão de tatuar-se: uma revisão. *J Bras Psiqu*. 1995;44(3):129-32.
- Merleau-Ponty M. Fenomenologia da percepção. 1 ed. São Paulo: Martins Fontes, 1994 (1945).
- Montagu A. *La peau et le toucher*. Paris: Seuil, 1979.
- Monti M, Sambvani N, Sacrini F. Obsessive-compulsive disorders in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998 Sep;11(2):103-8.
- Moussaoui A, Fejjal N, Cantaloube D. Prise en charge chirurgicale de la pathomimie cutanee. A propos d'un cas avec revue de la litterature. *Ann Chir Plast Esthet*; 2005 Dec;50(6):743-5.
- Mulder MM, Sigurdsson V, van Zuuren EJ *et al*. Psychosocial impact of acne vulgaris. *Dermatology*. 2001;203(2):124-30.
- Mumme D, Fernand A, Herrera C. Infants responses to facial and vocal emotional signals in a social referencing paradigm. *Child Dev*. 1996 Dec;67(6):3219-37.
- Orion E, Wolf R. Psychological stress and epidermal barrier function. *Clin Dermatol*. 2012 May-Jun;30(3):280-5.
- Panconesi E, Hautmann G. Psychoterapeutic approach in acne treatment. *Dermatology*. 1998 Jan;196(1):116-8.
- Panconesi E. Psychosomatic dermatology: past and future. *Int J Dermatol*. 2000 Oct;39(10):732-4.
- Peters EMJ, Liezmann C, Klapp BF, Kruse J. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann NY Acad Sci*. 2012 Jul;1262:118-26.
- Philbrick KL (ed.) *Clinical manual of psychosomatic medicine: a guide to consultation-liaison psychiatry*. 2 ed. New York: American Psychiatric Pub., 2012.
- Poot F, Sampogna F, Onnis L. Basic knowledge in psychodermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Feb;21(2):227-34.
- Rumsey N, Harcourt D. Body image and disfigurement: issues and interventions. *Body Image*. 2004 Jan;1(1):83-97.
- Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology*. 1995 Feb;190(2):109-15.
- Santos NCA, Slonczewski T, Prebianchi HB, Oliveira AG, Cardoso CS. Interconsulta psicológica: demanda e assistência em hospital geral. *Psicologia em Estudo*. 2011;16:325-34.
- Sarwer DB, Crerand CE. Body dysmorphic disorder and appearance enhancing medical treatments. *Body Image*. 2008 Mar;5(1):50-8.
- Sarwer DB, Crerand CE. Body image and cosmetic medical treatments. *Body Image*. 2004 Jan;1(1):99-111.
- Schepis C, Siragusa M. Primary cutis verticis gyrata or pachydermia verticis gyrata: a peculiar scalp disorder of mentally retarded adult males. *Dermatology*. 1995;191(4):292-4.
- Schilder P. A imagem do corpo. As energias construtivas da psique. 2 ed. São Paulo: Martins Fontes, 1994.
- Schildkrout E. Inscribing the body. *Annu Rev Anthropol*. 2004;33:319-44.
- Schuck K, Keijsers G, Rinck M. Implicit processes in pathological skin picking: Responses to skin irregularities

predict symptom severity and treatment susceptibility. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2012 Mar;43(1):685-69.

Shah KN, Fried RG. Factitial dermatoses in children. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Aug;18(4):403-9.

Sicari MC, Lebwohl M, Baral J, Wexler P, Gordon RE, Phelps RG. Photoinduced dermal pigmentation in patients taking tricyclic antidepressants: Histology, electron microscopy, and energy dispersive spectroscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Feb;40(2 Pt 2):290-3.

Snorrason Í, Smári J, Ólafsson RP. Motor Inhibition, Reflection impulsivity, and trait impulsivity in pathological skin picking. *Behav Ther*. 2011 Sep;42(3):521-32.

Sterry BW. Clinical management in psychodermatology. *J Dtsch Dermatol*. 2009;7(1):88.

Strumia R, Varotti E, Manzato E, Gualandi M. Skin signs in anorexia nervosa. *Dermatology*. 2001;203(4):314-7.

Sweetman P. Anchoring the (Postmodern) Self? Body modification, fashion and identity. *Body & Society*. June 1999;5(2-3):51-76.

Swick BL, Walling HW. Drug induced delusions of parasitosis during treatment of Parkinson's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1086-7.

Tasman A, Kay J, Libermann JA, Kay FB, Maj M (ed.). *Psychiatry*. 3<sup>+</sup> ed. Chichester, Sussex: Wiley-Blackwell, 2008.

Tom G, Chen A, Liao H, Shao J. Body image, Relationships and Time. *J Psychol*. 2005 Sep;139(5):458-68.

Tucker BT, Woods DW, Flessner CA, Franklin SA, Franklin ME. The Skin Picking Impact Project: Phenomenology, interference, and treatment utilization of pathological skin picking in a population-based sample. *J Anxiety Disord*. 2011 Jan;25(1):88-95.

Van Moffaert M. Training future dermatologists in psychodermatology. *Gen Hosp Psychiatry*. 1986 Mar;8(2):115-8.

Walther MR, Flessner CA, Conelea CA, Woods DW. The Milwaukee Inventory for the Dimensions of Adult Skin Picking (MIDAS): initial development and psychometric properties. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2009 Mar;40(1):127-35.

Weinberg MK, Tronick EZ. Infant affective reactions to the resumption of maternal interaction after still-face. *Child Dev*. 1996 Jun;67(3):905-14.

Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2):233-7.

Ygor Arzeno Ferrão TAF, Diego da Cunha. Dermatotilexomania em estudantes de medicina: um estudo piloto. *Rev Bras Psiq*. 1999 Abr-Jun;21(2):109-13.

Zachariae R, Oster H, Bjerring P, Kragballe K. Effects of psychologic intervention on psoriasis: A preliminary report. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun;34(6):1008-15.

---

\*Encontramos este nome associado ao conjunto de lendas e contos que falam de um nobre prussiano extremamente fantasioso, mentiroso e grandiloquente que protagoniza estórias absurdas e fantásticas. O sentido é de uma mitomania compulsiva sem temor ao ridículo.

# Ética Médica

*Ivonise Follador, Jorge Forbes e Paulo Becker*

## ▶ **Ética médica e o exercício da dermatologia**

*Ivonise Follador*

### ▪ **Introdução**

O exercício profissional requer conhecimento e a correta aplicação dos recursos técnicos, mas, além disso, é necessário que o médico desenvolva a arte médica, por meio de sua sensibilidade e experiência, adaptada ao paciente dentro de sua individualidade e completude. A relação médico-paciente é a base para um exercício profissional pleno.

O Código de Ética (Resolução do Conselho Federal de Medicina [CFM] nº 1.931/09), com vigência a partir de 13 de abril de 2010. O novo código procurou realizar uma atualização técnico-científica, além de abordar a tentativa de resolução de problemas particulares da prática médica como a melhor regulação de potenciais conflitos de interesse envolvendo médicos, indústria de medicamentos e outros produtos e serviços de saúde, bem como a inibição das interferências abusivas do sistema privado de planos de saúde na atividade profissional do médico. Foram abordados temas como ensino médico, terminalidade da vida, novas tecnologias e autonomia profissional. Houve introdução do conceito de responsabilidade subjetiva do médico, preconizando que esta não se presume e deve ser provada para que ele possa ser penalizado – por ação ou omissão, caracterizável como imperícia, imprudência ou negligência. Houve, portanto, reconhecimento de que, na área médica, não é possível garantir cura ou resultados específicos para ninguém.

Na estrutura, a mudança foi radical, e o atual código tem função tanto educativa quanto reflexiva sobre o futuro da moral médica brasileira.

Foram criadas normas, como as citadas a seguir.

- ▶ **Decoro.** Normas de etiqueta do médico que zelam pelo bom conceito da medicina, etiqueta e sigilo.
- ▶ **Deontologia.** Deveres do médico para com o paciente, o prontuário e o aprimoramento contínuo.
- ▶ **Ética corporativa.** Deveres da medicina para com a sociedade, que garantem a exclusividade da arte de curar, conflito de interesses, telemedicina, sobreaviso, capital externo e medicina de alta complexidade, atendimento universal e justiça, monopólio da arte de curar (ato médico), autorregulação e remuneração.
- ▶ **Bioética.** Temas relacionados com os avanços da tecnologia biomédica, pesquisa em seres humanos, genética, reprodução humana, início e fim da vida, autonomia, sacralidade e qualidade de vida, genética e reprodução humana, morte, ecologia, beneficência e não maleficência.

Qualquer área da medicina deve estar a serviço da saúde do ser humano e da coletividade, sem discriminação de qualquer natureza, devendo o profissional procurar condições de trabalho e remuneração, assim como aperfeiçoamento científico, para que possa exercer com zelo e máximo de sua capacidade a sua função. O alvo do benefício é sempre o paciente, que deve ser respeitado nas suas crenças e valores, informado sobre seu diagnóstico, possibilidades terapêuticas ou possíveis intervenções diagnósticas ou terapêuticas.

Todos os códigos – revistos mais recentemente – contemplam em seu bojo as questões éticas de fim da vida. Enquanto dizem não com relação à eutanásia, também propõem claramente não à prática da distanásia, ou seja, o prolongamento indevido do processo do morrer, causando grande sofrimento ao paciente. Protege-se a vida e a dignidade humana, evita-se a eutanásia. Os códigos mais antigos, bem como o de 1988, praticamente nada dizem a respeito da prática da distanásia, que também consideramos atentado à dignidade humana. No art. 60 do Código de 1988, há leve aceno à problemática quando se diz: “É vedado ao médico complicar a terapêutica.”

O código atual introduz diretamente a questão da não prática da distanásia e incentiva a organização dos cuidados paliativos.

## ■ **Relação médico-paciente**

Medicina é a arte de tratar. Poucas doenças são curáveis, mas muitas são tratáveis e, com isso, o médico pode melhorar e muito a qualidade de vida do paciente que o procura. A boa relação médico-paciente é a base da arte médica, de onde vem o poder de cura, associado sem dúvida ao conhecimento técnico e científico. A dermatologia é uma especialidade ampla que engloba a área clínica, o cuidar de um leque enorme de entidades nosológicas, a área cirúrgica e a área cosmiátrica, ou seja, o cuidar da pele doente e sã.

A área dos cuidados estéticos preventivos e reparadores vem crescendo muito nos últimos anos e necessita de um cuidado ético redobrado, pois o indivíduo busca melhorar a aparência e, portanto, tem mais dificuldade para aceitar qualquer intercorrência ou complicação proveniente do ato médico.

Na primeira consulta, é fundamental avaliar cuidadosamente quem é o indivíduo que está buscando o médico naquele momento. O porquê da consulta, quem o indicou, se está acompanhado, sua idade, profissão, onde mora, enfim, os dados da identificação já nos revelam um pouco sobre aquela pessoa. Além dos dados objetivos, o médico vai desenvolvendo sua percepção, o ouvir e o observar, detectando muito mais do que é dito verbalmente. Isso é exercer a prática da arte médica, é o que torna nossa profissão especial, a atenção ao ser humano, a individualização do atendimento. Muitas vezes, em pouco tempo de consulta, o profissional pode ser mais atencioso do que outro que até se prolongue mais no atendimento, mas de maneira totalmente técnica, muitas vezes sem olhar diretamente para o paciente, apenas voltado para o computador, sem prestar atendimento direcionado ao paciente. No retorno, uma palavra positiva e uma demonstração de simpatia e de afeição fazem bem, diferenciam e influenciam positivamente a adesão ao tratamento.

O exame físico dermatológico é muitas vezes bem direto, relativamente rápido, mas deve ser feito com todo o rigor, não devendo o próprio dermatologista banalizar sua especialidade. Muitos pacientes se queixam de que o médico nem se levantou da cadeira e que não conseguem confiar na receita. Um bom exame físico, a dermatoscopia ou outro método complementar, a documentação fotográfica com a devida permissão, dentre outras ações, são medidas que ajudam a relação e a adesão ao tratamento indicado.

A área da cosmiatria, invadida por não especialistas médicos e não médicos, requer muito cuidado. O dermatologista não deve alimentar essa busca exagerada ao corpo perfeito, não deve cultivar a baixa autoestima; ele deve, sim, estar atento para os casos de dismorfofobia, cada vez mais frequentes. Isso evita inclusive processos éticos e legais, pois é comum que esses indivíduos não fiquem satisfeitos com nenhuma intervenção feita; é nessa área estética que ocorrem mais frequentemente os processos contra os médicos. Conhecendo e observando o indivíduo, o médico pode orientar melhor, evitar certas medidas ou esclarecer detalhadamente, de preferência com testemunha presencial e termo de consentimento.

A medicina evoluiu, mas o ser humano é o mesmo, gosta e necessita de atenção, principalmente quando está doente, ou seja, mais vulnerável.

O novo Código de Ética Médica (CEM) estabelece que o paciente ou representante legal deve consentir o procedimento ou tratamento a ser realizado, salvo em situações graves, com risco de morte. Outro ponto do documento chama a atenção para importância da opinião das pessoas submetidas a tratamento. Segundo o texto:



[...] o médico aceitará as escolhas de seus pacientes, relativas aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos por eles expressos, desde que adequadas ao caso e cientificamente reconhecidas.

Caso o paciente resolva recorrer a uma segunda opinião, o médico não poderá se opor.

## ■ **Prontuário médico**

Dois instrumentos são fundamentais para assegurar uma prática médica adequada e uma boa relação entre médico e paciente: o prontuário médico e o termo de consentimento livre e esclarecido do paciente. O prontuário médico é constituído de um conjunto de documentos padronizados, contendo informações a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência prestada a ele, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo. O prontuário deve conter, de modo legível: identificação do paciente; evolução médica diária (no caso de internação); evoluções de enfermagem e de outros profissionais assistentes; exames laboratoriais, radiológicos e outros; raciocínio médico, hipóteses diagnósticas e diagnóstico definitivo; conduta terapêutica, prescrições médicas, descrições cirúrgicas, fichas anestésicas, resumo de alta, fichas de atendimento ambulatorial e/ou atendimento de urgência, folhas de observação médica e boletins médicos.

Se necessário ou solicitado, o paciente deverá ter acesso ao seu prontuário ou exames. Não pode o profissional reter exames no prontuário sem deixar ao paciente a opção de acesso a essas informações, bem como sem conhecimento do seu diagnóstico, medicações em uso e perspectivas do tratamento proposto, riscos e possíveis complicações. Sempre que solicitado, o médico tem por obrigação preencher relatórios sobre o paciente que acompanha.

## ■ **Procedimento médico**

Nenhum procedimento deve ser feito sem total compreensão e aceitação do paciente ou familiar responsável; por isso mesmo, evita-se realizar procedimentos, mesmo os considerados mais simples, no mesmo dia da consulta, pois caso haja alguma complicação decorrente do ato, o indivíduo pode alegar que foi induzido ao mesmo sem ter tempo para pensar ou optar. Na área dermatológica, por exemplo, uma cauterização química ou crioterapia em uma melanose solar, procedimento simples que muitas vezes o profissional quer fazer o mais brevemente para *facilitar a vida do paciente*, pode raramente provocar uma mancha residual pior que a lesão original; posteriormente, o paciente pode reagir, alegando que o profissional foi precipitado, realizando de imediato o procedimento, sem oferecer outras opções ou tempo para pensar, sem explicar possíveis complicações, favorecendo assim a insatisfação e maiores chances de processo legal. Evitar procedimentos no mesmo dia da consulta é uma medida cautelar importante, assim como ter uma testemunha da conversa, um familiar de preferência, que também ouça o diagnóstico e as

opções terapêuticas.

## ▪ **Termo de consentimento**

O médico tem o dever de informar ao paciente sobre os riscos do ato médico, dos procedimentos e das consequências dos medicamentos e tratamentos prescritos. O termo de consentimento livre e esclarecido tem como finalidade formalizar e documentar o ato médico, informando ao paciente sobre as consequências e os riscos deste. Pode e deve ser realizado de 2 maneiras: verbalmente e por escrito. Contudo, o termo escrito não pode ser imposto, não exclui nenhuma responsabilidade do médico e não tem valor para evitar possível pedido de indenização futura. Deve ser apresentado em linguagem acessível e simples e, após o entendimento, deve ser assinado pelo paciente e pelo médico. Portanto, uma boa conversa, de preferência na presença de uma testemunha, com explicações sobre o procedimento, pode ter o mesmo valor – ou até maior – que um papel assinado.

Não existe modelo de termo de consentimento, devendo ser elaborado pelas instituições de saúde, submetido à avaliação da Comissão de Ética Médica e, quando necessário, ao próprio Conselho Regional de Medicina, ou seja, cada médico pode adotar o modelo que se encaixa mais em seu perfil. No caso de pesquisa clínica, envolvendo medicamento ou tratamento ainda em teste, o consentimento é rigoroso e deve seguir as normas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

## ▪ **Sigilo médico**

O sigilo médico é um dever do profissional e um direito do indivíduo. Deve ser respeitado, evitando-se comentários com secretárias, colegas, amigos, mantendo reservado o prontuário em papel ou eletrônico para que terceiros não possam ter acesso às informações – todo cuidado é pouco nessa área. No ambiente hospitalar ou mesmo em clínicas, as conversas entre colegas e outros profissionais podem levar à divulgação de dados que deveriam estar protegidos pelo sigilo médico, com situações constrangedoras para o indivíduo. Toda a equipe – médicos, estudantes, secretárias, auxiliares de enfermagem, enfermeiras, agentes de limpeza – deve estar bem orientada sobre essas questões. Sigilo de nome de pacientes, diagnósticos, comentários sobre aspecto físico, história de vida, crenças e valores, tudo faz parte do sigilo médico e merece todo o respeito. Esses conceitos parecem óbvios e simples, mas frequentemente são desrespeitados.

O receituário médico faz parte da consulta e está incluído na relação médico-paciente, portanto, deve ser protegido pelo sigilo médico. No entanto, não é esta a realidade atual; sabidamente, existe conhecimento por parte da indústria farmacêutica dos medicamentos prescritos pelos médicos, causando interferências de diversas naturezas, pressões diretas ou indiretas sobre o profissional. A vulnerabilidade é maior ainda quando se trata de farmácia de manipulação, variações amplas nas matérias brutas, no modo de preparo, no controle pré e pós-aviamento do produto, fórmulas com códigos fechados, variações enormes no controle de qualidade, enfim,

muito maior a chance de falha ou variação na resposta terapêutica, assim como de interferência no receituário médico.

## ■ **Condições de trabalho e remuneração**

O profissional médico não deve aceitar condições precárias de trabalho e de remuneração, nem isso pode servir de base ou justificativa para um exercício profissional antiético. O dermatologista, por exemplo, que aceita trabalhar em uma clínica que lhe paga pouco e, para compensar, passa a atender um número de pacientes exorbitante para a quantidade de horas, diminui a qualidade do ato médico, aumentando a chance de erro, sem qualquer dignidade e com total responsabilidade pelos seus atos. Lembre-se sempre de que o objetivo da medicina é a beneficência, e o do comércio é o lucro. O médico não pode esquecer ou ignorar esse conceito; esse risco de comercialização cada vez maior da medicina tende a ficar ainda maior no mundo.

É direito do médico uma remuneração adequada ao seu investimento técnico e científico, mas sem fazer desse exercício um comércio. Na área dermatológica, é muito comum ouvirmos certos comentários, tais como: “é necessário gerar procedimentos em tal proporção das consultas para que o dia seja produtivo...”, como se, independentemente da real indicação, o profissional tivesse que produzir uma demanda para um aparelho, cirurgia ou procedimento. A indicação adequada e as explicações sobre benefícios reais, eficácia e complicações favorecem a boa relação médico-paciente. A remuneração também é direito do médico e somente a ele cabe definir valores, sendo necessário esclarecer e definir antes os honorários e haver concordância do paciente ou da família.

O que não é permitido ao profissional é a venda de produtos médicos ou cosméticos no consultório ou a indução para que o paciente compre em determinado local. Além disso, não é correto sugerir inadequadamente procedimentos visando exclusivamente ao lucro, sem a devida indicação ou sem avaliação das contraindicações. Muitos pacientes relatam que, ao procurar o dermatologista com uma determinada queixa, o profissional não deu a devida atenção e passou mais tempo da consulta falando de possíveis procedimentos cosmiátricos. Esse tipo de conduta tem muito mais chances de provocar insatisfação com os resultados e, conseqüentemente, processos éticos. O médico deve proceder de modo que seja possível acompanhar o paciente por um longo período e evitar o imediatismo, pois, com a confiança adquirida, haverá oportunidade para outras intervenções, inclusive cosmiátricas e cirúrgicas. Totalmente errôneo, também, é o comportamento de lesar o plano de saúde do paciente, tornando possível atender outra pessoa no lugar do segurado, fazendo o paciente assinar mais de uma consulta ou procedimentos não realizados e outras condutas ilegais. Esses falsos ganhos só levam, a longo prazo, a perdas para o médico, para os segurados e para os planos de saúde, cada um com muita desconfiança do outro, com restrições maiores, e um círculo vicioso se consolida negativamente. Os planos de saúde e as seguradoras costumam ser abusivos com relação ao que cobram dos segurados e ao que pagam aos médicos, mas isso não justifica comportamentos ilegais e antiéticos.

## ▪ **Biossegurança**

O médico deve estar atento às condições de biossegurança do seu ambiente de trabalho, exigindo e oferecendo instrumentos, treinamentos e material para que isso ocorra. Não é ético utilizar material que não tenha sido esterilizado adequadamente, trabalhar sem luvas, sem as mínimas condições básicas. A transmissão de um vírus como HPV (papilomavírus humano) pela ponta de um bisturi elétrico, que não foi bem esterilizado em um ambiente insalubre, causa risco ao ato médico, e o profissional responderá por possíveis complicações legais. Sem citar complicações maiores de cirurgias em locais despreparados, acidentes perfurocortantes em alguém da equipe, queimaduras por manuseio inadequado dos ácidos utilizados para cauterizações e *peelings* e assim por diante. O dermatologista deve estar atento a esses aparentes detalhes, pois basta um caso de processo legal por parte de um paciente ou funcionário para complicar sua vida profissional por um período significativo, no mínimo com o desgaste de responder às questões e as idas e vindas de um processo. Evitar o dano é a melhor conduta.

## ▪ **Relação com os colegas**

A relação com os colegas da mesma área ou mesmo de outras especialidades deve ser sempre de respeito, procurando não interferir na conduta do outro, não desviar o paciente de profissional, de local, ou alterar um medicamento prescrito sem uma razão maior ou esclarecimentos diretos; enfim, existe o livre arbítrio do paciente na procura do profissional, mas devemos ter respeito e cuidado com os colegas que o atenderam previamente ou que o acompanham, buscando sempre o bem-estar do paciente, mas mantendo o respeito mútuo e a independência profissional.

O médico não deve permitir que profissionais de outras áreas atuem em atos que devem ser exclusivos da profissão médica como, por exemplo, no manuseio de um determinado aparelho de *laser*, prescrição de medicamento, dentre outros. Cada vez mais, a sociedade se informa sobre seus direitos e deveres e os indivíduos estão mais atentos a esses princípios e, por este motivo, tornam-se mais críticos e capazes de questionar e exigir medidas cabíveis caso sejam ou sintam-se ultrajados.

Qualquer tipo de vínculo com outro profissional que resulte em ganho de percentuais ou honorários pelo encaminhamento de paciente para interconsulta ou realização de procedimentos é totalmente antiético.

## ▪ **Relação com a indústria farmacêutica e farmácias de manipulação**

A relação existente entre a indústria e o médico vem sendo bastante discutida no mundo, com muita seriedade, por diferentes correntes e em diversas áreas, tais como a sociologia, a bioética, a filosofia e até mesmo o direito. Uma excelente conceituação para conflito de interesses pode ser encontrada no *New England Journal of Medicine*, de 1993, da autoria de D. F. Thompson:

Trata-se de um conjunto de condições em que o julgamento profissional relacionado com um interesse primário (bem-estar do paciente ou validade de uma pesquisa) tende a ser definitivamente influenciado por um segundo interesse (ganho financeiro). É uma condição e não um comportamento.

Essa relação nem sempre é antiética; não podemos passar a suspeitar de tudo ou de todos de maneira condenatória, mas é preciso atenção, questionamentos, dentro da visão ética. Muitos estudos clínicos, nas mais diversas áreas, são realizados com o patrocínio da indústria e, ao mesmo tempo, com o maior rigor científico, aprovados e fiscalizados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) de cada local. Contudo, o inverso acontece e talvez ainda prevaleça, ou seja, estudos em que a pressão da indústria se faz presente como forte viés científico, influenciando resultados.

Não há dúvidas de que, dentre os inúmeros fatores que influenciam a prescrição médica, está a propaganda intensa, parcialmente científica e frequentemente distorcida, realizada por algumas indústrias farmacêuticas.

Tanto na Europa como nos EUA já existem restrições e diretrizes normativas referentes ao assunto, tais como o European Industry Code of Practice for the Promotion of Medicines, cujo principal objetivo é assegurar que as companhias farmacêuticas exerçam suas atividades de modo confiável, evitando, assim, práticas enganosas, bem como conflitos de interesse. Existe inclusive um movimento denominado PharmFree Campaign, pertencente à American Medical Student Association, que aborda e alerta os futuros profissionais sobre os possíveis conflitos éticos. Em nosso país, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) proíbe a indústria farmacêutica de oferecer ou prometer prêmios ou vantagens aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Ganhos indiretos como presentes, prêmios ou financiamentos de atividades científicas não podem estar vinculados diretamente ao ato médico, à prescrição ou ao poder de decisão médica. O médico tem que ter consciência de que essas ações vão aos poucos interferindo na sua decisão, na escolha da conduta mais adequada para aquele paciente e assim por diante. Esta não é uma questão apenas de parceria, é mais grave e influencia direta e indiretamente a atuação médica, que se reflete na sua prescrição. Em um mundo capitalista, a pressão da indústria farmacêutica fica cada vez mais ampla e pesada. A participação dessa indústria na pesquisa de novas substâncias e tratamentos, as visitas periódicas aos médicos, sua atuação como investidores financeiros nos eventos médicos, dentre outras ações, devem ser submetidas à análise, procurando encontrar um ponto de equilíbrio nessa relação.

Preconiza-se que, por parte da indústria, os investimentos futuros, diretos ou indiretos, sejam, prioritariamente, destinados a instituições e/ou sociedades científicas, comprometidas com a educação continuada e com a pesquisa científica, em detrimento do favorecimento da pessoa

física.

As mesmas questões éticas se aplicam às farmácias de manipulação com suas peculiaridades. São questões ligadas à ação direta do *marketing*, com ofertas de percentuais para receitas aviadas, carimbos, adesivos ou papéis presos diretamente à receita, com indicação de local de compra de medicamento ou fórmulas manipuladas. É vedada a participação de médicos como sócios proprietários de farmácias de manipulação. Esses comportamentos são totalmente errôneos e absurdos; são aqueles profissionais que visam prioritariamente ao lucro financeiro, sem se preocupar com a formação de um nome profissional sério, sem a preocupação com a liberdade individual dele próprio e do paciente. Trata-se de um tipo de aprisionamento, porque aquela referida farmácia poderá utilizar essa informação pelo resto da vida e, a qualquer momento, o paciente poderá perceber certos vínculos inadequados e se afastar ou mesmo processar o profissional. Nesse tipo de chamado *comarketing*, há um vínculo direto entre receita e pagamento de dividendos, tornando-se mais grave ainda do que o citado anteriormente sobre pressão indireta da indústria. Nos países desenvolvidos, praticamente não existem essas chamadas “farmácias artesanais” e muito menos o vínculo direto entre receita aviada e retorno financeiro ao profissional prescritor. Essa medida é tão absurda, embora tão amplamente difundida, que requisita medidas contrárias mais enérgicas dos órgãos de classe dos médicos e farmacêuticos.

Tanto o CEM quanto a Resolução CFM nº 1.595/00 proíbem a comercialização da medicina, a renúncia à autonomia ou a submissão a interesses outros que não o benefício do paciente. Impedem, também, a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais oferecidas por laboratórios, farmácias ou empresas de equipamentos de uso na área médica. Vetam, ainda, proferir palestras ou escrever artigos divulgando produtos farmacêuticos ou equipamentos, sem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas (conflito de interesses).

A Anvisa, por meio da RDC 102/00, proíbe a indústria farmacêutica de oferecer ou prometer prêmios ou vantagens aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos e que exerçam atividade de venda direta ao consumidor.

Além disso, também não podem solicitar ou aceitar nenhum incentivo vinculado à prescrição, dispensação ou venda. Leis, normas e resoluções não nos faltam; no entanto, somente a hombridade para enfrentar tal problema evita que percamos o respeito dado pela sociedade.” (Roberto d’Avila. Conflito de interesses no relacionamento entre médicos e a indústria farmacêutica. Capítulo do livro *A medicina para além das normas: reflexões sobre o novo Código de Ética Médica*.)

## ▪ Propaganda médica

Ao fazer propaganda médica, o profissional deve informar-se no seu órgão de classe sobre as normas para esse fim, evitando ferir o código de ética, ou seja, infringir a lei. É proibido divulgar

especialidades não aceitas pelo Conselho Federal de Medicina, anunciar títulos que não tenha, fazer propagandas de tratamentos “antes e depois”, fazer consultas, diagnóstico ou prescrição por meio de qualquer veículo de comunicação em massa, dentre outras proibições. É possível divulgar sem extrapolar, com transparência das informações e compromisso com a verdade. Todas as propagandas devem conter o número de inscrição do médico no Conselho Regional de Medicina (CRM) ou, no caso de anúncios de clínicas, hospitais e outros estabelecimentos de saúde, o nome do diretor técnico. Poderá ser punido pelo CRM o médico que utilizar os meios de comunicação para autopromoção no sentido de aumentar sua clientela; fazer concorrência desleal, como promoção no valor de consultas e cirurgias; pleitear exclusividade de métodos diagnósticos ou terapêuticos; fazer propaganda de determinado produto, equipamento ou medicamento, em troca de vantagem econômica oferecida por empresas ou pela indústria farmacêutica. Estimular o sensacionalismo – prometendo cura de doenças para as quais a medicina ainda não tem recursos – e divulgar métodos, meios e práticas experimentais e/ou alternativas que não tenham reconhecimento científico, de acordo com Resolução CFM nº 1.609/2000, também são consideradas infrações éticas graves.

Quanto a anunciar, é natural e desejável que o médico tenha seu espaço de destaque na sociedade. No entanto, deve buscar essa posição mediante trabalho digno, competente e ético. (José Fernando Vinagre. A publicidade médica e o novo Código de Ética Médica. Capítulo do livro *A medicina para além das normas: reflexões sobre o novo Código de Ética Médica*.)

## ► Erro médico | Processos éticos e legais

O número de denúncias de erros médicos cresceu 52,10% em 2011, em comparação ao ano anterior. Os dados são do Superior Tribunal de Justiça (STJ). Os registros saltaram de 261 para 397. E não são apenas médicos que respondem aos inquéritos – enfermeiros e auxiliares também estão elencados. Nos últimos 15 anos, aumentou em 50% o número de escolas médicas cujo objetivo comercial não tem relação com qualquer carência na formação de médicos. O Brasil tem aproximadamente 185 milhões de habitantes e dispõe de mais de 170 escolas médicas; podemos comparar esses números a exemplos como o da China, que tem mais de um bilhão de habitantes e 150 faculdades de medicina, e o dos EUA, onde desde 1987 não é aberta nenhuma escola médica. A que levam esses números absurdos no nosso país? Sem o objetivo do ensino de qualidade, formam-se cada vez mais profissionais despreparados. Simultaneamente, houve um crescimento da “indústria do erro médico”, do número de processos contra médicos e da oferta de seguros para o profissional médico pelos bancos e seguradoras. A prerrogativa é a de assegurar ao profissional uma reserva financeira capaz de suportar uma indenização por um erro supostamente praticado. Qual o motivo de tal oferta e pressão com tanta insistência por parte das seguradoras, como se essa fosse a solução? Simplesmente por questões de mercado, de vendas, mais um espaço de atuação de outros profissionais. As responsabilidades civil, criminal, administrativa e ética

são independentes, podendo o médico, em decorrência de um só fato, responder a vários processos. Não existe a mínima menção no Código de Ética Médica de que o ressarcimento do dano evita o processo ético. O seguro contra erro médico, portanto, está longe de ser uma solução. O melhor caminho é investir no exercício da profissão dentro da ética, atualização científica, bom relacionamento médico-paciente e participação junto aos seus órgãos de classe.

O novo código de ética médica reafirma que sobrevivendo dano – morte, incapacidade ou ferimento –, a vítima, para ser ressarcida, deve provar que o médico agiu com negligência, imprudência ou imperícia. Reafirma o CEM, portanto, a regra da responsabilidade subjetiva do médico. Expressiva inovação encontra-se no parágrafo único do art. 1º: “A responsabilidade médica é sempre pessoal e não pode ser presumida.” Em outras palavras, o CEM assevera ser inadmissível a presunção de culpa em especialidades como a cirurgia plástica, por exemplo, nas quais a obrigação contraída pelo médico é comumente considerada *de resultado*. Isso ocorre porque, em tais hipóteses, o simples fato de o médico não alcançar a finalidade anunciada – embelezamento, melhoramento estético – faz presumir sua culpa, mesmo quando não comprovada imperícia, negligência ou imprudência. Todos nós conhecemos a postura rigorosa dos tribunais, nesses casos; agora, contudo, à luz dos princípios éticos, o médico somente poderá ser responsabilizado em face de culpa provada, jamais presumida. Por isso a inexistência, para o Código de Ética, de qualquer distinção entre especialidades, ou tratamento mais gravoso aos cirurgiões plásticos. O avanço da medicina não elimina o fator aleatório, a incerteza da ciência médica. Para alguns, justamente a evolução tecnológica tornaria ainda mais aleatórios o diagnóstico e a terapia.

O médico tem culpa quando se afasta da base, dos cânones, da medicina. Negligência é a omissão de alguma maneira estabelecida como, por exemplo, desde a letra indecifrável ao não encaminhamento, a troca de prontuários, a falta de informação no prontuário, o não esclarecimento ao paciente sobre cuidados com determinada medicação ou aparelho, o consentimento ao estudante de medicina assumir suas funções até o abandono de um plantão. Imperícia é o não cumprimento de atitude correta, a falta de observação de normas, o despreparo prático. Imprudência é a culpa comissiva, ação sem cautela, atitudes não justificadas. A dificuldade está em distinguir a imprudência da imperícia, e também na análise em torno do seguinte fato: o médico, ao se definir por determinada intervenção, agiu com imperícia, por não conhecer a fundo o risco que ela envolvia, ou porque, tendo perfeita consciência do risco, resolveu avançar sua ação além dos limites da licitude? A imprudência sempre deriva da imperícia, pois o médico, mesmo ciente de que não dispõe de preparação nem de capacitação profissional adequada, não detém sua ação.

A ética profissional é aquela que orienta as ações humanas para a meta da profissão, se sobrepondo e complementando a ética chamada de natural do ser humano. A ética é um padrão de conduta e pode ser considerada a ciência do dever moral, o ideal do caráter e da ação humana.



Especificamente, a ética médica deve ser a base para um exercício pleno da profissão, acompanhando a evolução dos tempos, da tecnologia, dos serviços, da indústria, mas sem deixar de ter no ser humano – no paciente – o eixo maior, o foco, o objetivo do ato médico. A integração entre os direitos humanos (e os de qualquer ser vivente) e o progresso científico é o que devemos buscar, para construir o alicerce de uma *bioética*, em um mundo dividido entre guerras, descobertas, evoluções, competições e luta pela sobrevivência.

## ■ Juramento de Hipócrates

Eu juro, por Apolo, médico, por Esculápio, Higeia e Panacea, e tomo por testemunhas todos os deuses e todas as deusas, cumprir, segundo meu poder e minha razão, a promessa que se segue: estimar, tanto quanto a meus pais, aquele que me ensinou esta arte; fazer vida comum e, se necessário for, com ele partilhar meus bens; ter seus filhos por meus próprios irmãos; ensinar-lhes esta arte, se eles tiverem necessidade de aprendê-la, sem remuneração e nem compromisso escrito; fazer participar dos preceitos, das lições e de todo o resto do ensino, meus filhos, os de meu mestre e os discípulos inscritos segundo os regulamentos da profissão, porém, só a estes.

Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém. A ninguém darei por prazer, nem remédio mortal nem um conselho que induza a perda. Do mesmo modo não darei a nenhuma mulher uma substância abortiva.

Conservarei imaculada minha vida e minha arte.

Não praticarei a talha, mesmo sobre um calculoso confirmado; deixarei essa operação aos práticos que disso cuidam.

Em toda a casa, aí entrarei para o bem dos doentes, mantendo-me longe de todo o dano voluntário e de toda a sedução, sobretudo, longe dos prazeres do amor, com as mulheres ou com os homens livres ou escravizados.

Àquilo que no exercício ou fora do exercício da profissão e no convívio da sociedade, eu tiver visto ou ouvido, que não seja preciso divulgar, eu conservarei inteiramente secreto.

Se eu cumprir este juramento com fidelidade, que me seja dado gozar felizmente da vida e da minha profissão, honrado para sempre entre os homens; se eu dele me afastar ou infringir, o contrário aconteça.

## ▶ Ética médica e contemporaneidade

*Paulo Becker*

### ■ Introdução

O mundo contemporâneo se vê diante de novas questões, especialmente no campo da ética e da moral – que são conceitos distintos – nunca antes enfrentadas, e para as quais não há respostas

prontas. Basta nos remeter à perplexidade que reina na bioética e no biodireito, diante da velocidade com que a tecnociência avança em suas descobertas e impõe novas práticas.

A moral, considerada um conjunto de preceitos e normas de aplicação universal, busca sempre algum bem supremo apriorístico e, nesse sentido, caminha passo a passo com a religião. A sua estrutura lógico-racional foi definitivamente estabelecida por Immanuel Kant em 1788; raízes tão bem plantadas que nortearam toda a reflexão sobre a matéria na civilização ocidental até os nossos dias. De maneira geral, todos os códigos legais foram construídos ou atualizados sob a influência de seu pensamento.

O nosso Código de Ética Médica de 2010 tem estrutura semelhante; é um conjunto de prescrições sobre os direitos e deveres do médico, como a recusa da discriminação, a autonomia da decisão, o dever de denunciar práticas levianas, o evitar isentar-se de responsabilidades ou assumi-las por outrem, a regulação dos poderes médicos etc. Os preceitos são enunciados como máximas universais a serem seguidas, sem naturalmente prenderem-se à discussão dos detalhes.

É inegável que o Código oferece ajuda pontualmente em algumas situações como, por exemplo, a necessidade de respeitar o direito ao juízo formulado pelo próprio paciente, após o esclarecimento dos riscos inerentes à doença e ao tratamento. Está assegurado até mesmo o respeito ao sigilo profissional do paciente menor de idade, inclusive com relação aos pais e às autoridades, salvo situações de risco de morte, que o médico deverá saber interpretar.

No entanto, como os preceitos são sempre genéricos, acabam por dar pouco suporte à práxis médica do dia a dia, quando aquele que assume esta função precisa se orientar concretamente na experiência do ato médico e sua dimensão ética. Da mesma maneira que na área jurídica, a aplicabilidade automática dos preceitos é impossível, e nunca foram tão verdadeiros os ditos populares, como o que diz: “cada cabeça, uma sentença”. A experiência social reconhece alguns *indecidíveis* que permaneceram depois de Kant, e o próprio benefício de ir ao médico é muitas vezes posto em dúvida: e não se pode desprezar certa resistência, desconfiança, que o paciente experimenta, conscientemente ou não, pelo simples fato de ir ao possível encontro com a doença. Vencê-la, com o devido respeito, certamente tornará o encontro entre médico e paciente mais frutífero do que acontece atualmente em muitas ocasiões.

O nosso tempo minou as bases do pensamento kantiano de tal modo que, de fato, somos obrigados a abandonar a ambição do seu livro fundamental, *A Crítica da Razão Prática*, que era estabelecer a ação prática cotidiana em relação direta com a Lei Moral. Aqui, na prática, a teoria também se revelou outra.

De fato, a Lei Moral apenas nos lança em uma direção, uma tendência; pontos fixos de referência que nada dizem *per se*, e o médico está então convocado a inventar as suas próprias soluções e os parâmetros de sua conduta, que não lhe são dados *a priori*. Neste ponto, somos remetidos ao campo da ética, como oposto ao da moral: definido como um acervo de práticas, costumes e soluções que foram se acumulando e costurando o tecido de uma determinada cultura através do

tempo. Em oposição ao universal, a vida se decide no particular; “cada caso é um caso”. Quando é a particularidade que entra em jogo, há necessariamente uma indeterminação para qualquer um, na sua ação cotidiana, no meio social; o sujeito deve passar por esse momento para poder criar a sua própria decisão, quando ela se dá no campo da ética. Aqui não será suficiente repetir a Lei Moral, como o próprio Kant não deixou de perceber: ele exigia a convicção de consciência por parte do sujeito.

Na cultura judaica, por exemplo, a *Torá* é o livro dos preceitos, mas o livro que orienta a ação cotidiana do ponto de vista ético é o *Talmud*. Ele é justamente o acervo e o depositário das interpretações singulares dos grandes rabinos, no enfrentamento das situações singulares.

Na contemporaneidade, domina o moralismo impotente, com o correlativo empobrecimento ético. O modo pensante da tecnociência se adapta muito bem a isso, quando não é verdadeiramente o indutor desse estado de coisas. Uma inversão abrupta começou a se dar na virada do século 19 para o século 20: a técnica deixou de ser ferramenta do homem, para se tornar uma ideologia tecnocientífica dominante, para a qual o homem é apenas a matéria-prima. Por esse motivo, cada avanço tecnológico implica uma nova questão ética. Em vista disso, será útil apresentar alguns conceitos de diversos campos do saber, a filosofia, a psicanálise, o direito ou a nova ciência para que o médico possa se acautelar e se sirva deles como elementos a considerar em sua decisão: ele deve evitar a função de *escravo perfeito da tecnociência*. Os grandes médicos que pertencem à história da medicina sempre souberam disso: a par de ser uma ciência, a medicina é também uma arte.

## ■ O saber médico é parcial

A medicina moderna identificou-se com a ideologia referida anteriormente, especialmente no que diz respeito à relação entre a parte e o todo corporal. O especialista é induzido a abordar a parte ou a função que lhe interessa, e o que resta do corpo além daquela parte é desconsiderado. Se fizéssemos uma comparação com o episódio bíblico de Salomão, quando o Tecno Oráculo propõe que o paciente seja dividido em pedaços, um para cada especialista, o verdadeiro médico é aquele que recusa, sustentando a mesma posição ética da verdadeira mãe, a que não aceita o despedaçamento da criança. Não há parte que não mantenha relação com o resto. Atualmente, uma nova topografia corporal poderia admitir que as partes se comportassem como um todo, mas sempre um todo incompleto, portador de algum tipo de falta ou carência, pois é o corpo do vivente. “Somos incompletos”, disse o poeta Manoel de Barros. Se a parte do corpo não remete a um todo, nem por isso ela é independente.

É preciso então que o especialista esteja atento e razoavelmente atualizado com a clínica geral, até porque isso pode ser decisivo para o seu bom diagnóstico. É necessária essa primeira superação da parcialidade do seu saber, embora não seja suficiente. Ao trabalhar com a ideia generalista, qualquer concepção de um saber totalizante sobre o corpo orgânico será insuficiente

se desconsiderar o saber que o próprio paciente detém sobre ele. O exemplo clássico da subjetivação do corpo é a dor: o paciente sempre saberá melhor do que ninguém o limiar da sua dor. Contudo, também saberá melhor o que lhe será mais desejável, se o desconforto do defeito original ou aquele originário da prótese; se o das quimioterapias e cirurgias ou aquele da própria doença; se deseja o prolongamento da vida ou não; e escolherá melhor entre os efeitos colaterais dos medicamentos e a cura muitas vezes relativa dos seus males; entre a supressão dos seus hábitos ditos nocivos a certo ideal de saúde, ou aquilo que ele mesmo determina como o seu próprio bem-estar. Enfim, deve-se considerar sempre a subjetividade do paciente como partícipe de uma conduta para a qual dificilmente haveria, de todo modo, uma regra universal eficaz. É imperativo informar ao paciente os riscos das condutas *terapêuticas*, e a decisão do caminho a seguir será feita com o paciente ou, no seu impedimento, com as pessoas responsáveis.

A questão psicológica deve ser ressaltada. A psicanálise e outras correntes da psicologia têm farta experiência nos fenômenos chamados psicossomáticos. Para detectar isso, não há outra solução senão reservar um determinado tempo para que o paciente fale – situação difícil na prática atual – 1, 2 ou 3 vezes sobre o seu sofrimento e a relação com o próprio corpo. Essa ação, por si, pode acarretar a melhora ou alertar para a indicação de um especialista. As neuroses podem provocar ou mimetizar praticamente todos os distúrbios orgânicos, dos mais graves aos mais inocentes. Com frequência, o médico se vê diante do deslocamento incessante dos sintomas, na medida em que o tratamento progride: este é o movimento típico da neurose histérica. Os oncologistas já reconhecem a associação direta entre a imunidade, a depressão e o câncer; os endocrinologistas conhecem as variações dos níveis hormonais, da glicemia no diabetes, por exemplo, segundo o estado emocional do paciente. Há casos de traumas psíquicos deflagrando o diabetes do tipo I em adultos. As respostas somáticas às exigências de natureza psíquica são particularmente evidentes na criança. Enfim, os corpos são afetados pelas paixões tristes, como disse Spinoza em sua *Ética*.

## ■ A saúde e o bem

Com a mesma facilidade com que a máxima universal prescreve a saúde como o bem a ser promovido pelo médico, encontramos na prática com a dificuldade de defini-la, com o paradoxo do mesmo tipo: “uma saúde para cada paciente”. É preciso reconhecer que não é adequado trabalhar com preceitos religiosos do tipo “amar o próximo como a ti mesmo”. O discurso religioso tem seu lugar, mas não serve para a anamnese, a escuta inicial, o conhecimento do outro. Tomar o outro como igual a mim mesmo pode franquear o egoísmo, como dizia Bentham, e mesmo a crueldade, como postulou Freud. Quando te quero bem, eu te mutilo, dizia o poeta Breton. Daí que o inferno esteja cheio de gente com boas intenções, inclusive médicos, religiosos e filósofos. Como cada organismo tem suas idiossincrasias, bem como o sujeito que o habita, é necessário que o médico esteja realmente preparado para, de certa maneira, realizar um conceito de saúde diferente para cada caso. Até mesmo a homeostase e o equilíbrio são ideais a serem

questionados e não podem ser estabelecidos *a priori* como metas.

A *tecnociência* sempre postulará uma posição quanto à saúde e ao bem supremo de maneira absoluta. Cabe ao médico, justamente, dar-lhe o devido lugar; ferramenta – utilíssima, preciosa, mas ainda assim, mera ferramenta para decidir sobre a orientação clínica. Recorro a um exemplo patético recente. O pediatra-dermatólogo afirma com veemência: “não se pode beijar o neném no rosto, boca e mãos, sob pena de aumento da incidência da dermatite”. Ora, é óbvio que o estrago que isso provoca é muito maior que a temida consequência.

## ■ Sobre o corpo

Em primeiro lugar, é preciso deixar de lado as concepções naturalistas, profundamente enraizadas no nosso pensamento. O corpo, hoje, é produzido em todos os aspectos – biológico, estético etc. – incluindo o patrimônio genético, que restava como o último refúgio do natural. Consciente disso, o médico vai considerar as prerrogativas do sujeito na sua produção. O Dr. Ivo Pitanguy vem defendendo há muito a importância de entrar em acordo com o paciente sobre a intervenção desejada. Apesar do risco de apenas prolongarmos a insatisfação do paciente consigo mesmo e com o trabalho oferecido pelo médico, especialmente nas situações em que está envolvida a estética, devemos avaliar se o paciente está em boa relação com o próprio corpo, se há aceitação do seu biotipo, da sua eventual diferença racial, do estilo de seu ser corporal.

Os médicos que trabalham com a fertilização enfrentam isso frequentemente – quando não se deixam fascinar por sua própria conquista ou pelos ditames do mercado. Eles se veem às voltas com todo tipo de demanda para produzir o corpo da criança idealizada, à imagem e semelhança do que Freud denominou o *Eu* ideal. No entanto, o corpo assim produzido irá sempre decepcionar, pois haverá um sujeito discordante da expectativa. Percebe-se que o sujeito-criança não tem aí um lugar verdadeiro no desejo dos pais, no qual está implícita a aceitação da diferença do filho. De todo modo, em qualquer atividade médica, é necessário questionar o que se deseja, na medida em que esse encontro do médico com o paciente vai necessariamente produzir uma modificação do corpo.

O naturalismo também deixou a marca de um conceito do corpo que traz em si apenas a tendência para a vida. Fomos educados nos 2 últimos séculos com esta equação: o corpo é a vida, e a morte é assunto para a religião. Trata-se de outra ruptura profunda da contemporaneidade, devolvendo ao corpo a sua tendência para a morte, que faz parte do próprio processo vital. Afinal, o que é a homeostase perfeita, a pretensa felicidade do corpo, senão a morte? O esforço de curar, portanto, não pode se confundir com o *furor curandis*, que pode nos levar a fazer mais o mal do que o bem, quando se contabilizam perdas e ganhos. Em nome do corpo natural sem sintomas mórbidos, adotaram-se muitas terapêuticas corretivas, que aos poucos foram sendo abandonadas. Atualmente, aceita-se que é melhor conviver com as amigdalites do que retirar sem mais as glândulas; conviver com a agitação das crianças do que medicá-las com barbitúricos para a

*disritmia infantil*, diagnóstico que praticamente desapareceu. As indicações cirúrgicas em muitas especialidades se reduziram bastante e, aos poucos, cria-se um consenso social em torno da eutanásia e da supressão dos procedimentos que pretendiam levar a vida além do que o próprio corpo suporta. Enfim, o paciente e o médico de hoje, paradoxalmente, deverão aceitar a doença e a morte, para que se promova o fluxo do processo vital e algum tipo de saúde.

## ▪ **Considerações finais**

Há outra concepção do corpo que merece atenção: aquela oriunda do direito, em caráter reconhecidamente provisório, do corpo como propriedade. A intenção é defender o corpo do sujeito, mas a consequência tem sido a *dissociação* total entre um e outro, levando à mercantilização absoluta. Na prática, a norma de que as doações de órgãos, por exemplo, seriam sempre voluntárias e gratuitas, tem sido muitas vezes burlada. Em verdade, o sujeito tanto pertence ao corpo quanto o corpo pertence a ele. O *Eu* é corporal, o corpo está no comando. Somos sujeitos *de*, mas também *a* um corpo. Somos inquilinos, não proprietários nesta relação. Devemos estar avisados de que o corpo vai protestar veementemente contra qualquer dano que o seu inquilino abusado vier a causar. A diferença é que, no nosso caso, o dano geralmente é irreversível.

Ao trabalhar sobre a distinção entre a moral e a ética, defendemos que é na segunda que se encontram os conhecimentos úteis para o nosso cotidiano. Os preceitos morais universais são pouco úteis para orientar o médico na sua práxis. É do acervo de experiências de cada cultura que surgem os elementos para a tomada de decisão do ponto de vista ético, a cada caso singular.

Quando investigamos a questão, é ressaltada a necessidade da boa formação cultural do médico, com a inclusão do estudo específico das questões éticas na sua formação. Isso será essencial para manter aguçado o seu senso crítico, pois são muitas as armadilhas e dificuldades com que se depara; ele deverá estar alerta quanto a alguns pecados que é induzido a cometer, para, se for possível, não cometê-los. O modo de pensar dominante nos 2 últimos séculos se entranhou na prática da medicina, muitas vezes sem qualquer fundamento. Assim, há um impasse que se arrasta nesta matéria no início do século 21. Como todo o movimento da tecnociência, no seu próprio *modus operandi*, tende a anular ou negar a subjetividade, talvez o princípio mais importante que procuramos transmitir é o de que precisamos incluir o sujeito do corpo em todas as etapas do ato médico.

## ▶ **Aonde vai parar a cosmiatria?**

*Jorge Forbes*

Ela apresentava rugas na testa e consertou com um pouco de toxina botulínica; suas sobrancelhas, em consequência, levantaram nas laterais, deixando-a com olhar de bruxa. Mais uma aplicação foi feita e a testa ficou lisa e imóvel; agora, ela parece ter ficado com cara de

paisagem. Ele brigou, ela chorou.

Historietas semelhantes se repetem no dia a dia dos consultórios. Onde parar, quando a natureza não é mais o limite? É a questão. Até pouco tempo atrás – não muito mais que 30 anos – a vontade de mudar era menor que a possibilidade tecnológica de fazê-lo, não apenas na medicina. Um telefone, por exemplo, era substituído quando um novo produto era fabricado, com evidente superioridade sobre o anterior. Hoje, não é a superioridade o foco principal da oferta de novas tecnologias, mas a diversidade e a multiplicidade. Não se faz um novo produto pelo fato de haver uma demanda do mercado, mas, em uma inversão revolucionária, tecnologia gera tecnologia, um novo produto começa a ser fabricado antes mesmo de o seu anterior ser comercializado, desencadeando um efeito paradoxal: a necessidade de fabricar demanda.

Qual a incidência desse fenômeno na medicina? Semelhantemente a outros campos, aqui o *pode* também passou à frente do *deve*. Se antes o médico era procurado para restituir a saúde que havia sido perdida, em nossa época, cada vez mais, o médico é solicitado a acrescentar uma saúde que não existia. Saúde entendida em amplo sentido. Assim surgiu, mais especificamente na dermatologia, o termo *cosmiatria*, palavra composta de um prefixo vindo da cosmética e sufixo da medicina. A timidez inicial dessa prática vem cedendo lugar a seu amplo uso, motivo que precipita a discussão ética dos limites.

Uma forte tendência da medicina atual é a chamada *medicina baseada em evidências*. Sob esse título, designa-se uma prática clínica fundamentada nas provas empiricamente demonstradas que produzem frases, muito repetidas em congressos, do tipo: “os últimos trabalhos mostram que...”, nas quais o importante é o *mostram*, como se uma pesquisa *mostrasse* algo, indiferente ao pesquisador. Desse modo, diminuindo a subjetividade do médico na clínica, ocorreriam menos erros, acreditam. O que passa despercebido, é que, simultaneamente, essa tendência transforma o médico em um simples aplicador de tecnologia. Já houve casos de pacientes que exigiram de seu médico tal ou qual remédio ou procedimento que viram em fantásticos programas de televisão, interpretando como falta de vontade do médico o fato de não serem atendidos dessa maneira. Casos de médicos que sofrem agressão por se recusarem a esse tipo de exigência começam a ser frequentes. Como tratar?

Entre o progresso tecnológico, as provas científicas empíricas e as exigências e as queixas dos pacientes, é necessário que o médico de hoje se repositone eticamente. Não se deve esperar que os exames clínicos diminuam a responsabilidade do médico, anulando a sua subjetividade. Frente aos mesmos exames, de um mesmo paciente, as possibilidades clínicas sempre serão múltiplas – é impossível eliminar a dúvida e a escolha da direção de um tratamento. Esta é a palavra: *escolha*. Se a tecnologia ultrapassou o limite da necessidade, apresentando um excesso inútil, o ato médico não mais se sustenta no que é necessário para um paciente, mas no que é desejável. E aqui não há empiria que mostre seja o que for; não há camuflagem subjetivista possível, entenda-se, desaparecimento da pessoa do médico sob o manto da demonstração científica. Frente aos

barbarismos de uma aplicação lesiva e irresponsável dos progressos técnicos, reatualiza-se a lição elementar de Miguel Couto: a clínica é soberana. A clínica é soberana pode ser a divisa da reconquista da medicina pelos médicos transformados em agentes da tecnologia. Qual a receita? *Sapere aude*, ou seja, tendo a *audácia de saber* que o ato médico é inevitavelmente da responsabilidade de quem o realiza.

## ► Bibliografia

### Ética médica e o exercício da dermatologia

Amâncio AF, Vieira ALS, Garcia ACP. Oferta das graduações em Medicina e em Enfermagem no Brasil. *Rev Bras Educ Méd.* Set-Dez 2006;30(3):161-70.

Andrade EO (Org.). *O médico que Não Sabia Fazer Bilu-bilu*. 1 ed. Brasília-DF: Conselho Federal de Medicina, 2006, v. 1. 40 p.

Berlinguer G. *Questões de Vida: Ética, Ciência, Saúde*. Trad. de Life issues: ethics, science, health. Salvador: APCE, 1993, 218 p. (Saúde em Debate, 57.)

Código de Ética Médica. Resolução CFM nº 1.246/88, de 08.01.88 (D.O.U. 26.01.88).

Costa-Val R. A iminente mudança de paradigma na relação entre a indústria farmacêutica e a medicina. *J Vasc Bras.* 2007;6(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo>. Acesso em: 13 Out 2007.

Neves N. A medicina para além das normas: reflexões sobre o novo Código de Ética Médica. <http://www.cfm.org.br>.

Rutowitsch MS. Ética e profissionalismo. *An Bras Dermatol.* 2000 Mai-Jun;75(3):257-8.

Wolff K. *Quo vadis dermatology: a scenario for the future*. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Apr;48(4):605-8.

### Ética médica e contemporaneidade

Barboza HH, Barreto VP, Becker P *et al.* *Novos Temas de Biodireito e Bioética*. Rio de Janeiro: Renovar, 2003.

Chesterton GK. *Essential Writings*. New York: Orbis Books, 2003.

Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro – Equipe CPDOC/CREMERJ. *Manual do médico*. Rio de Janeiro, 2000.

Deleuze G. *Critique et Clinique*. Minuit, 1998.

Freud S. El yo y el eso. In: *Obras completas*. Vol. II, Biblioteca Nueva Madrid, 1948.

Kant I. *Crítica da Razão Prática*. São Paulo: Martins Fontes, 2002.

Lacan J. *Écrits*. Seuil, 1966.

Lacan J. Le Séminaire Livre VII. *L'Étique de La Psychoanalyse*. Éditions du Seuil, 1896.

Lavialle C. De La Difficulté à légirérer sur le vivant. In: Neirinck C (Coord.). *De la Bioéthique au Biodroit*. Paris: L.G.D.J., 1994.

Levy-Strauss C. *Anthropologie Estructurale*. Plon ed., 1968.

Rios AR, Becker P *et al.* *Bioética no Brasil*. Rio de Janeiro: Espaço e Tempo, 1999

Spinoza. *Ethica in Opera*. Heidelberg, 1972.

### Aonde vai parar a cosmiatria?



Agamben G. *Estado de exceção*. São Paulo: Bomtempo Editorial, 2007.

Forbes J. A psicanálise do homem desbussolado: as reações ao futuro e o seu tratamento. *Opção Lacaniana*. 2005;42:30-3. <http://www.jorgeforbes.com.br/br/contentes.asp?s=23&i=72>.

Jonas H. *O princípio responsabilidade: ensaio de uma ética para a civilização tecnológica* (1979). Rio de Janeiro: Contraponto 2006, Capítulo I, parte IV.

Lacan J. O lugar da psicanálise na medicina (1966). *Opção Lacaniana*. 2001 Jan;32:8-14.

Sonenreich C. Notas sobre Leituras Psiquiátricas. In: Ali Ramadan ZB, Assumpção Jr. FB (orgs.) *Psiquiatria: da magia à evidência?* Barueri: Manole, 2005;55-127.

# Parte 21 ■ Terapêutica Medicamentosa

- 78 ■ Princípios Gerais da Terapêutica, 950
- 79 ■ Terapêutica Tópica, 954
- 80 ■ Antibióticos, 966
- 81 ■ Antivirais, 972
- 82 ■ Antifúngicos Sistêmicos, 976
- 83 ■ Corticosteroides, 984
- 84 ■ Anti-histamínicos, 990
- 85 ■ Retinoides, 992
- 86 ■ Agentes Citotóxicos e Imunomoduladores, 1001
- 87 ■ Terapia Imunobiológica, 1014
- 88 ■ Outras Medicções de Grande Valor na Terapêutica Dermatológica, 1018

# Princípios Gerais da Terapêutica

*Daniella Spinato, Fernanda S. L. Vianna e Rubem D. Azulay*

## ► Introdução

O principal objetivo do médico é curar, o que justifica as pesquisas em torno da etiologia e patogenia das doenças. Quando a doença tem a etiologia bem determinada, o tratamento, muitas vezes com cura, é feito com maior segurança e precisão – é o que acontece com a penicilina na sífilis, os antibióticos em determinadas infecções cutâneas, a sulfá na paracoccidiodomicose, a terbinafina e o itraconazol nas micoses superficiais. Por outro lado, há doenças cuja etiologia ainda é indeterminada, mas cuja patogenia é bem estudada, tornando possível a instituição de uma terapêutica sintomática racional – é o que ocorre com os anti-histamínicos em determinados processos alérgicos (urticária, prurigos), com os citostáticos nos cânceres, com os fotoprotetores nas doenças inflamatórias (colagenoses, fotodermatoses e melasma), com os despigmentantes (hidroquinona) nos casos de hiperpigmentação, com os fotopigmentantes no vitiligo, com os ceratolíticos nas ceratodermias, com os psoralenos associados ao UVA (PUVA), com a acitretina na psoríase e com a isotretinoína na acne cística e em inúmeras genodermatoses e assim sucessivamente.

De outras vezes, entretanto, são usados certos fármacos sem que se saiba o porquê, a não ser pelo bom efeito do seu uso empírico, como acontece na administração do iodeto de potássio (KI) na esporotricose, do ouro nas colagenoses, da griseofulvina no líquen plano.

Na terapêutica dermatológica, ocorre exatamente o mesmo que nas outras especialidades. Na medicina interna, como na dermatologia, há um número apreciável de doenças crônicas com soluções precárias (artrite reumatoide, doenças renais, hepatites, cirroses, doença celíaca). No

entanto, em dermatologia, a doença é visível e, por isso, *mais evidente*, daí a cobrança maior por parte do paciente.

## ▪ História natural das dermatoses

O bom médico deve conhecer bem a história natural das dermatoses a fim de evitar tratamentos inoportunos e, às vezes, prejudiciais. Deve ter em mente que pode se processar a cura espontânea da pitiríase rósea (de 6 a 9 semanas), do zóster (3 semanas), do quérion (semanas), do angioma (meses a anos), do líquen plano (meses a anos), do ceratoacantoma (meses), da hanseníase tuberculoide infantil (meses a anos), para citar apenas alguns exemplos.

## ▪ Duração do tratamento

Sempre que possível, devem ser evitados tratamentos prolongados, sobretudo quando se trata de terapêutica sintomática, mesmo que indicados de modo racional, caso contrário, certos setores do organismo podem ficar desprotegidos, como acontece com os corticosteroides e citostáticos em colagenoses, pênfigos e linfomas (infecções intercorrentes por bactérias e fungos, às vezes fatais). O senso clínico e a experiência são elementos fundamentais para se avaliar a diminuição gradativa e a parada do uso de determinado medicamento.

## ▪ Excesso de tratamento

Os americanos criaram o termo *overtreatment* com o objetivo de chamar a atenção para essa nova síndrome, muito comum, aliás, em terapêutica tópica, originária da aplicação indiscriminada de variada e múltipla medicação local por parte de médicos gerais menos informados. Frequentemente, dermatologistas são procurados por pacientes apresentando quadro de dermatite por *overtreatment*, necessitando apenas da suspensão da medicação para que as lesões desapareçam, uma vez que a doença primária já desaparecera.

## ▪ Oportunidade do tratamento

Certos fármacos estão contraindicados em determinadas doenças, salvo em momentos oportuníssimos, para evitar sequelas, às vezes mais graves que a própria doença. É o que acontece com a corticoterapia no herpes-zóster: em idosos costuma ocorrer a neuralgia pós-herpética; para evitá-la, deve-se fazer uso oral de corticosteroide em doses elevadas na primeira semana da doença, associado a antivirais. Uma crise de urticária aguda generalizada, que poderia ser tratada com anti-histamínicos de maneira lenta, pode ser tratada por corticosteroide parenteral a fim de resolver uma situação social importante. Um caso de psoríase com poucas placas deve ser tratado por meios tópicos, em vez de citostáticos, sulfona ou outros métodos agressivos.

## ▪ Idade e tratamento

Além dos problemas da relação peso corporal-dose da substância, sabe-se que, em determinadas idades, certas substâncias têm ação farmacodinâmica maior do que a esperada, em decorrência da

menor capacidade de metabolização ou excreção. Na infância, por exemplo, a absorção do corticosteroide tópico é muito maior que na fase adulta, assim como uma metabolização alterada ou eliminação diminuída ocorre com os idosos.

## ▪ **Avaliação do estado geral do paciente**

É prudente e recomendável que se faça uma avaliação geral prévia e, às vezes, apenas em determinados setores (hemograma e função hepática nos casos de sulfonoterapia); no entanto, quando for necessário administrar fármacos mais potentes, como citostáticos ou corticoides (tratamento sistêmico prolongado), uma avaliação laboratorial completa e periódica é indicada. É importante não esquecer que nem sempre o objetivo do tratamento é a cura total, mas sim a melhora do quadro clínico, como o uso do metotrexato na psoríase grave. Por vezes é preferível observar o paciente e contemporizar com uma medicação menos eficaz para evitar maiores riscos (intercorrências graves e, até mesmo, fatais).

O uso de qualquer medicamento, sobretudo sistêmico, implica risco maior ou menor, dependendo da substância em questão. Certamente fármacos sistêmicos estão indicados quando não se puder controlar o processo por via tópica. No Capítulo 18, expõem-se praticamente todas as possibilidades adversas decorrentes do uso de medicamentos. Visando minimizar esse percalço natural da atividade médica, é fundamental conhecer bem o medicamento a ser prescrito, obter história clínica adequada em relação a doenças preexistentes, hábitos de vida, uso prévio de medicamentos, uso concomitante de outros fármacos, idade do paciente (idosos têm metabolização alentecida) e funcionalidade das vias de eliminação.

O metabolismo das substâncias ocorre principalmente no fígado; para torná-las mais polares, ou seja, mais hidrossolúveis e, portanto, mais facilmente excretáveis, ocorrem as reações conhecidas como de fase I e fase II. Nas reações de fase I, incorporam-se grupos polares à substância (p. ex., oxidação, redução e hidrólise), e nas de fase II ocorrem as reações de conjugação.

As reações de oxidação (metabolismo oxidativo) ocorrem por meio do citocromo P450 (CYP450), um conjunto de enzimas e isoenzimas. Algumas substâncias são metabolizadas por mais de um grupo de enzimas. É possível uma substância induzir ou inibir a atividade de um grupo de isoenzimas, mesmo não sendo substrato nesse local, daí a possibilidade de tantas interações medicamentosas, além das já apresentadas no Capítulo 18.

## ▶ **Interações medicamentosas e o citocromo P450**

As enzimas metabólicas do CYP450 encontram-se principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos. A maioria das interações medicamentosas constitui-se de expressões da inibição ou indução das enzimas hepáticas do citocromo P450. A nomenclatura de cada enzima dessa via é dada pelas letras CYP seguidas de um número arábico, uma letra e um outro número arábico. Os subtipos enzimáticos mais envolvidos nas interações medicamentosas são CYP 3A4 (50%) e CYP

2D6 (20 a 25%).

Os inibidores do citocromo P450 podem potencializar toxicidade, uma vez que lentificam a metabolização de outros fármacos.

A eritromicina e o cetoconazol são exemplos de potentes inibidores da enzima CYP 3A4. A terbinafina é um inibidor da CYP 2D6 e não deve ser prescrita com betabloqueadores, como o propranolol, pelo risco de bradicardia. Já o fluconazol é um potente inibidor da CYP 2C9 e um inibidor moderado da CYP 3A4. As estatinas são também inibidores importantes (sinvastatina, atorvastatina e lovastatina); a única exceção é a pravastatina, que não é metabolizada pela via do citocromo P450. Em termos práticos, é válido ressaltar:

- azólicos inibidores (ordem de potência): cetoconazol, fluconazol, itraconazol. As interações medicamentosas mais graves são relacionadas com prescrição de azólicos com fenitoína, varfarina e ciclosporina. Outras substâncias não indicadas para uso concomitante são: midazolam, estatinas, tacrolimo, indinavir, digoxina. Recomenda-se monitorar a ocorrência de edema periférico e hipotensão quando se utilizam azólicos com bloqueadores de canais de cálcio
- macrolídeos inibidores (ordem de potência): eritromicina, claritromicina, azitromicina. Deve-se evitar a prescrição quando o paciente fizer uso de varfarina e carbamazepina.

Já os indutores do citocromo P450 podem resultar na perda lenta de eficácia (em geral, mais de 1 semana) do substrato farmacológico, pois, diferentemente dos inibidores, necessitam de síntese proteica para atuarem. A rifampicina é um dos indutores mais potentes e, classicamente, diminui a ação dos anticoncepcionais. Outros indutores: anticonvulsivantes e griseofulvina.

## ► **Terapêutica dermatológica na gestação e lactação**

O uso de medicamentos é, por vezes, um tema controverso no que se refere aos medicamentos permitidos e prescritos durante a gravidez e a lactação. Cerca de 90% das gestantes têm prescrição de algum medicamento durante a gravidez. Por isso, um assunto de grande relevância é quanto ao potencial teratogênico das substâncias envolvidas, principalmente no cenário brasileiro, no qual a maioria das gestações são não planejadas e o período de maior suscetibilidade do embrião é o 1<sup>o</sup> trimestre da gestação.

O critério de escolha do tratamento deve basear-se, primordialmente, nas evidências científicas disponíveis, bem como no exercício do bom-senso, que, nesse caso, é traduzido pelo binômio risco-benefício. Pretende-se, portanto, expor de forma simplificada as informações estabelecidas até o presente momento, ressaltando a importância de uma prescrição consciente na prática médica diária e, sobretudo, nesses estados fisiológicos em que a iatrogenia recairá, forçosamente, sobre o conceito ou sobre o recém-nato.

A princípio, há que se considerar que a própria gravidez é uma fase de profundas transformações

fisiológicas, inclusive da pele, pois ocorre aumento do volume extracelular, da vascularização e da hidratação, resultando, inclusive, em maior absorção dos agentes tópicos empregados. A metabolização sistêmica também sofre alterações, o que justifica a preocupação quanto à segurança na administração de fármacos no período.

No início dos anos 1960, com a utilização da talidomida como sedativo, descobriu-se o potencial teratogênico dos medicamentos; lamentavelmente em proporções epidêmicas (Capítulo 86, item *Talidomida*). A partir desse episódio, a teratologia experimental tornou-se uma ciência e atualmente os medicamentos só entram em circulação após avaliações referentes a seu potencial teratogênico em mais de uma espécie animal.

Estudos realizados em humanos ocorrem após a exposição em uma gestação inadvertida. Observa-se, portanto, que existem poucos estudos controlados com grávidas no tocante à terapêutica dermatológica. Desse modo, muitas condições podem ser tratadas com dados extrapolados a partir dos estudos em animais, que nem sempre correspondem ao observado mais tardiamente em humanos.

Um dos mais divulgados sistemas de classificação de risco para uso de uma determinada substância na gestação é o da Food and Drug Administration (FDA), de 1998, que é subdividido em cinco categorias (Quadro 78.1).

<b>Quadro 78.1</b>	Categorias de risco para medicamentos utilizados na gravidez. Classificação da Food and Drug Administration (1998).
<b>Categorias</b>	<b>Comentários</b>
A	Não foram demonstrados, em estudos adequados, riscos ao feto no 1º trimestre da gravidez, nem nos demais trimestres de gestações humanas
B	Estudos em animais não mostraram risco fetal, porém não foram feitos estudos em mulheres grávidas ou Estudos em animais evidenciaram riscos, porém estudos adequados em seres humanos não mostraram riscos no 1º trimestre nem evidência de riscos nos demais trimestres da gestação
C	Estudos em animais mostraram efeitos adversos fetais, porém sem existirem estudos humanos adequados; a relação risco-benefício pode ser aceitável na gravidez ou Não há estudos em animais, nem estudos adequados em seres humanos
D	Há evidências de risco fetal humano, porém o benefício potencial na grávida pode ser aceitável
X	Estudos em animais ou em seres humanos mostraram anomalias fetais ou Relatos de reações adversas indicam a evidência de risco fetal. A relação risco-benefício é desfavorável na gravidez

Com base nessa classificação, são enquadradas as principais substâncias usadas em algumas das afecções dermatológicas mais frequentes:

■ acne e rosácea:

- B: eritromicina (tópica e sistêmica, exceto o estolato, pois causa icterícia colestática), clindamicina (tópica), metronidazol tópico, ácido azelaico

- C: peróxido de benzoíla, adapaleno, tretinoína tópica
- D: tetraciclina, doxiciclina
- X: tazaroteno e isotretinoína (tópico e sistêmico)

■ psoríase:

- B: infliximabe, etanercepte e adalimumabe
- C: ciclosporina, psoralenos (tópicos e sistêmicos), coaltar, calcipotriol e corticoides (tópicos)
- X: acitretina, metotrexato, tazaroteno

■ prurido:

- B: clorfeniramina, difenidramina, cetirizina, loratadina
- C: fexofenadina, terfenadina, prometazina, hidroxizina

■ infecções bacterianas:

- B: penicilinas, cefalosporina, eritromicina, azitromicina, ácido fusídico
- C: bacitracina, mupirocina, claritromicina e quinolonas

■ infecções fúngicas:

- B: ciclopirox, nistatina, clotrimazol, oxiconazol (tópicos), terbinafina (tópica e sistêmica)
- C: miconazol, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, griseofulvina, sulfeto de selênio

■ infecções virais:

- B: imiquimode, aciclovir, valaciclovir, fânciclovir
- C: podofilina

■ outras substâncias:

- B: sulfassalazina, permetrina, lidocaína
- C: cloroquina, hidroxicloroquina, tacrolimus, hidroquinona, imunoglobulina intravenosa, minoxidil, ivermectina
- D: ciclofosfamida, azatioprina, vemurafenib, vismodegibe
- X: talidomida, finasterida, retinoides.

A prednisona e a prednisolona (que se enquadram na categoria C e atravessam menos a barreira placentária) são os corticoides sistêmicos de escolha. Quando o objetivo for transpor a barreira, são recomendadas betametasona, dexametasona e hidrocortisona (como nos casos de bloqueio atrioventricular congênito do lúpus neonatal).

Quanto aos corticoides tópicos, dá-se preferência aos não fluorados e de baixa potência, como a hidrocortisona, sempre com o cuidado de evitar tratamentos longos e a aplicação em áreas extensas. Destacam-se, ainda, alguns exemplos de agentes tópicos de relevância. O enxofre, muito utilizado como antisseborreico e esfoliante, é considerado seguro na gravidez por não apresentar absorção percutânea. O ácido salicílico, por sua vez, é contraindicado, especialmente no período final da gestação (em decorrência da toxicidade potencial). A violeta de genciana pode ter propriedades carcinogênicas, de maneira que o seu uso também não é recomendado, assim como o



emprego rotineiro de iodo (pelo risco de intoxicação e alterações tireoidianas). Desse modo, recomenda-se a clorexidina como antisséptico de escolha na gravidez. Apesar de não serem categorizados pela FDA, os protetores solares são considerados seguros para uso na gestação. Os hidratantes, em sua maioria, também são liberados, embora recente parecer emitido pela câmara técnica de cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tenha recomendado a proibição do uso da ureia durante a gestação (Parecer técnico n° 7, 21 de outubro de 2005).

Os cosmeceuticos contendo vitamina C, vitamina E e ácido glicólico têm aplicação crescente durante a gravidez, ainda que necessitem de maiores evidências quanto à sua real segurança.

As sulfonamidas são classificadas como classe B na maior parte da gestação. Porém, são consideradas classe D quando usadas próximo ao termo, período no qual há um maior risco de hiperbilirrubinemia e *kernicterus* para o recém-nascido. Há que se destacar também os relatos de fibroplasia decorrente da exposição a anti-histamínicos 2 semanas antes do parto.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal IgG antifator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e, assim como possivelmente os demais medicamentos deste novo grupo denominados biológicos (etarnecepte e adalimumabe), parece não ser teratogênico, sendo classificado como categoria B, segundo a FDA. Esses medicamentos estão indicados no tratamento da psoríase artropática ou extensa, da doença de Crohn e da artrite reumatoide. No entanto, a partir da 30<sup>+</sup> semana de gestação, ou no caso de continuação, não aplicar vacinas com agentes vivos antes do 7<sup>+</sup> mês de vida.

Curiosamente, poucas substâncias enquadram-se na categoria A: vitaminas (como ácido fólico, vitamina D), tiroxina e cloreto de potássio. Desse modo, muitas condições podem ser tratadas com substâncias da categoria B ou C, obedecendo à relação risco/benefício de cada caso (especialmente para as da classe C, que devem ser encaradas com maior cautela).

Vale salientar que, embora seja amplamente utilizada, há críticas a respeito da classificação preconizada pela FDA, especialmente porque os estudos nos modelos animais podem não ser diretamente aplicáveis a humanos. Como regra, deve-se tentar evitar, se possível, o uso de medicações no 1<sup>+</sup> trimestre, por se tratar de um período de maior vulnerabilidade do embrião, principalmente em relação às malformações estruturais.

Quanto à lactação, um valor aleatório de 10% da dose pediátrica excretada no leite materno (ajustada pelo peso do lactente) é o valor de corte para se considerar um fármaco seguro ou não. Logo, medicamentos com valores próximos ou superiores a 10% de excreção devem ser evitados. De maneira mais simplificada, a quantidade de um medicamento excretado no leite não deve ultrapassar 2% da dose materna para ser considerado seguro. É notório que a maioria dos fármacos é excretada no leite materno em pequenas quantidades, reforçando a tendência atual, inclusive da American Academy of Pediatrics (AAP), de reduzir o número dos fármacos formalmente contraindicados na lactação. Algumas recomendações:

- anti-histamínicos: loratadina e cetirizina. Evitar: hidroxizina, clorfeniramina, clemastina, prometazina, difenidramina e fexofenadina
- antibióticos: todos os tópicos, penicilinas, cefalosporinas, ácido clavulânico, eritromicina, claritromicina, clindamicina e esquema RIP. Evitar: sulfas, metronidazol, quinolonas. Vale observar que, embora existam registros de anemia hemolítica em lactentes, a AAP considera as sulfonamidas compatíveis com o aleitamento materno
- antifúngicos: todos os tópicos, fluconazol (evitar nos casos de prematuros), anfotericina B e terbinafina. Evitar: cetoconazol, itraconazol (sistêmicos) e griseofulvina
- antivirais: aciclovir. Evitar: fanciclovir.

Os corticosteroides tópicos e sistêmicos (estes, de preferência, em doses baixas e devidamente indicados) podem ser usados na lactação e na gestação, assim como a hidroxicloroquina.

As contraindicações formais para a amamentação são o uso de antineoplásicos e de substâncias radioativas. Outras substâncias incompatíveis com a lactação: isotretinoína, ciprofloxacino, ofloxacino, cloranfenicol, doxiciclina, metotrexato, ciclosporina, psoralenos, acitretina, coaltar.

De modo geral, destacam-se as seguintes recomendações: ter atenção redobrada com recém-nascidos, especialmente prematuros (mais suscetíveis a paraefeitos em decorrência da maior imaturidade renal, hepática e de sistemas enzimáticos); no período de colostro, o transporte de medicamentos é mais rápido; monitorar os efeitos colaterais nas crianças em aleitamento para interrupção imediata da medicação, caso necessário; administrar a medicação após a mamada; evitar múltiplos esquemas concomitantes; dar preferência ao uso de tópicos e sempre pesar o risco/benefício no momento da prescrição.

*Observações gerais:* novos remédios são frequentemente elaborados. Tanto quanto possível, deve-se evitá-los na gravidez assim como na lactação, bem como os já conhecidos ou só usá-los quando os benefícios justificarem os riscos.

Uma recomendação importante é, sempre que possível, escolher um tratamento em monoterapia, o que diminui os riscos para o bebê. Entretanto, uma doença materna não tratada pode trazer mais risco ao embrião/feto em formação do que o seu tratamento. Por isso, é importante realizar a avaliação de cada caso em seu contexto de maneira atualizada. O Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) é um serviço gratuito de informação vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) que presta assistência a médicos e pacientes sobre os riscos durante a gravidez e lactação compilando toda a informação científica disponível. As consultas podem ser realizadas via telefone/fax, disponível no *site* (<http://gravidez-segura.org>), e as informações são retornadas em um tempo máximo de 72 h. Mais informações podem ser obtidas também pelo *site*.

## ► Bibliografia

## Introdução

- Cupp MJ, Tracy TS. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. *Am Fam Physician*. 1998 Jan 1;57(1):107-16.
- Donato MT, Castell JV. Strategies and molecular probes to investigate the role of cytochrome P450 in drug metabolism: focus on *in vitro* studies. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):153-78.
- Fowler S, Zhang H. *In vitro* evaluation of reversible and irreversible cytochrome P450 inhibition: current status on methodologies and their utility for predicting drug-drug interactions. *AAPSJ*. 2008 Jun;10(2):410-24.
- Kumar S, Sharma R, Roychowdhury A. Modulation of Cytochrome-P450 Inhibition (CYP) in Drug Discovery: A Medicinal Chemistry Perspective. *Curr Med Chem*. 2012;19(21):3605-21.
- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Nov;35(5):361-90.
- Nettleton DO, Einolf HJ. Assessment of cytochrome p450 enzyme inhibition and inactivation in drug discovery and development. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(4):382-403.
- Zhang T, Zhao M, Xie Z, He J, Liu LA, Wei DQ. Recent progress on bioinformatics, functional genomics, and metabolomics research of cytochrome P450 and its impact on drug discovery. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(12):1346-55.

## Interações medicamentosas e o citocromo P450

- Alves GF, Nogueira LSC, Varella TCN. Dermatologia e gestação. *An Bras Dermatol*. 2005;80(2):179-86.
- Briggs G, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. Lippincott Williams & Wilkins, 9<sup>+</sup> ed. 2011. p. 1728.
- Hale T. *Medications and mother's milk 2000*. Pharmasoft Publishing, Austin p. 278-80.
- Lamunier JA, Vieira GO, Brito LMO *et al*. Amamentação e uso de drogas. In: José Dias Rego *et al*. *Aleitamento Materno*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p. 193-204.
- Leite CSM, Bozko MP, Gervini R, Bakos L. Medicamentos de uso tópico e gestação. *An Bras Dermatol*. 1997;72(2):199-204.
- Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988 Sep;38(3):203-15.
- Pande S, Nischal KC, Mahajan S. Safety of dermatologic agents in lactation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004 May-Jun;70(3):190-3.
- Reed BR. Dermatologic drugs, pregnancy and lactation. A conservative guide. *Arch Dermatol*. 1997 Jul;133(7):894-8.
- Rennick GJ. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: be alert but not alarmed. *Australas J Dermatol*. 2006 Feb;47(1):34-6.
- Reproductive Toxicology Center (REPROTOX). Disponível em: [reprotox.org](http://reprotox.org). Acessado em 27 de março de 2013.
- Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schuler-Faccini L. *Manual de Teratogênese*. Primeira Edição. UFRGS; 2011. p. 556.
- Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation. Second Edition: Treatment Options and Risk Assessment*. Academic Press; 2<sup>+</sup> ed (2007). p. 904.
- Schuler-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, Peres RM. Avaliação de teratógenos na população brasileira. *Ciência & Saude Coletiva*. 2002; 7(1):65-71.



# Terapêutica Tópica

*David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ▶ Alguns problemas da terapêutica tópica

Ao aplicarmos determinado tópico, quer sobre a pele doente, quer sobre a pele sã, estamos, de certo modo, agredindo-a com a chegada de elementos estranhos. Por esse motivo, ocorrem as reações mais diversas e que caracterizam as ações farmacológicas específicas desses medicamentos (antipruriginosos, redutores etc.); porém, não obstante essas reações benéficas, que *diríamos* medicamentosas, a pele pode reagir diferente e nocivamente. Além dessa reação anômala, em geral por irritação ou alergia, há de se levar em consideração, em terapêutica tópica, outros parâmetros, como a adequação do tipo de pele e da morfologia da lesão ao tipo de veículo, maior ou menor penetração do princípio ativo, trazendo inconvenientes pela sua ação geral (que não se deseja). Abordaremos, em seguida, vários desses problemas. Nos últimos anos, graças ao *boom* ocorrido na área da cosmética, foi introduzido grande número de princípios ativos e veículos de muito melhor qualidade, que, por sua vez, ajudaram a melhorar, em muito, os resultados.

### ▪ Alergização aos tópicos

O parênquima cutâneo (epiderme + cório papilar), sobretudo quando alterado, é um dos órgãos que mais facilmente se sensibiliza. Não é incomum, na prática, observarmos casos que, além da doença primária, apresentam outra complicação: a dermatite de contato. Esta pode se dar em razão do princípio ativo, de um dos componentes da base ou de um dos preservativos do preparado. Como regra geral, procuramos evitar o uso tópico de substâncias indicadas para uso parenteral. Além disso, sabemos da existência de substâncias (sulfa, penicilina) que sensibilizam,

com facilidade, quando utilizadas sob a forma tópica. Substâncias dessa ordem estão absolutamente contraindicadas na terapêutica tópica. Por outro lado, há de se levar em conta a alergia cruzada, isto é, substâncias com ações e indicações diferentes, que têm, no entanto, o mesmo radical sensibilizante, como, por exemplo, o  $\text{NH}_2$ , na posição *para* do anel benzênico, que ocorre nas sulfas (quimioterápico), em determinados anestésicos locais (procaína ou novocaína), em corantes (parafenilendiamina) e em antiactínicos (ácido para-aminobenzoico). Outros tipos de reações cruzadas são: timerosal e piroxicam; cefalosporina e penicilina etc.

Independentemente da maior ou menor facilidade de sensibilização de determinados grupos químicos, evitamos, de qualquer maneira, o uso de tópicos com antibióticos e quimioterápicos que sejam de uso oral ou parenteral. Não desejamos correr o risco de sensibilizar o paciente com penicilina, por exemplo, e ficarmos impossibilitados de usá-la amanhã em uma eventualidade grave, como a endocardite estreptocócica; preferimos – e, com isso, obtemos os mesmos resultados – utilizar antibióticos de uso exclusivamente local (ácido fusídico, neomicina e mupirocina) ou quimioterápicos de ação local (óxido amarelo de mercúrio ou precipitado branco de mercúrio). Às vezes, o agente sensibilizante é um componente do veículo, o que dificulta ainda mais a questão, sobretudo quando se trata de uma substância comum a vários tópicos; a lanolina é um exemplo. De outras vezes, é o preservativo que, tal como os veículos, pode ser comum a vários tópicos, o que agrava e amplia o problema, como ocorre com os parabenos.

### ▪ **Adequação do tópico ao tipo de pele e à localização**

Quando se prescreve uma fórmula, deve-se adequá-la ao tipo de pele. Assim, caso seja necessário o efeito ceratolítico, deve-se usar o princípio ativo (p. ex., o ácido salicílico) em uma base adequada à pele seca, à pele gordurosa ou à pele eudérmica. Na pele seca, está indicada a emulsão água em óleo (A/O), enquanto na pele normal ou oleosa, a indicação é a emulsão óleo em água (O/A). Áreas pilosas requerem soluções ou loções, assim como áreas extensas.

### ▪ **Adequação do tópico ao aspecto morfológico da lesão**

Não é infrequente o fato de se tratar determinado caso com sucesso, mesmo que não se tenha feito o diagnóstico preciso da dermatose, desde que o tipo da medicação – isto é, o veículo – seja adequado às características morfológicas das lesões. Assim é que o tratamento de lesões exsudativas (independentemente de sua etiologia) deve ser feito com compressas (24 a 48 h), que passam a ser um verdadeiro dreno dermatológico; em uma fase subaguda, a indicação é a pasta (pó + líquido), a qual é porosa e, assim, adsorve melhor o restante do exsudato, ao mesmo tempo que protege a pele; se a lesão é seca, descamativa ou não, indica-se pomada (veículo oleoso inerte) ou emulsão A/O. Daí o *princípio da adequação de Azulay*:

Em terapêutica tópica, a forma do veículo deve estar diretamente relacionada com o aspecto objetivo da lesão e independe da etiologia da dermatose e dos princípios ativos porventura existentes no mesmo.

Essa terapêutica racional resolve uma série de problemas na prática clínica.

## ■ Penetração do princípio ativo

Quando, pela natureza da patologia cutânea, desejamos atingir a derme, há necessidade de uma penetração maior do fármaco. No que concerne à penetração, há de se levar em consideração dois pontos: (1) as substâncias do veículo que facilitam sua penetração; (2) a própria natureza química do fármaco, que, no tocante à penetração, pode ser maior ou menor. Dois outros parâmetros devem ser considerados no que concerne ao fármaco: concentração e maior atividade. Como exemplo válido, citamos o problema dos corticoides. Já se tornou comum o aparecimento de corticoides tidos como mais ativos e de veículos com maior penetração. Por um lado, esses aspectos são bons; por outro, têm os seus inconvenientes. O que se deseja é que essa penetração seja suficiente, embora não excessiva, isto é, que aja sobre a lesão dermatológica com o máximo de intensidade e que sua absorção pela circulação geral seja mínima; do contrário, cai-se também nos inconvenientes – exatamente o que se procura evitar com a indicação da terapêutica tópica – de ações gerais indesejáveis.

Alguns sistemas modernos de liberação dos princípios ativos têm sido incorporados à prática médica. Essas formas, ditas encapsuladas, podem ser feitas por meio de nanosferas e lipossomas. As nanosferas são diminutos polímeros capazes de armazenar em seu interior, ou fixar na superfície, ativos de natureza diversa; penetram pelos folículos e demais apêndices cutâneos, possibilitando a diminuição da concentração do princípio ativo e aumentando a sua permanência na pele. Os lipossomas são esferas de fosfolipídios que guardam o princípio ativo em seu interior, penetram e liberam os ativos nos locais de ação; podem ser uni ou multilamelares.

## ► Arte de formular

Há certa tendência, em parte por comodismo dos dermatologistas, ao desuso da arte de formular para uso tópico. Esse fato, no entanto, impede realmente o dermatologista de obter melhores resultados terapêuticos. Os tópicos industrializados, afora os específicos (antimicóticos e antibacterianos), são, em geral, corticoides de ampla aplicação ou produtos de indicações em uma pequena faixa de dermatoses, com finalidades precisas, como o enxofre na seborreia, o ácido retinoico na acne etc. Compreende-se essa conduta da indústria farmacêutica pelo fato de a diversificação, além de antieconômica, ser restritiva nas suas indicações.

No que diz respeito ao dermatologista, uma exploração bem feita e lógica da arte de formular possibilitar-lhe-á a obtenção de melhores resultados. É antirracional decorar fórmulas, sobretudo as originariamente de fonte anglo-saxônica, as quais utilizam sistema de pesos e medidas pouco racional, conforme o exemplo seguinte:

Antracol..... 1,0

Enxofre precipitado..... 2,0

Ácido salicílico .....	0,4
Óleo de rícino.....	2,0
Vaselina amarela q.s.p.	20,0

q.s.p. = quantidade suficiente para atingir o total prescrito.

Elas poderiam ser transportadas para o sistema métrico decimal, com vantagens de memorização, da seguinte maneira:

Antracol .....	5%
Enxofre precipitado .....	10%
Ácido salicílico .....	2%
Óleo de rícino .....	10%
Vaselina amarela q.s.p.....	50,0 ou 100,0

q.s.p. = quantidade suficiente para atingir o total prescrito; q.s. = quantidade suficiente para se obter determinado efeito; P.A. = pró-análise (alto grau de pureza).

Por outro lado, não se deve ater-se a fórmulas fixas, ou seja, com composição precisa e irreduzível; deve-se, sim, ter a mente aberta para que se formule sem precisão matemática, mas com precisão médica. Com tal objetivo, será citada, mais adiante, uma lista de princípios ativos com os limites percentuais de suas ações específicas; dentro desses limites, pode-se elaborar um número infinito de fórmulas, seja pela variedade de seus componentes, seja pela variação limitada (sem grande valor) de suas concentrações. Assim, seguem quatro fórmulas que podem ser usadas no tratamento do impetigo, com os mesmos resultados, ainda que com concentrações diferentes:

	1 <sup>+</sup> fórmula	2 <sup>+</sup> fórmula	3 <sup>+</sup> fórmula	4 <sup>+</sup> fórmula
Óxido amarelo de Hg	1,0	1,2	1,5	2,0
Óxido de zinco	20,0	30,0	35,0	40,0
Vaselina	ãã	30,0	35,0	30,0
Lanolina	40,0	40,0	30,0	30,0

ãã = em partes iguais.

Como se vê, é possível variar as concentrações dos princípios ativos e do veículo, desde que elas tenham a mesma atividade específica (princípio ativo) e o veículo não perca as suas características básicas – inclusive de estabilidade, o que lhe confere durabilidade. No caso anterior, a concentração de óxido amarelo de mercúrio na faixa de 1 a 2% não modifica seu efeito antibacteriano; por outro lado, a base continua sendo, de qualquer maneira, uma pasta graxa, modificando-se apenas sua dureza. Variações na dureza também têm suas indicações.

Respeitadas as indicações precisas do tipo de base a ser empregada e as concentrações dos princípios ativos dentro de limites que não prejudiquem a ação desejada e que também não sejam incompatíveis, o dermatologista tem grandes possibilidades de formular sem decorar fórmulas



irredutíveis em seus números. Com tal objetivo, serão citadas, adiante neste capítulo, as concentrações-limite das diversas substâncias, com os seus efeitos específicos, e, a seguir, serão reunidos os vários princípios sob a rubrica de sua ação farmacológica.

Importante ressaltar que os chamados veículos *oil-free* são aqueles contendo óleos que sofreram esterificação, acetilação ou etoxilação, não sendo, necessariamente, não comedogênicos.

## ■ Veículos ou excipientes

São, por definição, as substâncias empregadas para incorporar ou dissolver princípios ativos. Modificando-se os veículos, é possível que se obtenham resultados e apresentações diferentes em relação à consistência, à dispersão, ao pH, à estabilidade e ao conteúdo de água e óleo, conseqüentemente, possibilitando penetrações diferentes aos princípios ativos. O veículo ideal deve ser: estável, de reação neutra, não graxo, não irritante, não desidratante, não higroscópico, eliminável pela água, compatível com todas as medicações, eficiente em peles secas ou oleosas e facilmente feito pelo farmacêutico.

### Classificação físico-química dos veículos

1. Pós
2. Loção: solução  
suspensão
3. Emulsão: A/O – água em óleo  
O/A – óleo em água
4. Bases hidrossolúveis não graxas: géis
5. Barreira: oleosos  
siliconados

## Pós

São representados por minúsculas esferas, podendo ser de origem vegetal (amido, fécula etc.) ou mineral (talco, óxido de zinco, caulim etc.). Os pós agem absorvendo água, o que explica sua ação descongestionante e refrescante; não são penetrantes e têm, também, efeito físico de proteção (evitar o atrito de duas superfícies cutâneas). Em geral, são usadas misturas de diversos pós, como exemplo:

Óxido de zinco .....	10 g
Carbonato de magnésio .....	30 g
Talco .....	30 g
Estearato de magnésio .....	30 g

Os pós podem ser classificados em:

- lubrificantes: talco, amido seco etc.

- aderentes: estearato de magnésio, de alumínio e de zinco, óxido de zinco
- absorventes: caulim, bentonita, amido, óxido de tântalo, carbonato de magnésio
- protetores: óxido de zinco, dióxido de titânio etc.

Aos pós, podemos acrescentar, quando necessário, substâncias ativas, como antissépticos, antimicóticos, antimicrobianos etc.

Exemplo de pó antisséptico:

Ácido bórico .....	5 g
Óxido de zinco .....	10 g
Talco .....	85 g

## Solução

É uma mistura homogênea constituída de um líquido e outra substância que seja solúvel no mesmo. Exemplo: solução de permanganato de potássio a 1/20.000 significa que 1 g de  $\text{KMnO}_4$  foi diluído em 20 L de água; água de alibour, água boricada, líquido de Bürow etc. são utilizados para limpeza e antissepsia da pele, em compressas ou banhos, para a remoção de exsudatos. Solução saturada é aquela em que o acréscimo de mais soluto provocará apenas a precipitação do soluto, já que a capacidade do solvente está esgotada (Capítulo 45, item *Esporotricose*, subitem *Tratamento*). A de iodeto de potássio é usada no tratamento da esporotricose e do eritema nodoso. As soluções alcoólicas contêm maior poder de penetração e maior volatilidade que as aquosas, embora sejam mais irritantes e desidratantes. O álcool coagula as albuminas e é um antisséptico muito usado a 70%.

## Tintura

É uma solução corada, em geral, alcoólica, extrativa, de natureza vegetal, que se obtém por maceração após 8 a 10 dias. Exemplo: tintura de jaborandi, camomila, açafreão, violeta de genciana etc. Um conceito mais amplo engloba também as soluções aquosas, como, por exemplo, a tintura de iodo.

## Banho e compressa

São formas de terapêutica utilizadas para o corpo inteiro ou parte dele; podem ser feitos com gaze para processos localizados. Em geral, são feitos com objetivos diversos (antieczema, antiprurido, antiexsudação etc.). Como exemplo, temos banhos com permanganato de potássio a 1/10.000 (cuidado com o final dessa preparação, pois pode estar mais concentrada e causar queimadura), banhos de aveia (diluir o decoto da aveia em água), banho de amido, de maisena, de farelo etc.

## Linimento

Para sua elaboração, utiliza-se sempre graxa fundida ou óleo quente; provoca ação revulsiva ou é usado para facilitar a absorção de certas substâncias ativas. Como exemplo, temos: linimento

óleo-calcário (óleo de amêndoa doce e água de cal, em partes iguais), linimento canforado, linimento amoniacal etc. É um tipo de solução oleosa.

## **Loção (suspensão)**

É um veículo líquido ou semilíquido contendo em seu interior partículas insolúveis. Como exemplo, temos: loção de Kummerfeld, loção de calamina, *lotio alba* (loção alba) etc. Além de utilizadas com várias finalidades terapêuticas (antiacne, antisseborreica, antieczema), são muito úteis para tratamento de áreas relativamente grandes, sendo mais estéticas do que cremes, pastas ou pomadas.

## **Emulsão**

É uma mistura de dois líquidos não miscíveis; um dos quais, sob a forma de glóbulo, está disperso no outro. Agitando-se a mistura de água e óleo, obtém-se uma emulsão instável, pois, ao repouso, voltam a separar-se em duas fases; a estabilização da emulsão é obtida pela adição de uma substância emulsificante (tensoativa ou surfactante); esta é uma ponte constituída de moléculas hidrófilas, que se unem à água, e de moléculas lipófilas, que se unem à substância gordurosa. Os emulsificantes podem ser aniônicos (álcool cetílico, *carbowax* etc.), catiônicos (brometo de cetiltrimetilamônio) ou não iônicos (monoesterato de glicerila, sorbitan, *tweens* etc.). As emulsões têm vantagens cosméticas sobre as pomadas, pois não engorduram a roupa e são facilmente retiradas devido à sua solubilidade em água.

As emulsões são de dois tipos:

- O/A, na qual a fase interna, descontínua, dispersa, é o óleo, e a fase externa, contínua, dispersiva, é a água
- A/O, na qual a fase dispersa (água) é interna, e a fase dispersiva (óleo) é externa.

Os cremes e as loções cremosas são emulsões. Estas, em cosmética, são frequentemente denominadas “leite”.

As *emulsões O/A* têm as seguintes características:

- são laváveis em água, de maneira que seu uso é muito agradável aos pacientes, pela facilidade de remoção, além de não engordurarem as roupas
- são mais penetrantes, de modo que haverá maior atividade das substâncias ativas incorporadas; por isso, o percentual dessas substâncias ativas deve ser menor do que os utilizados comumente nos veículos tipo óleo inerte, como a vaselina
- são mais agradáveis do ponto de vista cosmético
- são as preparações ideais para o couro cabeludo
- são, entretanto, um pouco irritantes para as peles secas, devido à sua capacidade desidratante.

As *emulsões A/O* têm as seguintes características:

- são lubrificantes, em virtude de sua fase externa ser o óleo, e, por essa razão, devem ser usadas

em peles secas

- retêm o calor da pele
- são menos penetrantes que as O/A
- são usadas como veículos de antibióticos
- dificultam a evaporação.

## **Gel**

É uma dispersão coloidal transparente, que se liquefaz em contato com a pele; não é oleoso e é miscível em água; ao mesmo podem ser incorporadas substâncias ativas (corticoides, enxofre etc.). A fim de que se melhore a cosmética, têm sido adicionados cremes, gerando assim o denominado gel-creme.

O gel de carbopol (gel puro, gel base) é mais usado para peles oleosas e mistas. Dentre os géis, é o veículo mais utilizado na manipulação de fórmulas farmacêuticas; é ideal para a veiculação de princípios ativos hidrossolúveis e lipossomas. Características: gel aniônico, estável em pH entre 6,5 e 7,5, de alta viscosidade, sem essência.

O gel de Cellosize® (natrosol) é o veículo de escolha para a incorporação de princípios ativos de caráter ácido. Características: gel não iônico, de média viscosidade, estável em pH 3,0 a 8,0, sem essência.

## **Verniz e coloide**

São constituídos de líquidos voláteis (éter, clorofórmio), ao qual se juntam substâncias ativas; ao ser aplicado à pele, há evaporação, ficando um resíduo sob a forma de película. Como exemplo, temos: o verniz de coaltar para a psoríase; o colódio (mistura de derivados da nitrocelulose com álcool-éter), ao qual se incorporam ácido salicílico, ácido láctico etc., para aplicação em verrugas.

## **Barreira**

São os veículos que aderem à superfície cutânea sem penetrar, com *base oleosa*.

## **Pomada**

É uma forma medicamentosa, constituída basicamente de substância oleosa e princípios ativos. As substâncias oleosas podem ser de origem mineral (hidrocarburetos: vaselina ou petrolato), vegetal (manteiga de cacau) ou animal (lanolina – da lã). É hidrófoba e, portanto, anticósmética, por engordurar a roupa e ser de difícil remoção; atua por meio do estado congestivo que provoca e terá sua ação potencializada caso seja coberta com material impermeável; só deve ser usada em processos crônicos e secos. Como exemplo de pomada, tem-se a antralina a 0,02% em vaselina. A palavra advém de *pomatum*, pois, originalmente, era feita do sumo da maçã.

## **Unguentos**

São considerados iguais às pomadas, mas com maior consistência; trata-se da mistura de óleo, ceras e resinas.

## **Pasta**

É a mistura de um líquido (água ou óleo, daí pasta aquosa ou graxa) com pós; tem a consistência que se desejar, na dependência da concentração do pó. É chamada de pasta mole quando a concentração de pó for entre 2 e 5%. Exemplo: pasta mole de zinco (óxido de zinco 5 g, gelatina 5 g, glicerina 45 g, água 45 mL) ou pasta dura de zinco (a concentração do óxido de zinco pode ir de 15 a 20%). A essas pastas podemos incorporar substâncias ativas (enxofre, resorcina, coaltar etc.). As pastas são porosas, o que permite certo grau de drenagem de exsudato e melhor perspiração da pele; são utilizadas nos processos subagudos.

## **Glicerólio**

É uma forma medicamentosa que se obtém pela transformação físico-química do amido sob a ação da glicerina e do calor. O glicerólio de amido é constituído de amido 10 g, água 15 g e glicerina 80 g.

## **Glicerogelatina**

É uma forma medicamentosa constituída de glicerina, gelatina e água e, eventualmente, óxido de zinco; podemos incorporar substâncias ativas (ácido salicílico, resorcina, crisarrobina etc.); é uma massa mole cuja consistência e ponto de fusão variam de acordo com a proporção de seus componentes. O exemplo clássico é o da bota de Unna.

## **Ceratos**

Mistura de ceras e óleos que podem ou não levar água.

## **Com base siliconada**

O silicone é constituído por óxido de silício; é hidrófobo e desprovido de princípios nutritivos capazes de serem utilizados pelas bactérias. Muito utilizado no tratamento da dermatite das mãos.

## **■ Princípios ativos**

São as substâncias que se agregam aos vários veículos, com uma ou mais ações específicas; algumas dessas ações têm fundamentos científicos (quimioterápicos, citostáticos etc.), outras são usadas empiricamente, ou seja, no desconhecimento preciso de suas ações farmacodinâmicas, porém sabidamente úteis na prática médica, pelo seu uso frequente há décadas e até séculos (ceratoplásticos, antisseborreicos etc.). Os princípios ativos usados em dermatologia são de natureza mineral, vegetal e até mesmo animal; alguns, de fórmula química imprecisa ou variável, e outros, bem definidos quimicamente e obtidos por síntese. São classificados, de preferência, por sua ação farmacodinâmica, ainda que de composições inteiramente diferentes, na maioria das vezes. Assim temos:

## **Adstringentes**

São substâncias que coagulam as albuminas e provocam uma finíssima capa com capacidade protetora; diminuem a exsudação e a contaminação bacteriana exógena e estimulam a epitelização. Destacam-se: permanganato de potássio (1/1.000), acetato de alumínio (0,3%), nitrato de prata e outros.

## **Anidróticos**

São substâncias com capacidade de diminuir a secreção sudorípara; algumas delas agem até mesmo contra os odores (bromidrose) que ocorrem nas áreas de hiperidrose. Como exemplos, podem ser citados: formol a 1 a 5%, ácido tânico 5%, cloreto de alumínio 10 a 25%.

## **Antiactínicos**

São aqueles que impedem a agressão dos raios solares à pele. Funcionam por dois mecanismos diferentes: atuando como barreira, refletindo os raios (dióxido de titânio, óxido de zinco, bentonita, calamina e neocalamina, óleos minerais e gorduras), ou como absorventes dos raios (quinina, salicilato de metila, antipirina 5 a 10%, ácido para-aminobenzoico 5 a 10%, benzofenonas 10%, ácido cinâmico, compostos cumarínicos).

## **Antibióticos**

Devemos evitar o uso tópico de antibióticos de uso geral, pois muitos deles são sensibilizantes e ficarão impedidos de serem usados de maneira sistêmica, quando necessário. Assim, é importante o dermatologista se limitar a indicar os que têm uso exclusivamente local: neomicina a 0,5%, tirotricina a 0,05%, ácido fusídico, gramicidina e polimixina B a 0,1 a 0,25%. Têm sua maior indicação nas piодermites. Às vezes, estão associados a corticoides, antifúngicos ou a outros fármacos.

## **Antiflogísticos**

São os que atuam sobre a inflamação, diminuindo seus efeitos. Destacam-se os corticosteroides, linimento óleo-calcário, pasta d'água. Atualmente, alguns anti-inflamatórios não esteroides têm sido usados com certo sucesso: ácido bendazólico, azulenos. As substâncias redutoras (coaltar, antralina, triaceto xiantraceno, pirogalol) também exercem ação anti-inflamatória.

## **Antimicóticos**

São substâncias que atuam, por mecanismos variados, contra os fungos, matando-os ou impedindo a sua multiplicação. Podem ser as substâncias químicas ou antibióticas (Capítulo 82).

## **Antiparasitários**

São substâncias com atividade contra os parasitas metazoários, quer na sua fase adulta, quer em uma de suas fases evolutivas. Têm indicações em:

■ escabiose: tiabendazol a 1%; DDT a 2,5% (larvicida); benzoato de benzila a 20 a 25%;

benzocaína a 2% (ovicida e também anestésico); carpotrochato de etila a 20%; bálsamo-do-peru a 10 a 100%; enxofre precipitado a 10%

- pediculose: benzoato de benzila 20%; tiabendazol a 1%; DDT (2 a 10%, conforme o veículo); bicloreto de mercúrio a 0,5%
- helmintíase migrante: tiabendazol a 1%.

## **Antipruriginosos**

São substâncias que atuam, por mecanismos variados, diminuindo ou anulando a sensação de prurido:

- suprimem o prurido induzindo uma sensação (frio) estimuladora competitiva dos receptores; mentol a 0,1 a 1%; cânfora 0,1 a 4%; timol 0,5 a 1%; cloral hidratado 1 a 5%
- atuam analgesicamente sobre os receptores da dor: fenol 0,1 a 2%; benzocaína 3 a 5%; xilocaína 1 a 2%; nupercaína 7%; capsaicina 0,5% etc.
- atuam combatendo a inflamação: corticosteroides.

## **Antissépticos**

São substâncias químicas que atuam sobre os diversos microrganismos, matando-os. Destacam-se: ácido bórico 1 a 2%; viofórmio a 3%; iodovinilpirrolidona 5 a 10%; nitrofurazonas 0,2%; sulfato de cobre 0,1 a 0,2%; sulfato de zinco 0,4%; óxido amarelo de mercúrio e bicloreto de mercúrio 0,1%; precipitado branco de mercúrio 2 a 5%; oleato de mercúrio 3 a 20%; permanganato de potássio 0,01 a 1%; crisarobina 1 a 10%; resorcina 0,5 a 5%; iodo 1 a 10%; azul de metileno 1 a 5%; violeta de genciana 2 a 4%.

## **Antivirais**

Ver Capítulo 81.

## **Cáusticos**

São utilizados sobretudo no tratamento de verrugas e ceratoses; entre eles, são citados os mais usados: ácido láctico, ácido tricloroacético, fenol e ácido salicílico em concentração elevada (acima de 10%).

## **Ceratolíticos**

São aqueles que agem sobre a camada córnea, modificando a sua espessura; podem apenas causar descamação superficial ou, dependendo da concentração, ter ação cáustica. Entre eles, estão: ácido salicílico 5 a 20%, resorcina 2 a 30%, crisarobina 1 a 10%, ácido tricloroacético 1 a 10%, ácido retinoico 0,25 a 0,1%, peróxido de benzoíla 5 a 10%, ureia > 10%.

## **Ceratoplásticos**

Trata-se de substâncias que favorecem a queratinização normal; são indicados nos casos em que a queratinização está alterada, como nos eczemas (sobretudo na sua fase crônica), na psoríase, nas

eczemátides etc. Exemplos: coaltar 1 a 5%, ictiol 1 a 5%, ácido salicílico 1 a 2%, antralina 0,01 a 0,2%, vitamina A ácida 0,01 a 0,025%.

## **Citostáticos**

Destacamos em uso tópico a mostarda nitrogenada, a 5-fluorouracila, a podofilina e a colchicina. Um estudo mais detalhado dessas substâncias é feito no Capítulo 86.

## **Decapantes**

São substâncias utilizadas com a finalidade de remover as escamas, tais como óleos e gorduras.

## **Depilatórios**

São substâncias que agem de modo mecânico, arrancando os pelos (ceras), ou quimicamente, destruindo-os (sulfeto de bário).

## **Despigmentantes**

São indicados nas hiperpigmentações, sobretudo no melasma. A substância de maior ação é a hidroquinona (5 a 10%); o éter monobenzílico de hidroquinona não deve ser usado. Outros despigmentantes de menor ação são: a água oxigenada a 20 volumes (50%), o bicloreto de mercúrio (1 a 2%), o acetato de chumbo (1%), o sulfato de zinco (1%) e o ácido kójico (2 a 7%).

O ácido tioglicólico ou ácido mercaptoacético (5 a 12%) – um alfa-hidroxiácido da classe dos tioglicolatos, substâncias amplamente empregadas pela indústria farmacêutica nos alisantes capilares e nos cremes depilatórios – pode ser utilizado em gel, creme ou loção, como despigmentante nos casos em que haja depósito de hemossiderina; deve ser aplicado com tempo de exposição progressiva para se evitarem queimaduras (Capítulo 12, item *Angiodermite pigmentar e purpúrica de Favre*).

## **Detergentes**

Além de removedores de sujeira e oleosidade da pele, agem também removendo micróbios e substâncias de odor desagradável, resultantes de ação microbiana.

## **Epitelizantes**

São substâncias que estimulam a epitelização, sobretudo nas lesões ulceradas muito granulosas, como o nitrato de prata a 10% em emulsão ou em bastão.

## **Hidratantes**

Têm por objetivo restabelecer o grau adequado de umidade na pele normal; visam à retenção de água e são indicados nas xerodermias como vistas na dermatite atópica, na pele envelhecida e nas ictioses. As bases emulsionadas (cremes ou loções) são as mais indicadas para a promoção da hidratação, pois a fase oleosa promove a oclusão, enquanto a fase aquosa promove umectação e confere ao produto boa cosmética.



Os mecanismos da hidratação podem ser por *oclusão*, a qual atua por impedir a evaporação transepidérmica da água (*transepidermal water loss*, TEWL), promovida por vaselina, óleo mineral, pomadas, silicone etc.; por *umectação*, quando as substâncias são higroscópicas e capazes de reter água na superfície da pele, seja do interior da epiderme, seja pela retirada da água do meio ambiente (quando a umidade for maior que 80%). Exemplos clássicos são a ureia (carbamida), a glicerina e o sorbitol. Substâncias *emolientes* (do latim, *mollire*, que significa “abrandar”, “suavizar”) atuam de maneira a suavizar, preencher os espaços entre as corneócitos que estão a descamar, como a vaselina e os ésteres de ácidos graxos, ceramidas etc. Na prática, os chamados hidratantes combinam várias dessas substâncias, pois há necessidade de o produto ser também de cosmética agradável. A vaselina é possivelmente o melhor hidratante, além de ser barata, porém sua cosmética é precária.

A denominada *hidratação ativa* funciona pelo mesmo mecanismo da umectação, diferenciando-se por ser um processo ativo, pois induz a formação de moléculas capazes de reter água, como, por exemplo, os glicosaminoglicanos, e tem nos alfa-hidroxiácidos (AHA) e no lactato de amônio os seus melhores exemplos. Outro conceito de hidratação é feito por meio da reposição conjunta de diversas substâncias lipídicas que se complementarizam e, assim, passam a restabelecer as propriedades do manto lipídico (Capítulo 91, conceito de *fator natural de hidratação*).

## **Pigmentantes**

São substâncias que têm por objetivo repigmentar a pele. A di-hidroxiacetona (5% em solução) repigmenta temporariamente a pele logo nas primeiras horas e mantém-se alguns dias; não é eliminada pelo banho nem necessita de sol. Os psoralenos ativados pelo sol (UVA) são excelentes pigmentantes, tanto em uso local como sistêmico.

## **Proteolíticos**

São enzimas que destroem o tecido necrosado, causando uma verdadeira desbridação química; entre elas, destacam-se tripsinas, peptidases, collagenases, papaína e outras.

## **Redutores**

São substâncias ávidas de oxigênio e que, por isso, agem como anti-inflamatórias e ceratoplásticas; daí o seu uso em psoríase, neurodermites, eczemas crônicos etc. Em doses elevadas, entretanto, os redutores podem tornar-se esfoliantes e irritantes. Os redutores fracos são: óxido amarelo de mercúrio 1 a 5%, coaltar 1 a 5%, óleo de cade 10 a 40%, ictiol 1 a 10%, resorcina 1 a 5%. Redutores fortes são: ácido pirogálico 1 a 10%, crisarobina 2 a 10%.

## **Repelentes de insetos**

Agem de maneira a evitar as picadas de insetos. Destacam-se em uso tópico: éter monoexílico de trietilenoglicol e etilexanodiol. A ingestão de vitamina B<sub>1</sub> (200 a 400 mg/dia) também age como repelente de inseto.

## **Rubefacientes**

São substâncias que provocam hiperemia; são indicadas nas alopecias, com a finalidade de ativar a nutrição dos folículos pilosos, pelo aumento de circulação sanguínea local. Destacam-se: ácido acético glacial 2 a 20%, hidrato de cloral 1 a 2%, fenol 1 a 2%, cânfora 1 a 5%, minoxidil 5%.

### ▪ **Fórmulas e veículos consagrados em dermatologia**

**Água d'Alibour:** sulfato de cobre 1,0 g/sulfato de zinco 3,5 g/soluto de cânfora 10,0 mL/tintura de açafraão 1,0 mL/água destilada q.s.p. 1.000,0 mL.

**Água de hamamélis:** é a solução saturada de essência da hamamélis obtida por destilação mediante o vapor d'água de córtex, ramas e folhas das plantas.

**Creme lanette:** é feito à base de álcool cetosteárico. É um dos veículos mais utilizados na manipulação de fórmulas. É ideal para peles normais ou oleosas, desde que não haja incompatibilidade com os princípios ativos. Características: creme não iônico, O/A, de média consistência, compatível com a maioria dos princípios ativos, estável em pH próximo da neutralidade (6,0 a 7,5), sem essência.

**Creme refrescante (cold cream):** as preparações que contêm cera de abelha, vaselina, bórax (borato de sódio) e água. O nome *cold cream* é devido ao conteúdo de água ser tal que, ao evaporar-se, ocasiona uma sensação refrescante. Dependendo do conteúdo de água, ele pode ser A/O ou O/A. *Cold cream:* cera de abelha 18,0%/óleo mineral 50,0%/bórax 0,8%/água destilada q.s.p. 100,0 g.

**Crems evanescentes:** são constituídos por emulsões que contêm alta porcentagem de água (50% no mínimo). Penetram na pele sem deixar resíduo graxo. As emulsões O/A com 10 a 25% de ácido esteárico são chamadas de diaderminas.

**Lanolina:** cera, untuosa e translúcida, extraída de lã de carneiro ou ovelha, tem 8% de colesterol. A lanolina pode absorver 3 vezes o seu peso em água.

**Licor de Hoffman:** álcool e éter em partes iguais.

**Loção alba:** sulfato de zinco 4,0 a 15,0%/sulfureto de potássio 4,0 a 15,0%/água destilada q.s.p. 100,0 mL.

**Loção de Rees:** enxofre 3,0 g/sulfato de zinco 3,0 g/óxido de zinco 5,0 g/borato de sódio 5,0 g/acetona, água canforada, água de rosas ãã q.s.p. 100,0 mL.

**Loção rosada:** resorcina 5,0%/enxofre precipitado 10,0%/ácido láctico 1,0%/glicerina 10,0%/bentonita 5,0%/fenol 0,025%/álcool canforado 30,0 mL/óxido de ferro neutro marrom-claro q.s.p./água destilada q.s.p. 100,0 mL.

**Luvax de silicone:** ureia 5,0 g/silicone 5,0 g/alantoína 2,0 g/veículo hidratante q.s.p. 100,0 g.

**Pasta d'água:** talco, óxido de zinco, glicerina, água ãã 25,0 g.

**Pasta de Lassar:** óxido de zinco, amido, lanolina anidra, vaselina branca ãã 25,0 g.

**Pó antisseboreico:** lauril sulfato de sódio 10,0 g/ácido salicílico 2,0 g/óxido de zinco 5,0 g/bentonita q.s.p. 100,0 g.

**Shake lotion:** são loções que necessitam de agitação prévia. São compostos líquidos ou semilíquidos, incorporados em suspensão ou solução, que levam um ou mais elementos ativos.

**Solução de Burrow:** sulfato de alumínio 85,0 g/acetato de chumbo 150,0 g/água q.s.p. 1.000,0 mL.

**Vaselina líquida ou parafina líquida (óleo mineral):** constituída por hidrocarbonetos saturados, desde  $C_{16}H_{34}$  a  $C_{26}H_{42}$ , obtidos por destilação fracionada do petróleo.

**Vaselina sólida ou branca:** petrolato.

## ■ **Princípios ativos com as concentrações mais usadas**

**Acetato de alumínio a 8%:** antisséptico, calmante e descongestionante.

**Ácido acético a 1 a 10%:** rubefaciente, antipruriginoso, antisséptico e cáustico.

**Ácido benzoico a 1 a 3%:** antifúngico e antisséptico.

**Ácido bórico a 2 a 3%:** antibacteriano e antifúngico.

**Ácido para-aminobenzoico a 10 a 15%:** antiactínico.

**Ácido retinoico a 0,01 a 0,1%:** eritematógeno e descamativo.

**Ácido salicílico a 1 a 2%:** ceratoplástico e acima de 2% é ceratolítico.

**Ácido tânico a 2 a 6%:** adstringente e antisseboreico.

**Ácido tioglicólico a 5 a 12%:** capacidade de quelar o ferro da hemossiderina.

**Ácido tricloroacético a 30 a 90%:** cáustico.

**Água de cal a 1 a 100%:** calmante, anti-inflamatória e antipruriginosa.

**Água de louro-cereja a 2 a 5%:** antipruriginosa.

**Água oxigenada em 20 volumes:** antisséptica e desbridante.

**Alantoína in natura:** estimula a proliferação celular.

**Amido a 1 a 10%:** calmante e antipruriginoso.

**Amoníaco a 1 a 5%:** excitante.

**Antibióticos:**

- ácido fusídico a 2%
- bacitracina 500 U/g
- canamicina a 0,5%
- clindamicina a 1 a 2%
- gentamicina a 0,1%

- neomicina a 0,5%
- nistatina a 25.000 U/g
- polimixina a 0,025 a 0,1%
- tetraciclinas a 0,5 a 2%.

### **Antifúngicos:**

- butilamida do ácido cloro-hidroxibenzoico a 10%
- ciclopirox a 1%
- clotrimazol a 1%
- glutaraldeído 1 a 10%
- haloprogin a 1%
- iodo a 1 a 3%
- iodocloro-hidroxiquinoleína a 1,5 a 3%
- lactato de solventol a 2,5%
- miconazol a 2%
- tolnaftato a 1%
- tribromo-hidroxitolueno a 2,5%.

**Antiprina a 5%:** fotoprotetor.

**Antralina a 0,01 a 1%:** reduz o índice mitótico.

**Azul de metileno a 1 a 5%:** antisséptico e fotoativador.

**Bálsamo-do-peru a 10 a 100%:** ceratoplástico e parasiticida.

**Benzoato de benzila a 20 a 35%:** parasiticida.

**Benzocaína a 1 a 10%:** anestésico, antipruriginoso e ovicida.

**Betanaftol a 1 a 10%:** redutor e descamante.

**Bismuto (subnitrato de) a 10 a 30%:** calmante.

**Bórax (bordo de sódio) a 2 a 10%:** ceratoplástico, antisseborreico e antisséptico.

**Cânfora a 0,5 a 2%:** antipruriginosa.

**Cantaridina a 0,7%:** vesicante.

**Capsaicina a 0,5 a 5%:** revulsivo.

**Cloral a 1 a 10%:** piloexcitador e antisséptico.

**Coaltar a 1 a 10%:** ceratoplástico e redutor.

**Corticosteroides:** ver Capítulo 83.

**Crisarobina a 1 a 10%:** redutor e antisséptico.

**DDT a 10%:** inseticida e larvicida.

**Enxofre precipitado a 1 a 10%:** antisseborreico, antiacneico e escabicida.

**Fenol a 0,5 a 1%:** antipruriginoso e, acima de 50%, cáustico (*peeling*).

**Fluorouracila a 1 a 5%:** citostático.

**Hexaclorocicloexano a 1%:** pediculicida e escabicida.

**Hexaclorofeno a 3%:** antisséptico.

**Hidroquinona a 2 a 6%:** antipigmentógeno.

**Ictiol a 1 a 10%:** redutor e antieczemático.

**Idoxiuridina a 0,1 a 0,5%:** antiviral.

**Magnésio (carbonato) a 1 a 50%:** anti-inflamatório.

**Mentol a 0,25 a 2%:** antipruriginoso.

**Mercúrio (bicloreto) a 0,1 a 1%:** antisséptico e antisseborreico.

**Mercúrio (óxido amarelo) a 1 a 5%:** antisséptico e redutor.

**Monossulfiram a 5%:** escabicida e pediculicida.

**Nitrato de prata a 0,1 a 2%:** antibacteriano; em concentrações maiores, é cáustico.

**Óleo de cade a 10 a 50%:** redutor, anti-inflamatório e antieczemático.

**Permanganato de potássio 1/100 a 1/1.000:** antisséptico.

**Peróxido de benzoíla a 2,5 a 10%:** esfoliante, antibacteriano e antiacneico.

**Pilocarpina a 0,2%:** piloexcitante.

**Podofilina a 25%:** citostático.

**Resorcina a 0,5 a 5%:** redutor antisséptico e ceratolítico.

**Selênio a 2,5%:** antisseborreico.

**Silicone a 30%:** protetor.

**Sulfato de zinco a 10%:** antisséptico e adstringente.

**Terebintina a 5 a 20%:** piloexcitador.

**Tiabendazol 5%:** anti-helmíntico (larva *migrans*).

**Tigenol a 1 a 10%:** redutor fraco.

**Titânio (óxido de) a 2%:** fotoprotetor.

**Ureia a 2 a 40%:** ceratolítico.

**Zinco (óxido de) a 5 a 10%:** anti-inflamatório.

**Zinco (sulfato de) a 0,1 a 5%:** antisséptico e anti-inflamatório.

## ► **Formulário dermatológico**

# 1. Antiacne

## 1.1. *Loção para acne*

Resorcina .....	2 a 5,0 g
Enxofre .....	6 a 12,0 g
Loção umectante q.s.p. ....	100 mL

## 1.2. *Solução canforada para acne*

Enxofre pp. ....	10,0 g
Resorcina .....	5,0 g
Álcool canforado .....	40,0 mL
Glicerina .....	10,0 mL
Água de rosas q.s.p. ....	200,0 mL

## 1.3. *Gel com peróxido de benzoíla*

Clindamicina .....	1,0%
Peróxido de benzoíla .....	5 a 10,0%
Gel base q.s.p. ....	50 g

## 1.4. *Loção antiacneica e antisseborreica*

Resorcina .....	2,5 a 7,0 g
Mentol .....	0,5 g
Irgasan DP 300 .....	0,3 g
Enxofre .....	0,5 g
Calamina líquida .....	2,0 a 8,0 g
Propilenoglicol .....	0,3 mL
Álcool etílico .....	45,0 mL
Água destilada q.s.p. ....	100,0 mL

## 1.5. *Loção para higiene cutânea*

Azuleno (alfabisabolol) .....	0,1 g
Irgasan DP 300 .....	0,3 g
Ác. salicílico .....	0,5 g
Propilenoglicol .....	2,0 mL
Álcool canforado .....	60,0 mL
Tween 80 .....	5,0 mL
Água destilada q.s.p. ....	100,0 mL

## 1.6. *Loção alba*

Sulfato de zinco ..... 4,0 a 15,0 g  
Sulfureto de potássio ..... 4,0 a 15,0 g  
Água destilada q.s.p. .... 100,0 mL

### 1.7. *Loção de Kummerfeld*

Enxofre pp ..... 1,0 g  
Álcool canforado ..... 1,0 g  
Alcoolato de lavanda ..... 2,0 g  
Água-de-colônia ..... 4,0 g  
Propilenoglicol ..... 4,0 mL  
Água destilada q.s.p. .... 60,0 mL

### 1.8. *Loção de Rees*

Enxofre ..... 3,0 g  
Sulfato de zinco ..... 3,0 g  
Óxido de zinco ..... 5,0 g  
Borato de sódio ..... 5,0 g  
Acetona, água canforada, água de rosas ãã q.s.p. .... 100,0 mL

### 1.9. *Pó antisseborreico*

Lauril sulfato de sódio ..... 10,0 g  
Ácido salicílico ..... 2,0 g  
Óxido de zinco ..... 5,0 g  
Bentonita q.s.p. .... 100,0 g

## 2. **Xampus**

### 2.1. *Xampu para cabelos normais*

Extrato de *Ginkgo biloba* ..... 2%  
D-Pantenol ..... 0,5%  
Xampu base q.s.p. .... 120,0 mL

### 2.2. *Xampu para cabelos secos*

Aminoácidos do leite ..... 0,5%  
Queratina ..... 0,1%  
Xampu base q.s.p. .... 120,0 mL

### 2.3. *Xampu para cabelos oleosos*

Extrato de quilaia ..... 2,0%

Extrato de hamamélis ..... 2,0%  
Xampu base q.s.p. .... 120,0 mL

#### 2.4. *Xampu antisseborreico*

Enxofre ..... 3,0%  
Ácido salicílico ..... 2,0%  
LCD ..... 3,0%  
Xampu base q.s.p. .... 120,0 mL

#### 2.5. *Xampu especial com LCD*

Alantoína ..... 0,5%  
Viofórmio ..... 3,0%  
LCD ..... 5,0 mL  
Xampu base q.s.p. .... 120,0 mL

#### 2.6. *Xampu anticaspa*

Piritionato de zinco ..... 2,0%  
Xampu base perolada q.s.p. .... 120,0 mL

#### 2.7. *Xampu para alopecia*

Cisteína ..... 2,5%  
Xampu base q.s.p. .... 120,0 mL

### 3. **Ceratolíticos**

#### 3.1. *Creme ceratolítico*

Ácido salicílico ..... 6,0 %  
Ureia ..... 5 a 20,0%  
Creme umectante q.s.p. .... 100,0 g

#### 3.2. *Vaselina salicilada*

Ácido salicílico ..... 10 a 40,0%  
Vaselina sólida q.s.p. .... 100 g

#### 3.3. *Creme para ceratose pilar*

Enxofre ..... 5,0%  
Ácido salicílico ..... 5,0%  
Creme base q.s.p. .... 50,0 g

#### 3.4. *Colódio composto*



Ácido láctico .....	3,0 g
Ácido salicílico .....	5,0 g
Colódio elástico q.s.p. ....	24,0 g

#### 4. Rubefacientes

##### 4.1. *Solução de alcoolato de Fioravanti*

Ácido acético glacial .....	2 a 10,0 mL
Tintura de alecrim .....	15,0 mL
Tintura de <i>capsicum</i> .....	15,0 mL
Tintura de jaborandi .....	15,0 mL
Alcoolato de Fioravanti q.s.p. ....	100,0 mL

##### 4.2. *Loção rubefaciente*

Cloridrato de pilocarpina .....	0,5 g
Tintura de <i>capsicum</i> .....	1,0 mL
Álcool .....	15,0 mL
Glicerina .....	2,0 g
Água destilada q.s.p. ....	100,0 mL

##### 4.3. *Solução de jaborandi a 40%*

Resorcina .....	2,0 g
Ácido salicílico .....	2,0 g
Tintura de jaborandi .....	40,0 mL
Álcool a 70% q.s.p. ....	00,0 mL

#### 5. Peelings

- 5.1. *Resorcina* ..... 20 a 60%
- 5.2. *TCA* ..... 10 a 90%
- 5.3. *Ácido retinoico* ..... 3 a 10%
- 5.4. *Ácido glicólico* ..... 30 a 70%
- 5.5. *Ácido salicílico* ..... 20 a 30%

##### 5.6. *Peeling de Jessner*

Ácido salicílico .....	14 g
Resorcina .....	14 g
Ácido láctico (85%) .....	14 g
Etanol q.s.p. ....	100 mL

### 5.7. Peeling de Cimel

Ácido salicílico .....	3%
Ácido kójico .....	5%
Ácido ascórbico .....	1%
Ácido retinoico encapsulado .....	0,1%
Ácido láctico .....	9%
Hidroquinona .....	6%
Gel creme q.s.p. ....	30 g

### 5.8. Peeling de Cimel modificado para peles negras e acneicas

Ácido salicílico .....	3%
Nanossomas de ácido kójico .....	3%
Ácido ascórbico .....	1%
Ácido mandélico .....	5%
Ácido retinoico .....	3%
Ácido láctico .....	9%
Gel creme q.s.p. ....	30 g

## 6. Antipsoriásicos

### 6.1. Loção de alantoína

Alantoína .....	1,0%
LCD .....	5,0%
Loção umectante q.s.p. ....	100,0 mL

### 6.2. Creme com antralina

Antralina .....	0,1 a 0,5%
Ácido salicílico .....	2,0%
Antioxidante q.s.	
Hidrocortisona (opcional) .....	0,1%
Creme base q.s.p. ....	100 g

### 6.3. Vaselina com coaltar

Coaltar .....	5,0%
Vaselina sólida q.s.p. ....	50,0 g

### 6.4. Creme com viofórmio

Viofórmio .....	3,0%
-----------------	------

LCD ..... 5,0%  
Ácido salicílico ..... 4,0%  
Creme *lanette* q.s.p. .... 100,0 g

#### 6.5. *Pomada PEG composta*

Óleo de cade ..... 8,0%  
Óxido amarelo de mercúrio ..... 4,0%  
Ácido salicílico ..... 4,0%  
Pomada PEG q.s.p. .... 50,0 g

#### 6.6. *Vaselina com coaltar*

Antralina ..... 0,5 a 2,0%  
Vaselina sólida q.s.p. .... 30,0 g

### 7. Antimicóticos

#### *Anticandida*

##### 7.1. *Solução com violeta de genciana*

Ácido bórico ..... 2,0%  
Violeta de genciana ..... 2,0%  
Água q.s.p. .... 100,0 mL

##### 7.2. *Creme com nistatina*

Nistatina ..... 100.000 UI/g  
Creme *lanette* q.s.p. .... 50,0 g

##### 7.3. *Creme com miconazol*

Miconazol ..... 2,0%  
Creme *lanette* q.s.p. .... 50,0 g

##### 7.4. *Creme com nistatina*

Nistatina ..... 0,8%  
Ácido bórico ..... 2%  
Creme *lanette* q.s.p. .... 20,0 g

#### *Antidermatófitos*

##### 7.5. *Solução antimicótica composta*

Ácido salicílico ..... 1,0%  
Ácido benzoico ..... 2,0%

Ácido bórico .....	3,0%
Propilenoglicol .....	2,0%
Iodo metaloide .....	0,3%
Álcool a 70% q.s.p. ....	100,0 mL

#### 7.6. *Solução antimicótica (onicomicose)*

Timol .....	5,0%
Álcool a 70% q.s.p. ....	100,0 mL

#### *Pitiríase versicolor*

#### 7.7. *Loção ou xampu com hipossulfito de sódio*

Hipossulfito de sódio .....	20,0 a 40,0%
Loção ou xampu q.s.p. . . . . .	100,0 mL

#### 7.8. *Loção ou xampu de sulfeto de selênio*

Sulfeto de selênio .....	2,5%
Propilenoglicol .....	10,0%
Álcool a 70% ou xampu q.s.p. ....	100,0 mL

#### 7.9. *Creme ou xampu com cetoconazol*

Cetoconazol .....	2,0%
Creme base ou xampu q.s.p. ....	100,0 mL

### **8. Antimicrobianos**

#### 8.1. *Água d'Alibour a 10%*

Sulfato de cobre .....	1,0 g
Sulfato de zinco .....	3,5 g
Soluto de cânfora .....	10,0 mL
Tintura de açafão .....	1,0 mL
Água destilada q.s.p. ....	1.000,0 mL

#### 8.2. *Gel com peróxido de benzoíla 2,5 a 10%*

### **9. Antiparasitários (escabicidas e similares)**

#### 9.1. *Loção ou xampu com gamabenzeno hexaclorado*

Gamabenzeno hexaclorado .....	1,0%
Loção base ou xampu q.s.p. ....	100,0 mL

### 9.2. Pasta d'água com enxofre

Enxofre ..... 20,0%  
Pasta d'água q.s.p. .... 100,0 g

### 9.3. Pomada com bálsamo-do-peru

Bálsamo-do-peru ..... 10 a 20,0%  
Enxofre ..... 3,0%  
Pomada q.s.p. .... 100,0 g

### 9.4. Creme escabícida

DDT ..... 5,0%  
Benzoato de benzila ..... 10 a 20,0%  
Benzocaína ..... 2,0%  
Creme lanette q.s.p. .... 100,0 g

### 9.5. Loção ou creme com tiabendazol

Tiabendazol ..... 5%  
Loção ou creme hidrossolúvel q.s.p.. .... 50,0 g  
Tiabendazol 5%  
Loção ou creme hidrossolúvel q.s.p. .... 50,0 g

## 10. Desodorantes

### 10.1. Creme desodorante

Irgasan DP 300 ..... 2,0%  
Cloridrato alantoinato de alumínio ..... 0,5%  
Creme base q.s.p. .... 50,0 g

### 10.2. Desodorante para bromidrose

Ácido salicílico ..... 1,0%  
Formol ..... 1,0%  
Ácido bórico ..... 2,0%  
Cloridrato alantoinato de alumínio ..... 0,5%  
Álcool canforado q.s.p. .... 100,0 mL

### 10.3. Talco desodorante

Irgasan DP 300 ..... 0,5%  
Cloridrato alantoinato de alumínio ..... 0,5%  
Dióxido de titânio ..... 5,0%

Talco q.s.p. .... 100,0 g

## 11. Antissépticos e cicatrizantes

### 11.1. *Pomada cicatrizante vitaminada*

Vitamina A ..... 100.000 UI

Vitamina D<sub>3</sub> ..... 40.000 UI

Óxido de zinco ..... 15,0 g

Benzocaína ..... 0,5 g

Talco de Veneza ..... 10,0 g

Conservante q.s.

Silicone q.s.

Glicerina ..... 10,0 mL

Lanolina anidra q.s.p. .... 25,0 g

### 11.2. *Água boricada*

Ácido bórico ..... 3,0%

Água destilada q.s.p. .... 100,0 mL

### 11.3. *Solução de clorexidina*

Gluconato de clorexidina ..... 0,2%

Água destilada q.s.p. .... 100,0 mL

### 11.4. *Creme cicatrizante para fissura de mamilo*

Clorexidina ..... 0,2%

Própolis ..... 4,0%

Alantoína ..... 2,0%

Lanolina ..... 10,0%

Creme base q.s.p. .... 30,0 g

### 11.5. *Creme de sulfadiazina de prata*

Sulfadiazina de prata ..... 1,0%

Creme hipoalergênico q.s.p. .... 30 a 50,0 g

## 12. Fotoprotetores

### 12.1. *Loção fotoprotetora FPS 15*

Octil metoxicinamato ..... 7,5%

Benzofenona-3 ..... 4,0%  
Loção base q.s.p. .... 120,0 mL

### 12.2. *Gel antiactínico FPS 18 (fotoprotetor físico)*

Dióxido de titânio micronizado ..... 10,0%

Cuticolor q.s.

Gel base q.s.p. .... 100,0 g

### 12.3. *Loção fotoprotetora oil-free FPS 33*

Octocrileno ..... 5,0%

Octil metoxicinamato ..... 7,5%

Benzofenona-3 ..... 4,0%

Loção *oil-free* q.s.p. .... 120,0 mL

### 12.4. *Bloqueador solar FPS 45*

Octocrileno ..... 10,0%

Octil metoxicinamato ..... 7,5%

Benzofenona-3 ..... 4,0%

Base *oil-free* q.s.p. .... 100,0 g

## 13. Antimelasma

### 13.1. *Gel clareador*

Hidroquinona ..... 2 a 10,0%

Ácido glicólico ..... 5 a 10,0%

Antioxidante q.s.

Gel q.s.p. .... 15,0 g

### 13.2. *Creme composto para melasma*

Hidroquinona ..... 5 a 10,0%

Ácido retinoico ..... 0,02 a 0,1%

Dexametasona ..... 0,3%

Antioxidante q.s.

Creme base q.s.p. .... 15,0 g

Observação: pode-se trocar a dexametasona por hidrocortisona a 1,0%.

### 13.3. *Loção clareadora*

Ácido glicólico ..... 8,0%

Vitamina C ..... 5,0%  
Loção base q.s.p. .... 15,0 mL

## 14. Anti-inflamatórios/antiexsudativos/antipruriginosos

### 14.1. *Pasta d'água mentolada*

Mentol ..... 0,3%  
Pasta d'água q.s.p. .... 100,0 g

### 14.2. *Solução de Thiersch*

Ácido bórico ..... 12,0 g  
Ácido salicílico ..... 2,0 g  
Mentol ..... 2,0 g  
Álcool 90 ..... 50,0 mL  
Água destilada q.s.p. .... 1.000,0 mL

### 14.3. *Gel antipruriginoso*

Mentol ..... 0,2%  
Cânfora ..... 2,0%  
Propilenoglicol ..... 5,0%  
Extrato de camomila ..... 2,0%  
Gel base q.s.p. .... 100,0 g

### 14.4. *Loção antipruriginosa com calamina*

Mentol ..... 0,15%  
Cânfora ..... 0,3%  
Loção de calamina ..... 25,0%  
Óleo de oliva ..... 50,0 mL  
Água destilada q.s.p. .... 100,0 mL

### 14.5. *Permanganato de potássio*

Papéis com 0,1 g de  $\text{KMnO}_4$  a serem diluídos em 1 a 4 L de água no momento do uso.

## 15. Antieczemáticos

### 15.1. *Creme com coaltar composto*

Coaltar ..... 6,0%  
Ácido salicílico ..... 4,0%  
Cânfora ..... 0,6%



Mentol .....	1,0%
Creme base q.s.p. ....	50,0 g

### 15.2. *Creme com ictiol*

Ictiol .....	5,0%
Ácido salicílico .....	3,0%
<i>Cold cream</i> q.s.p. ....	50,0 g

### 15.3. *Creme com betametasona*

Valerato de betametasona .....	0,1%
Creme base q.s.p. ....	30,0 g

### 15.4. *Creme com enxofre 1%*

Coaltar .....	0,2%
Ácido salicílico .....	1,0%
Creme base q.s.p. ....	20,0 g

## 16. Antisseborreicos

### *Faciais*

#### 16.1. *Loção para higiene cutânea*

Alfabisabolol .....	0,1 g
Ácido bórico .....	3,0 g
Ácido salicílico .....	0,5 g
Propilenoglicol .....	2,0 g
Álcool canforado .....	60,0 mL
Água destilada q.s.p. ....	100,0 mL

#### 16.2. *Loção pellium*

Sulfacetamida sódica .....	8 a 10,0%
Álcool etílico .....	60,0 mL
Veículo q.s.p. ....	100,0 mL

#### 16.3. *Pó antisseborreico*

Lauril sulfato de sódio .....	10,0%
Ácido salicílico .....	2,0%
Óxido de zinco .....	5,0%
Bentonita q.s.p. ....	100,0 g

### *Couro cabeludo*

#### 16.4. *Solução de alcoolato de Fioravanti composto*

Ácido acético glacial .....	2 a 10,0%
Tintura de alecrim .....	15,0%
Tintura de cantárida .....	15,0%
Tintura de jaborandi .....	15,0%
Alcoolato de Fioravanti q.s.p. ....	100,0 mL

#### 16.5. *Loção com óleo de cade*

Óleo de cade .....	2,0 mL
Tintura de quilaia .....	20,0 mL
Tintura de iodo .....	20 gotas
Loção alcoólica q.s.p. ....	200,0 mL

### 17. Umectantes

#### 17.1. *Creme de ureia com óleo de amêndoas doces “O/A”*

Ureia .....	10,0%
Óleo de amêndoas doces .....	10,0%
Veículo hidratante q.s.p. ....	120,0 g

#### 17.2. *Emulsão hidratante com ureia a 10% “A/O”*

Ureia .....	10,0%
Ceras vegetais .....	6,0 g
Lanolina súper .....	3,0 g
Veículo q.s.p. ....	120,0 g

#### 17.3. *Loção de lactato de amônio com ureia*

Ureia .....	10,0%
Lactato de amônio .....	12,0%
PCA-Na .....	2,0%
Loção hidratante q.s.p. ....	100,0 mL

#### 17.4. *Creme com óleo de amêndoas doces*

Óleo de amêndoas doces .....	25,0%
Veículo q.s.p. ....	100,0 g

#### 17.5. *Fluido A.H.A.*

Ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido cítrico e ácido ascórbico .....	4,0%
--	------

## ► Bibliografia

- Arndt KA. *Manual of Dermatologic Therapeutics With Essentials of Diagnosis*. 5<sup>+</sup> ed. Boston: Little, Brown, 1995.
- Azulay RD. Terapêutica tópica com novos medicamentos. *O Hospital*. 1951;40:435.
- Cisneros JL, Del Río R, Bouffard F. Innovación en el concepto de peeling: cimel, con acción despigmentante y rejuvenecedora. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2003 Mai-Jun; 31(3):173-8.
- Costa A, Basile AVD, Medeiros VLS *et al*. Peeling de gel de ácido tioglicólico 10%: opção segura e eficiente na pigmentação infraorbicular constitucional. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010 Jan-Fev;2(1):29-33.
- Gamonal A. *Dermatologia farmacêutica*. Juiz de Fora: Gamonal, 1999.
- Korolkovas A. Dicionário terapêutico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- Paludetti LA. Editorial. *Int J Phar Comp (Brasil)*. 1999;1(6):175.
- Vicente AG. *Manual e formulário do Oficial de Farmácia*. 3 ed. São Paulo: Andrei, 1982.
- Wester RC, Noonan PK, Maibach HI. Frequency of application on percutaneous absorption of hydrocortisone. *Arch Dermatol*. 1977 May;113(5):620-2.

## Antibióticos

*Aguinaldo Bonalumi Filho e David R. Azulay*

Em sentido estrito, antibióticos são substâncias elaboradas por microrganismos (fungos, bactérias e actinomicetos) que agem sobre outros microrganismos. Em sentido amplo, incluem-se as substâncias semissintéticas e sintéticas, como sulfas e quinolonas. Quando empregados como antibacterianos, podem ser *bactericidas*, por serem capazes de matar bactérias, ou *bacteriostáticos*, inibindo a multiplicação delas, sendo necessária, portanto, a participação do sistema imune competente para destruí-las. A não ser em situações de granulocitopenia, ou em infecções em locais “protegidos” como as do sistema nervoso central (SNC) e vegetações cardíacas, essa diferenciação não é relevante. Essa classificação não depende apenas da substância, mas também da bactéria em questão. Sabe-se, atualmente, que um bacteriostático, quando em maior concentração, muitas vezes, pode tornar-se bactericida; o contrário também é verdadeiro.

Embora Fleming tenha descoberto a penicilina em 1928 ao observar que o *Penicillium notatum* era capaz de inibir o crescimento do *S. aureus*, a sua aplicação em humanos só ocorreu em 1941, por Florey e Chain. A sulfá, que era originalmente um corante, foi utilizada pela primeira vez em 1932 e, na época, apresentou eficácia contra estafilococos.

### ► Mecanismo de ação dos antibióticos

Os antibióticos agem por diversos mecanismos ao interferirem: (1) na síntese da parede celular (penicilinas, cefalosporinas e fosfomicina); (2) na permeabilidade da membrana citoplasmática (polimixina, tirotricina, gramicidina e polienos); (3) na síntese dos ácidos nucleicos (no DNA: quinolona e griseofulvina; no RNA: rifampicinas); (4) na síntese de proteínas (clindamicina,

eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol e outros). A grande vantagem dos antibióticos é o fato de eles serem seletivos, isto é, atuam, em grande parte, contra determinados microrganismos, respeitando as outras células; daí seu uso em terapêutica. Na verdade, conforme seu mecanismo básico, determinado antibiótico também pode agir contra outras células, originando-se, assim, efeitos colaterais por vezes graves; como exemplo, podemos citar os poliênicos (anfotericina B e outros), que atuam sobre a membrana citoplasmática dos fungos pela conjugação com esteroides nela existentes; produzem também anemia hemolítica, pelo fato de haver esteroides na membrana das hemácias.

De acordo com essa seletividade, podemos, com objetivo prático terapêutico, dividir os antibióticos em:

- antibactérias Gram-positivas: clindamicina, eritromicina, penicilinas naturais (G e V), isoxazolil-penicilinas (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina), rifampicinas, bacitracina, gramicidina e tirotricina
- antibactérias Gram-negativas: gentamicina, estreptomicina, canamicina e polimixinas
- anti-Gram-positivo e Gram-negativo, ou seja, de largo espectro: cefalosporinas, cloranfenicol, fosfomicina, penicilinas semissintéticas (ampicilinas) e tetraciclina
- *anti-Mycobacteria*: estreptomicina, canamicina, ciclosserina, rifampicinas e tetraciclina
- *anti-Beidsonia, Mycoplasma e Rickettsia*: tetraciclina, eritromicina e cloranfenicol
- *anti-Chlamydia*: tetraciclina, rifampicinas, azitromicina e cloranfenicol
- antimicóticos: anfotericina B, nistatina, primaricina etc.
- antiprotozoários: aminosidina (balantídeos, amebas e giárdias), anfotericina B (leishmânias), primaricina e partricina (tricomonas)
- antineoplásicos: actinomicinas, bleomicina, mitomicinas etc.

## ► Resistência

O fenômeno de resistência aos antimicrobianos é natural e já era conhecido, desde 1905, por Paul Ehrlich, e em 1940 já se sabia que cepas de *E. coli* eram capazes de produzir penicilinase.

► **Concentração inibitória mínima (CIM).** É definida como a menor concentração de antibiótico capaz de inibir o crescimento da bactéria após 18 a 24 h, a partir do método de difusão em disco.\* Um germe pode ser considerado resistente quando a CIM para tal antibiótico excede as concentrações médias obtidas no soro com as doses habituais do mesmo. Trata-se, portanto, de um conceito dose-dependente.

Antibióticos não são mutagênicos e, por isso, são primordialmente seletivos, ou seja, capazes de induzir resistência por *seleção* ao possibilitar que subpopulações menos sensíveis sobrevivam ao seu uso. *Indução* seria o desenvolvimento de resistência transitória apenas durante o uso de um determinado antibiótico contra uma bactéria específica previamente sensível. A explicação para

esse fenômeno é de que o próprio antibiótico seria capaz de ativar algum gene indutor de resistência.

A resistência pode ser *natural* (todos os microrganismos apresentam aquelas características) e de antemão conhecida ou *adquirida*, o que provoca uma situação clínica potencialmente fatal. Nesse caso, a resistência se dá por mutação (raro) ou por transferência de genes, podendo ser mediada por genes cromossômicos, por plasmídios\* ou transpósons\*\* mediante um dos mecanismos apresentados a seguir.

▶ **Transdução.** Consiste na transferência de genes de uma bactéria para outra por bacteriófagos (vírus bacterianos), sendo o principal mecanismo de aquisição para os estafilococos.

▶ **Conjugação.** Consiste na transferência de plasmídio de uma bactéria para outra por meio de contato e que pode ser também transmitido por uma fimbria sexual. É o principal mecanismo para bactérias Gram-negativas.

▶ **Transformação.** É raríssimo, consiste na captação e incorporação de material genético por bactéria de cromossomo ou plasmídio liberado ao meio externo por outra bactéria.

▶ **Transposição.** É a transferência de material genético, dentro da própria célula, por meio de transpósons, de plasmídio para cromossomo ou bacteriófago e vice-versa.

## ▶ **Antibióticos de maior uso em dermatologia**

São muito amplas as indicações de antibióticos nas doenças de pele; há, contudo, dermatoses nas quais o tratamento básico e efetivo é feito por antibiótico, como a sífilis (penicilina), a hanseníase (rifampicina) e dermatofitoses (griseofulvina, em franco desuso).

### ■ **Penicilinas**

Atualmente, compreendem várias substâncias bactericidas com atividades diferentes com relação aos microrganismos, dependendo principalmente da estrutura química. As penicilinas agem por meio do grupo ácido 6-aminopenicilânico sobre a parede celular. Podemos dividi-las em 6 grupos principais.

▶ **Naturais.** Somente podem ser ministradas por via parenteral, pois são destruídas pelo suco gástrico; são de pequeno espectro, agindo sobre cocos Gram-positivos, 2 cocos Gram-negativos (o gono e o meningococo), os treponemas e afins e alguns bacilos Gram-positivos (*Clostridium*, *Corynebacterium*) e o *Actinomyces bovis*. Essas penicilinas naturais não resistem à betalactamase, uma enzima produzida principalmente por muitas cepas de estafilococos; está claro, pois, que não devem ser usadas nas estafilococcias. A maior indicação das penicilinas naturais está nas treponematoses e piodermite por estreptococo. Os 3 grupos de penicilinas naturais (cristalina, procaína e benzatina) têm suas indicações precisas em dermatologia; assim, a cristalina, que é metabolizada e eliminada rapidamente e, por isso mesmo, deve ser aplicada a

intervalos curtos (4 h), por via intravenosa, tem sua indicação dermatológica quase que exclusiva na actinomicose, neurosífilis e erisipela grave com doses elevadíssimas (10 a 20 milhões U/dia). A penicilina procaína é exclusivamente de uso IM, e sua absorção e eliminação são mais lentas, o que torna possível a aplicação de 12/12 h (400 a 600.000 U em cada aplicação); pode ser indicada na actinomicose, na sífilis e na gonorreia. A penicilina benzatina é de absorção e eliminação muito lentas (absorção eficaz dentro de 8 h e eliminação dentro de 2 a 3 semanas); é de uso exclusivamente IM (ampolas de 1,2 a 2,4 milhões U); tem sua maior indicação no tratamento das treponematoses e da amigdalite estreptocócica na infância e na profilaxia da erisipela e da febre reumática; as doses são estudadas nos capítulos correspondentes.

▶ **Biossintéticas.** Formadas a partir de modificação na cadeia lateral de penicilina, são mais bem representadas pela penicilina V, praticamente sem uso na dermatologia.

▶ **Penicilinas antiestafilocócicas.** São resistentes à ação das penicilinases. A de maior uso é a oxacilina, na dose de 50 a 150 mg/kg/dia de 4/4 h IV. Quando houver resistência à meticilina, diz-se que o estafilococo é *MRSA* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), e também apresentará às demais isoxazolilpenicilinas (dicloxacilina, cloxacilina) que compõem o grupo (Capítulo 39, item *Piodermites*).

▶ **Aminopenicilinas.** Ampicilina, amoxicilina e bacampicilina. Embora de espectro semelhante, a ampicilina é mais eficaz contra *Shigella* sp., enquanto a amoxicilina age contra *Salmonella* sp. Tem alguma ação contra Gram-negativos, que não resistem às penicilinases dos estafilococos. Para adultos, a dose de ampicilina é de 500 mg de 6/6 h, enquanto a de amoxicilina é de 8/8 h.

▶ **Carboxipenicilinas.** Carbenicilina e ticarcilina.

▶ **Ureidopenicilinas e piperazopenicilinas.** Azlocilina, mezlocilina e piperacilina. Na prática, esse último grupamento vem substituindo o anterior por ser mais eficaz contra *P. aeruginosa*.

▶ **Combinações com inibidores de betalactamase.** Ampicilina + sulbactam, amoxicilina + ácido clavulânico. Apresentam boa indicação no tratamento de estafilococcias, embora sejam ineficazes quando for *MRSA*. Quando administrada por via oral (VO) para adultos, a dose de amoxicilina + ácido clavulânico é de 500 mg/125 mg ou 875 mg/125 mg, a cada 8 h ou a cada 12 h, respectivamente.

## **Efeitos colaterais**

Efeitos tóxicos são praticamente nulos; contudo, observam-se importantes efeitos colaterais de ordem imunológica: a do tipo I (anafilaxia) ocorre em menos de 0,01% dos tratamentos e é fatal em menos de 8% dos casos. Outras manifestações tardias de hipersensibilidade são erupções maculopapulares, febre, eosinofilia e nefrite intersticial. Tipo II: anemia hemolítica, trombocitopenia e teste de Coombs positivo na ausência de hemólise. Tipo III: doença do soro. Distúrbio de homeostase, diarreia, leucopenia, síndrome de Stevens-Johnson e elevação de

transaminases (oxacilina) podem ocorrer.

## **Alergia à penicilina**

### **Anamnese**

O diagnóstico de alergia à penicilina deve ser adequadamente avaliado antes de se indicar outro medicamento para o tratamento da sífilis e, para isso, é necessária, em primeiro lugar, uma anamnese eficiente que oriente para a real necessidade de realização dos testes de sensibilidade à penicilina que, em cerca de 90% dos casos, não são necessários.

O determinante antigênico *major* da penicilina é o benzilpeniciloil (em torno de 95% dos casos positivos), e como *minor* citam-se o peniloato e o peniciloato.

### **Testes cutâneos**

Os testes têm como base a administração cutânea de volumes mínimos de penicilina G cristalina, na concentração de 10.000 UI/mL. São de 2 tipos: teste de puntura e teste intradérmico.

▶ **Negativo.** Sem alterações locais quanto à cor da pele, prurido ou outro sinal; nesse caso, proceda, em seguida, ao teste intradérmico.

▶ **Positivo.** Formação de pápula, eritema e/ou prurido locais; o teste intradérmico não é indicado; nesse caso, é necessária a dessensibilização.

**Teste intradérmico.** Deve ser realizado apenas no caso de o teste de puntura ser negativo; é feito injetando-se 0,02 mL da solução na derme da face anterior do antebraço, com agulha de insulina; deverá aparecer imediatamente no local uma pequena pápula; o mesmo procedimento deverá ser feito no outro antebraço (ou no mesmo, mantendo-se uma distância mínima de 2 cm) utilizando-se soro fisiológico (teste-controle); aguarde 30 min.

▶ **Negativo.** Sem alterações locais quanto à cor da pele, prurido ou outro sinal; nesse caso, estará descartada a possibilidade de reação alérgica imediata e grave e, portanto, poderá ser aplicada a penicilina.

▶ **Positivo.** Aumento da pápula inicial, com ou sem eritema e/ou prurido locais; nesse caso, é necessária a dessensibilização.

### **Dessensibilização**

É feita com a administração oral de penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica) em diluições gradativamente menores (concentrações maiores) e em volumes maiores (Quadro 80.1). Na verdade, trata-se de uma indução à imunotolerância. Todo esse processo deverá ser realizado em ambiente hospitalar ou onde se possa assegurar atendimento de urgência caso ocorram manifestações de alergia importantes (mediadas por IgE). Nesse caso, a dessensibilização será interrompida e o tratamento alternativo, instituído. O período de observação deverá ser de 30 min após o término, para que se possa proceder à administração parenteral de penicilina.



Dose da suspensão de penicilina V	Quantidade (UI/mL)	mL	UI	Dose cumulativa (UI)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	1,6	1.600	3.100
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	6,4	6.400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

Intervalo entre as doses = 15 min; tempo total necessário = 3 h e 45 min.

► **Eritromicina.** Existe na condição de base ou de vários sais, todos de eficácia semelhante. Apresenta amplo espectro, sendo ativa contra Gram-positivos, alguns Gram-negativos, *Chlamydia* sp., *Mycoplasma* sp., *Rickettsia* sp. e *Treponema* sp. É o agente de escolha no tratamento das pneumonias atípicas, inclusive as causadas pela *Legionella* sp. Em dermatologia, suas principais indicações são: no tratamento das piодermites, inclusive as estafilocócicas, desde que não muito graves, e no tratamento da acne, sobretudo em solução ou em gel a 2%, com bons resultados. É alternativa para pacientes alérgicos à penicilina, principalmente no tratamento da sífilis. Trata-se de um antibiótico bastante seguro, embora a frequência com que causa intolerância gástrica e náuseas em adultos limite o seu uso. O sal de estolato causa icterícia colestática com frequência, sobretudo na gravidez. Erupções cutâneas são raras. A dose preconizada é 500 mg para adultos e, em crianças, de 30 a 50 mg/kg/dia, ambas de 6/6 h.

► **Azitromicina.** Suas principais indicações são no tratamento das piодermites, nas infecções do aparelho geniturinário e infecções do trato respiratório. Deve ser administrada longe das refeições, para absorção adequada; tem meia-vida longa (2 a 4 dias) e, nos tecidos, alcança níveis 50 vezes maiores que no plasma. Para adultos, a dose total é de 1,5 g, que deve ser ministrada em dose diária única de 500 mg por 3 dias ou 500 mg na dose inicial, seguida de doses orais de 250 mg por 4 dias. Para crianças, a dose total é de 30 mg/kg, administrada no mesmo esquema de adulto. Nas uretrites por *Chlamydia*, faz-se dose única de 1 g. Apresenta poucas interações

medicamentosas, e os principais efeitos colaterais, que são raros, ocorrem no nível do trato gastrointestinal (diarreia, cólica, vômitos) e erupções cutâneas alérgicas.

► **Clarithromicina.** É eficaz no tratamento de infecções por micobactérias, *Neisseria gonorrhoeae*, estafilococos e *Chlamydia*. Sua principal indicação é no tratamento das micobactérias do grupo *avium-intracellulare* em pacientes HIV+. Deve-se salientar que o uso concomitante de zidovudina diminui a concentração desse – fato que não costuma ser observado em crianças. Pode ser administrada tanto por via oral (250 a 500 mg de 12/12 h) como por via intravenosa. Digoxina, terfenadina e varfarina têm seus níveis elevados quando usadas concomitantemente a esse antibiótico.

► **Roxitromicina.** Tem espectro de ação semelhante ao das demais substâncias do grupo. É bem absorvida por via oral e não sofre influência de alimentos; tem meia-vida de cerca de 10 h. Os efeitos colaterais são semelhantes aos demais, e não pode ser administrada com carbamazepina e ergotamina. A dose para adultos é de 300 mg/dia, em tomada única ou dividida em 2 tomadas. Para crianças, a dose é de 5 a 8 mg/kg/dia.

## ■ Quinolonas

As fluoroquinolonas são extremamente eficazes e concentram-se bem no interior de fagócitos, sendo, portanto, muito efetivas contra organismos intracelulares, como micobactérias, *Salmonella* sp. e *Brucella* sp. São bactericidas que agem na girase DNA bacteriana, enzima essencial no processo de transcrição do DNA. São substâncias de amplo espectro por atuarem contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. São extremamente ativas contra bactérias enteropatogênicas (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*). Apresentam ação contra *Neisseria* sp., *Mycoplasma*, *H. influenzae*, *Legionella* sp. e *P. aeruginosa*. Têm sido empregadas com sucesso em algumas doenças sexualmente transmissíveis – DST (cancro mole, gonorreia e infecções por *Chlamydia*). Mostram ação *in vitro* contra plasmódios, inclusive o *P. falciparum* resistente à cloroquina. São efetivas contra estafilococos, inclusive os *MRSA*; no entanto, durante o tratamento, costumam desenvolver resistência. Não são muito eficazes contra estreptococos (incluindo pneumococos e enterococos). Na hanseníase, o ofloxacino parece ser mais ativo que os demais medicamentos do grupo. Acreditamos que possa vir a fazer parte do esquema de multidrogaterapia no futuro. Pefloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino têm eficácia semelhante e superior à do norfloxacino. Além das infecções já citadas, são extremamente úteis no tratamento de infecções urinárias e osteomielite por Gram-negativos. O pefloxacino penetra melhor no SNC, especialmente em casos com inflamação meníngea. São medicamentos de baixa toxicidade e, portanto, bem tolerados. Apresentam boa aceitação por via oral, mas também existem na apresentação injetável.

## Efeitos colaterais

O principal efeito colateral é o seu acúmulo em cartilagens, acarretando erosão e parada de

importantes são cefaleia, fadiga, insônia, intolerância gastrointestinal e erupção cutânea. Laboratorialmente, podemos ter eosinofilia, anemia, leucopenia, elevação de transaminases e escórias nitrogenadas. A apresentação e a posologia são: ofloxacino, 200 a 400 mg de 12/12 h VO ou IV; pefloxacino, 400 mg de 12/12 h VO ou IV; ciprofloxacino, 500 a 750 mg de 12/12 h VO, ou 200 mg de 12/12 h IV; norfloxacino, 400 mg de 12/12 h VO.

## ■ Aminoglicosídeos

São eficazes contra germes Gram-negativos e contra *Mycobacteria*; são oto e nefrotóxicos em maior ou menor grau. De interesse dermatológico, temos a estreptomicina e a canamicina.

▶ **Estreptomicina.** Tem sua indicação maior na tuberculose cutânea e na donovanose; a dose utilizada é de 1 a 2 g/dia, IM; na tuberculose, foi de primeira linha e ainda tem suas indicações; na donovanose, 1 g/dia, 20 a 30 dias, apresenta bons resultados.

▶ **Canamicina.** Indicada nas piодermites por *Pseudomonas*; é usada na dose de 1 a 1,5 g/dia, em doses parceladas (8/8 h ou 12/12 h).

▶ **Gentamicina.** Tem a mesma indicação da canamicina, sendo também eficaz na donovanose na dose de 40 a 80 mg a cada 12 h, durante 14 dias, IM.

## ■ Clindamicina

É muito eficaz contra anaeróbios tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos, incluindo *B. fragilis*, contra cocos Gram-positivos, inclusive estafilococos; em geral, é bactericida. Apresenta excelente absorção por via oral e concentração em ossos. Em dermatologia, tem indicação em piодermites e acne. Nesta, o uso local em solução a 2% dá excelente resultado; embora, excepcionalmente, também já tenha sido descrito nessa modalidade o aparecimento de colite pseudomembranosa causada pelo *Clostridium difficile*, que ocorre raramente (1/10.000). Diarreia é frequente (20 a 30%), aumento de transaminases, trombocitopenia e bloqueio neuromuscular, sobretudo quando empregada com anestésicos. As vias utilizadas podem ser VO, IV e IM, na dose de 20 a 50 mg/kg/dia divididos em 3 ou 4 tomadas.

## ■ Rifampicina

Sua indicação maior em dermatologia é no tratamento da hanseníase, por ser a única substância bactericida do esquema atual de multidrogaterapia. Tem sido utilizada na dose de 600 mg em única tomada mensal, acompanhando a sulfona e a clofazimina. É também fármaco de primeira linha no tratamento da tuberculose. É o medicamento mais usado na profilaxia da meningite meningocócica e naquela por *H. influenzae*. Está indicada também no tratamento de estafilococcias graves. Deve ser sempre empregada associada a outro antibiótico, pois, caso contrário, resistência rapidamente se desenvolve.

## **Efeitos colaterais**

Efeitos colaterais são infrequentes e incluem *rash*, febre, eosinofilia, distúrbios gastrintestinais e elevação assintomática de transaminases e, mais raramente, hepatite. A *síndrome pseudogripal* surge poucas horas após a ingestão da substância e caracteriza-se por febre, calafrios, mialgias e artralgias; está associada ao seu uso intermitente ou a doses superiores a 10 mg/kg/dia.

## ■ Tetraciclinas

Apresentam amplo espectro; seu uso mais comum em dermatologia é no tratamento da acne, por onde, além da ação *anti-Propionibacterium acnes*, exerce outras ações (ver adiante). De maneira geral, pode-se dizer que a minociclina e a dicloxacilina são mais efetivas. São medicamentos importantes no tratamento das infecções por *Chlamydia* sp., *Mycoplasma* sp., riquetsioses, peste, tularemia, doença de Lyme e brucelose. São extremamente eficazes no tratamento das DST (cancro mole, linfogranuloma venéreo, donovanose, gonorreia e sífilis em pacientes alérgicos à penicilina). Podem ser usadas em algumas infecções estreptocócicas; não são recomendáveis para estafilocóccicas, a não ser no *MRSA* comunitário, visto que muitas vezes é sensível, em especial à minociclina. À exceção da doxiciclina e da lomeciclina, não podem ser administradas próximo às refeições, nem com leite ou antiácidos.

As tetraciclinas são classificadas em: de *ação curta* (tetraciclina e oxitetraciclina: meia-vida de 8,5 h – 250 a 500 mg, 6/6 h); *ação intermediária* (demeclociclina, metaciclina e lomeciclina – 150 a 300 mg, 12/12 h) e *ação longa* (doxiciclina: meia-vida de 14 a 22 h – 100 mg de 12/12 h e minociclina; meia-vida de 11 a 13 h – 100 mg de 24/24 h).

Além da ação antimicrobiana, as tetraciclinas têm atividade anti-inflamatória, por inibirem a migração de neutrófilos; também inibem a proteólise (colagenases e gelatinases), a angiogênese, a apoptose e a formação de granulomas (em especial, a minociclina); por essas propriedades, têm sido indicadas nas buloses, sarcoidose cutânea, rosácea, acne, artrite reumatoide etc. Devido a todas essas características, somadas à lipossolubilidade, o que favorece a penetração nos comedões em que é encontrada maior quantidade de *P. acnes*, as ciclins são, de longe, os antibióticos de escolha no tratamento da acne. É crescente o número de cepas resistentes de *P. acnes*.

A tigeciclina (Tygacil®) é uma glicilciclina por dispor de uma porção glicilamido ligada à posição 9 da minociclina. A dose de ataque é de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 h, em infusão venosa por 30 a 60 min. A dose não precisa ser reajustada nos pacientes com insuficiência hepática moderada e nos renais em diálise. Está indicada no tratamento das estafilocóccicas cutâneas inclusive por *MRSA*, infecções intra-abdominais complicadas por *E. coli*, *Enterococcus fecalis*, *Streptococcus anginosus*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* etc. É contraindicada em gestantes, na lactação, em menores de 18 anos e em pacientes alérgicos às tetraciclinas.

## **Efeitos colaterais**

Reações fototóxicas são frequentes, inclusive com onicólise; reações cutâneas de hipersensibilidade são raras; distúrbios gastrintestinais (diarreia, náuseas e vômitos) podem ocorrer, assim como retenção nitrogenada na insuficiência pré-renal. Dentre os antibióticos, são os que, com maior frequência, desencadeiam candidíase. A minociclina causa zumbido, cefaleia e vertigem com frequência. As tetraciclina não podem ser utilizadas em crianças, na gravidez ou lactentes por conta da deposição em ossos e dentes em processo de calcificação, levando à pigmentação permanente dos dentes e à parada temporária de crescimento. Reduzem a atividade de anticoagulantes e de pílulas anticoncepcionais.

Os principais efeitos colaterais da tigeiclina são náuseas, vômitos, cefaleia e diarreia, o que deve provocar suspeita até mesmo de colite pseudomembranosa, seguidos de tontura, alterações hepáticas, coagulação, flebite, ureia e reações no local da infusão, e raramente reações anafilactoides e mesmo anafilaxia, assim como pancreatite.

## ▪ Cloranfenicol

É indicado em poucas dermatoses: donovanose, linfogranuloma venéreo e riquetsioses; como efeito colateral grave, temos hipersensibilidade no nível da medula, levando a citopenias dose-dependentes e à anemia aplásica, que é idiossincrásica (1/40.000). Apresenta amplo espectro, atuando contra Gram-positivos e negativos, anaeróbios, micoplasmas e *Chlamydias*; tem boa absorção via oral, baixo custo e excelente penetração no SNC. A dose é de 50 a 100 mg/kg/dia, 6/6 h.

## ▶ Antibióticos de uso exclusivamente local

Ao prescrevê-los, deve-se optar por aqueles que não sejam de uso sistêmico, pois, em caso de eventual eczematização, é possível inviabilizá-los em uma situação clínica importante. As principais opções atuais são mupirocina a 2%, retapulina a 1% e ácido fusídico a 2%, 3 vezes/dia; no entanto, a mupirocina deveria ter o seu uso reservado apenas para descolonização de estafilococos *MRSA*.

A retapulina é um novo antibiótico tópico com as mesmas indicações dos demais, embora com maior comodidade posológica, que é de 2 vezes/dia durante 5 dias. Não está indicada no tratamento de *MRSA*.

Somos absolutamente contrários ao uso de antibióticos tópicos na acne. Não questionamos a eficácia, pelo menos em princípio, e sim a facilidade com que se produz a resistência do *P. acnes* por motivos como monoterapia, agente no interior do comedão (não sendo alcançado pelo antibiótico), assim como aplicação tópica irregular, inclusive com menor quantidade à medida que se aproxima do pescoço, o que favorece a seleção de cepas resistentes.

## ▶ Bibliografia

## Mecanismo de ação dos antibióticos

Chon SY, Doan HQ, Mays RM, Singh SM, Gordon RA, Tyring SK. Antibiotic overuse and resistance in dermatology. *Dermatol Ther*. 2012 Jan-Feb;25(1):55-69.

Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am*. 1995 Sep;9(3):497-530.

Kiehl LF (ed.). A resistência bacteriana. *Rassegna Méd Cult*. 1973 Ago (Coleção de Trabalhos).

Leyde JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15 Suppl 3:51-5.

Naafs B, Matemera BO. A possible 'flu'-syndrome on once monthly rifampicin. *Lepr Rev*. 1986 Sep;57(3):271-2.

Novick RP. Plasmids. *Sci Am*. 1980 Dec;243(6):102-4.

Sapdin NA, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb;54(2):258-65.

Suassuna I. Noções gerais e incidência da resistência bacteriana. In: *Anais do Simpósio Internacional sobre Resistência Bacteriana e Infecções Mistas*, São Paulo, 1982. São Paulo: Unipress, 1983.

Viana F, Avelleira JCR, Marques AB. Síndrome pseudogripal. *An Bras Dermatol*. 1991;66(3):127-8.

## Antibióticos de maior uso em dermatologia

Sambrano B, Gordon R, Mays R, Lapolla W, Scheinfeld N. Intravenous antibiotics used in dermatology. *Dermatol Ther*. 2012 Jan-Feb;25(1):70-81.

## Antibióticos de uso exclusivamente local

Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2012 Jan-Feb;25(1):6-11.

\*Recentemente, sistemas automatizados (Bactec, BacT/Alert etc.) tornam possível a identificação de bactérias aeróbicas, anaeróbicas e leveduras em 4 a 12 h e micobactérias em poucos dias ou mais.

\*Plasmídios são estruturas circulares de DNA de dupla cadeia capazes de se multiplicar no citoplasma ou integrados ao cromossomo bacteriano (episomo) e que podem transmitir genes de resistência.

\*\*Transpósons são constituídos de partículas de DNA capazes de passar por dentro da bactéria.

## Antivirais

*Larissa Hanauer e David R. Azulay*

### ▶ Aciclovir

O aciclovir (ACV) é um potente análogo nucleosídeo inibidor da replicação viral. Sua especificidade em inibir apenas a replicação das células infectadas pelo herpes-vírus (HSV) deve-se ao seu mecanismo de ação sobre as enzimas virais timidina cinase e DNA polimerase. A timidina cinase viral fosforila o ACV até a formação do ACV trifosfato, que inibe a DNA polimerase viral (Figura 81.1).

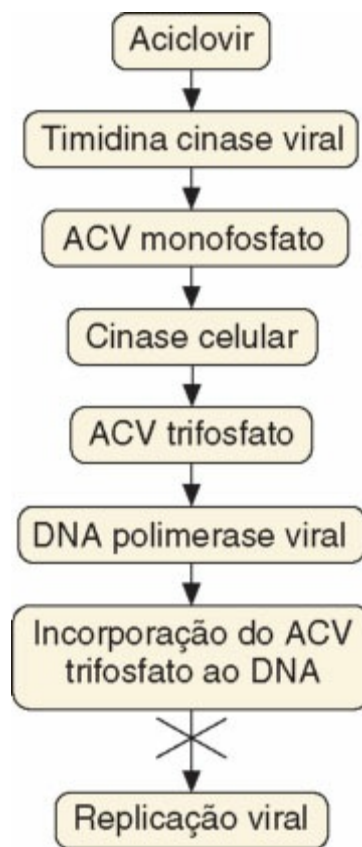


Figura 81.1 Mecanismo de ação do aciclovir. ACV = aciclovir.

Estudos demonstram que o ACV é capaz de reduzir a duração da replicação viral, aumentar a velocidade de reparação das lesões, interromper o desenvolvimento de novas lesões, reduzir a duração da dor e a incidência de complicações neurológicas. Embora o ACV não altere a taxa de futuras recorrências do herpes simples genital (HSV-2), ele prolonga o tempo da primeira recorrência e reduz a frequência de episódios recorrentes na infecção pelo HSV-1.

Está disponível nas formulações tópica, oral e intravenosa, sendo a última reservada a infecções graves ou pacientes imunodeprimidos. Apresenta eliminação renal, sendo necessário o ajuste da dose em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min.

É indicado no tratamento e na profilaxia das diversas doenças causadas por HSV, devendo ser iniciado o mais precocemente possível. Sua posologia é variável conforme o tipo de infecção e o grau de imunidade do paciente (Quadro 81.1).

#### Quadro 81.1

Esquemas terapêuticos propostos para herpes-vírus.

Infecção por herpes-vírus	Esquema terapêutico
<b>Varicela</b>	
Crianças	Tratamento sintomático ou aciclovir 20 mg/kg VO, 4/4 h, 5 dias
Adultos	Aciclovir 800 mg VO, 4/4 h, 7 dias
Imunodeprimidos	Aciclovir 10 mg/kg IV, 8/8 h, no mínimo por 7 dias Foscarnet 40 mg/kg IV, 8/8 h, até a cura
<b>Herpes-zóster</b>	
< 50 anos	Tratamento sintomático ou aciclovir 800 mg VO, 4/4 h, 7 dias



> 50 anos e/ou envolvimento ocular	Aciclovir 800 mg VO, 4/4 h, 7 dias
	Valaciclovir 1 g VO, 8/8 h, 7 dias
Imunodeprimidos	Fanciclovir 500 mg VO, 8/8 h, 7 dias
	Aciclovir 10 mg/kg IV, 8/8 h, 7 a 10 dias
	Foscarnet 40 mg/kg IV, 8/8 h, até a cura
<b>Herpes orofacial</b>	
Primoinfecção	Aciclovir 200 mg VO, 4/4 h, 7 a 10 dias
	Aciclovir 400 mg VO, 8/8 h, 7 a 10 dias
	Valaciclovir 1 g VO, 12/12 h, 7 a 10 dias
	Fanciclovir 250 mg VO, 8/8 h, 7 a 10 dias
Recorrência	Aciclovir 400 mg VO, 4/4 h, 5 dias
	Valaciclovir 2 g VO, 12/12 h, 1 dia
	Fanciclovir 500 mg VO, 8/8 h, 5 dias
	Fanciclovir 1.500 mg VO, dose única
	Fanciclovir 750 mg VO, 12/12 h, 1 dia
<b>Herpes genital</b>	
Primoinfecção	Aciclovir 200 mg VO, 4/4 h, 7 a 10 dias
	Aciclovir 400 mg VO, 8/8 h, 7 a 10 dias
	Valaciclovir 1 g VO, 12/12 h, 7 a 10 dias
	Fanciclovir 250 mg VO, 8/8 h, 7 a 10 dias
Recorrência	Aciclovir 200 mg VO, 4/4 h, 5 a 10 dias
	Aciclovir 400 mg VO, 8/8 h, 5 a 10 dias
	Valaciclovir 500 mg ou 1 g VO, 12/12 h, 5 a 10 dias
	Fanciclovir 500 mg VO, 8/8 h, 5 a 10 dias

Adaptado de Hay CM e Reichman RC (2008). VO = via oral; IV = via intravenosa.

O maior inconveniente do ACV é sua baixa biodisponibilidade oral e, com isso, a necessidade de 5 doses diárias. Geralmente é bem tolerado e seu principal risco é a cristalização da substância nos túbulos renais, levando a uma nefropatia obstrutiva. Este risco aumenta diante de doses altas, desidratação e infusão intravenosa rápida. Além disso, pode, raramente, causar nefrite intersticial, erupções cutâneas, neutropenia e alterações no sistema nervoso central como letargia, tremores e vertigens, assim como manifestações neuropsiquiátricas de intensidade variável. Tais manifestações ocorrem, sobretudo, em nefropatas e acredita-se que seja por sobredose.

## ► Valaciclovir

Valaciclovir (VAL) é um éster do ACV que apresenta três a cinco vezes mais biodisponibilidade que o ACV. O VAL é um profármaco, obtido pela adição do aminoácido L-valina ao ACV. Antes mesmo de sua absorção, ainda no intestino, é rapidamente convertido por hidrólise em ACV após

administração oral, resultando em concentrações plasmáticas de ACV comparáveis àquelas obtidas pelo uso do ACV intravenoso e mais altas do que aquelas com o uso do ACV oral. Isso possibilita a instituição de esquemas terapêuticos com duas doses diárias, ao contrário do ACV, que necessita de cinco doses.

Um estudo comparando o uso de VAL 1.000 mg, por via oral (VO), 12/12 h, com ACV 200 mg, VO, 5 vezes/dia, durante 10 dias, demonstrou que os dois regimes terapêuticos são igualmente eficazes e toleráveis, embora tenha sido proposto que o VAL, por apresentar posologia mais aceitável, possibilita maior aderência ao tratamento e, com isso, maior eficácia.

Outro estudo demonstrou que a dose de 500 mg, 2 vezes/dia, apresenta a mesma eficácia que a dose de 1.000 mg, 2 vezes/dia, no tratamento do HSV, sendo, portanto, comumente empregada a posologia mais baixa.

Apresenta a mesma farmacocinética e os mesmos efeitos colaterais que o ACV, embora cefaleia seja mais comumente associada ao uso de VAL. Foram relatados casos de síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica em pacientes transplantados ou com AIDS que receberam doses maiores que 8 g/dia de VAL.

## ► **Fanciclovir**

Fanciclovir (FAM) é o profármaco do penciclovir. O penciclovir apresenta baixa absorção pelo trato gastrointestinal, por isso, é utilizado somente na apresentação tópica. Para ser empregado por via oral, o penciclovir foi reformulado em FAM. Quando comparado ao ACV, o FAM apresenta maiores biodisponibilidade e meia-vida intracelular (1 h do ACV *versus* 10 a 20 h do FAM), o que possibilita menor quantidade de doses diárias.

O VAL e o FAM apresentam níveis de absorção, biodisponibilidade, eliminação renal e eficácia semelhantes.

O FAM é administrado por via oral e apresenta-se em comprimidos de 125, 250 e 500 mg, a cada 8 h, com tempo de duração do tratamento variando conforme indicação clínica. Geralmente é bem tolerado, podendo causar diarreia, náuseas e cefaleia. Como apresenta excreção renal, as doses devem ser ajustadas em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min.

Os efeitos colaterais mais comumente descritos são cefaleia e náuseas, podendo ocorrer também *rash*, prurido, sonolência e confusão mental; insuficiência renal aguda é descrita com a administração de altas doses do FAM.

## ► **Brivudina**

Brivudina é um análogo sintético da pirimidina que inibe a replicação do vírus por bloquear a DNA polimerase viral. É utilizada em alguns países europeus para o tratamento do herpes-zóster (VZV) agudo em pacientes adultos imunocompetentes. Estudos *in vitro* demonstraram que a

inibição viral pela brivudina é 200 a 1.000 vezes mais efetiva que aquela causada pelo ACV ou penciclovir.

Apresenta tanto eliminação renal quanto hepática, não estando relacionada com o metabolismo do citocromo P-450, de maneira que não necessita de ajuste posológico nos pacientes com disfunção hepática e renal. Seu principal metabólito ativo é o bromoviniluracil, que inibe irreversivelmente a desidrogenase di-hidropirimidínica que regula o metabolismo dos derivados pirimidínicos. Assim, substâncias como 5-fluorouracila, flucitosina e tegafur não devem ser administradas concomitantemente e até 1 mês após o tratamento com brivudina.

Em função de sua alta eficácia e longo período de meia-vida plasmática, a brivudina é administrada na dose única de 125 mg/dia, VO. Estudos multicêntricos têm demonstrado que ela apresenta eficácia e tolerância semelhantes às do ACV e do FAM.

## ► **Cidofovir**

Cidofovir é um análogo nucleosídico da citosina eficaz contra muitos HSV, inclusive HSV resistente ao ACV por mutação na enzima timidina cinase viral. Isto porque, assim como o foscarnet e a vidarabina, o cidofovir não necessita da fosforilação pela timidina cinase. No entanto, por inibir a replicação viral ao bloquear a DNA polimerase, não tem efeito sobre os vírus com mutação nesta enzima.

A meia-vida de seu metabólito ativo é de 17 a 65 h, o que possibilita esquemas com intervalo de até 2 semanas entre as doses. Tem indicação precisa no tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV) na dose de 5 mg/kg, por via intravenosa, 1 vez/semana por 2 semanas, com dose de manutenção a cada 2 semanas.

Séries de casos demonstram a eficácia do cidofovir tópico ou intralesional em dermatoviroses por DNA-vírus, como nas infecções por HSV resistente, papilomavírus e molusco contagioso.

Os efeitos colaterais mais comuns com o seu uso sistêmico incluem proteinúria e neutropenia. Sintomas como febre, náuseas, cefaleia, astenia e alopecia são descritos. Aproximadamente 25% dos pacientes em uso do cidofovir param o tratamento em razão da nefrotoxicidade, que pode ser minimizada com o uso concomitante de probenecida e hidratação venosa, além de esquemas intermitentes de cidofovir.

Não há relatos de resistência viral ao cidofovir e, assim como na terapia com foscarnet, vírus ACV resistentes tornam-se sensíveis ao ACV após o uso de cidofovir.

## ► **Ganciclovir**

Ganciclovir (GAN) é um análogo sintético nucleosídico da guanosina 50 a 100 vezes mais eficaz que o ACV no tratamento de infecções por CMV, sendo a medicação de escolha para as citomegaloviroses. Uma vez que o GAN é antivirustático e não virucida, quando descontinuado

ocorre recorrência ou progressão da doença.

O GAN necessita da fosforilação pelas cinases virais para tornar-se ativo, e posteriormente se liga à DNA polimerase para inibir a replicação do vírus. Em função do grande índice de mutações nestas enzimas virais, é frequente o desenvolvimento de resistência do CMV ao GAN, por isso terapias prolongadas e de manutenção devem ser evitadas.

Pode ser administrado por via oral, intravenosa ou por implantação intravítrea no tratamento e na profilaxia de retinite e doenças cutânea e gastrointestinal por CMV. Lesões cutâneas por CMV são raras, sendo geralmente manifestação tardia de infecção disseminada. A úlcera perianal em imunodeprimidos é uma forma comum de doença cutânea por CMV, podendo ser tratada com GAN 500 mg/dia. Para a profilaxia da retinite por CMV em pacientes com AIDS e CD4 inferior a 100, o GAN na dose de 1.000 mg, por via oral, 2 vezes/dia é eficaz.

Os efeitos colaterais mais comuns são aumento da creatinina, granulocitopenia/neutropenia e azospermia. Entre eles, a mielotoxicidade é o mais grave e limitante, sendo reversível com a interrupção do tratamento. Aproximadamente 30% dos pacientes com AIDS precisam parar a terapia com GAN em função da toxicidade. Deve-se ter cautela na administração concomitante de zidovudina (AZT) e GAN, uma vez que os efeitos mielossupressivos são cumulativos.

## ► **Valganciclovir**

O valganciclovir é um profármaco do GAN. Um estudo comparativo com as duas substâncias mostrou segurança e eficácia semelhantes entre os esquemas de 900 mg de valganciclovir, por via oral, 2 vezes/dia, e 5 mg/kg de GAN, via intravenosa por 3 semanas consecutivas no tratamento da retinite por CMV.

Está indicado no tratamento de retinite por CMV em pacientes HIV-positivos e na profilaxia de infecção por CMV em pacientes transplantados com dose de 900 mg, por via oral, 4 vezes/dia. Também foi aprovado para a prevenção de CMV em crianças transplantadas. Os efeitos colaterais são semelhantes aos do GAN, sendo o mais comum a mielotoxicidade.

## ► **Foscarnet**

O foscarnet é um análogo orgânico do pirofosfato. É um agente antivirótico que inibe seletivamente a DNA polimerase viral e também a transcriptase reversa do HIV.

Apresenta baixa biodisponibilidade e deve ser usado pela via intravenosa em infusão por 1 ou 2 h. Está indicado para o tratamento de infecções causadas por CMV, especialmente nos casos resistentes ao GAN e de lesões mucocutâneas causadas por HSV resistentes ao ACV. Alguns estudos têm demonstrado eficácia do foscarnet tópico no tratamento de herpes genital e labial, mas essa apresentação ainda não está disponível.

O foscarnet na dose de 40 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 a 12 h é efetivo na terapia de

lesões causadas por HSV resistentes ao ACV e deve ser continuado por no mínimo 10 dias ou até a cura completa das lesões. Geralmente é utilizado concomitantemente ou em esquema sequencial com o GAN para reduzir a chance de resistência e evitar doses tóxicas de cada uma dessas medicações quando usadas isoladamente.

Apresenta diversos efeitos colaterais como nefrotoxicidade em até 30% dos casos, por depósito de cristais de foscarnet nos capilares glomerulares. Distúrbios eletrolíticos como hiperfosfatemia ou hipocalcemia podem se manifestar como parestesias, arritmias e vertigens. Podem ocorrer ainda anemia, náuseas, vômitos e úlceras genitais. Há relatos de desenvolvimento de resistência ao foscarnet em terapias crônicas repetitivas, especialmente nos pacientes HIV-positivos. A adição ou substituição por altas doses de ACV oral ou intravenoso pode ser efetiva em alguns desses casos.

Por apresentar eliminação renal, sua dose deve ser ajustada nos pacientes com insuficiência renal. Além disso, os eletrólitos e a função renal devem ser monitorados durante o tratamento.

## ► Interferons

Os interferons (INF) são citocinas que apresentam efeitos antivirais, imunomoduladores e antiproliferativos, sendo utilizados em diferentes doenças infecciosas ou não. Suas atividades antivirais variam conforme o tipo de célula e os vírus envolvidos. Não são primariamente virucidas, mas ajudam as células a se tornarem resistentes. São compostos por aminoácidos e há três INF antigenicamente distintos:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . A diferenciação do INF- $\alpha$ 2a para o INF- $\alpha$ 2b é de apenas um aminoácido. A técnica do DNA recombinante possibilita a obtenção de grandes quantidades de INF altamente purificado. Na dermatologia, sobretudo no tratamento de doenças virais, o INF- $\alpha$  é o mais amplamente utilizado.

O IFN pode ser administrado por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular, apresentando meia-vida plasmática de 2 a 3 h quando utilizado por via intravenosa ou de 4 a 6 h por via subcutânea ou intramuscular. O INF peguado apresenta maior meia-vida plasmática e é produzido ao anexar a uma molécula de INF uma grande molécula solúvel em água chamada polietilenoglicol (PEG). Esse processo aumenta o tamanho do INF em si, o que torna possível que ele seja absorvido pelo organismo mais lentamente. Assim, por apresentar maior meia-vida plasmática, possibilita que as doses sejam oferecidas a intervalos maiores.

É indicado no tratamento das hepatites crônicas B e C e, na dermatologia, é utilizado no tratamento do condiloma acuminado com aplicação intralesional de INF- $\alpha$ 2b, 1.000.000 de unidades, 3 vezes/semana por 3 semanas. Além disso, o INF- $\alpha$  sistêmico é indicado na terapia do sarcoma de Kaposi extenso por inibir angiogênese e crescimento tumoral. Alguns estudos demonstram benefício na utilização do INF- $\alpha$ 2b como terapia adjuvante no tratamento do melanoma metastático.

Os efeitos colaterais mais frequentes incluem sintomas gripais, depressão, mialgia, artralgia, sintomas gastrintestinais, granulocitopenia, trombocitopenia, alopecia, hepatotoxicidade e neurotoxicidade. Os sintomas gripais podem ser mitigados com o uso de anti-inflamatórios ou analgésicos 1 a 2 h antes da aplicação. Na pele são descritos agravamento das lesões de psoríase e necrose no local da injeção em pacientes com esclerose múltipla.

## ▶ **Outros antivirais**

A idoxuridina (IDU), a vidarabina (ARA) e a trifluridina (TFT) são medicamentos antivirais utilizados na oftalmologia nos casos de ceratoconjuntivite ou ceratites por herpes simples. Já foram empregados em afecções dermatológicas, porém hoje em dia estão em desuso na dermatologia.

### ▪ **Idoxuridina**

A IDU foi a primeira medicação antiviral aprovada pela Food and Drug Administration (FDA). Está indicada no tratamento tópico das ceratites por herpes. Existe na apresentação de solução oftálmica a 1%.

### ▪ **Vidarabina**

Em função de sua neurotoxicidade, a ARA é usada apenas topicamente nas ceratoconjuntivites herpéticas, na forma de pomada a 3%.

### ▪ **Trifluridina**

A TFT é ativa contra HSV tipos 1 e 2 e CMV. Está indicada no tratamento da ceratoconjuntivite e da ceratite epitelial recorrente. É efetiva em alguns casos resistentes à IDU e à ARA. A apresentação se dá na forma de solução a 1%, que deve ser usada a cada 2 h, 1 gota em cada olho, durante o dia.

## ▶ **Bibliografia**

- Aloi F, Solaroli Papotti M. Perianal cytomegalovirus ulcer in an HIV-infected patient. *Dermatology*. 1996;192(1):81-3.
- Andrei G, Snoeck R, Reymen D *et al*. Comparative activity of selected antiviral compounds against clinical isolates of varicella-zoster virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Apr;14(4):318-29.
- Berman B, Flores F, Zell D. Interferons. In: Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2 ed. Elsevier, 2007.
- Carrasco DA, Newman C, Tyring SK. Treatment of viral hepatitis. *Dermatol Ther*. 2000;13:318-25.
- Chakrabarty A, Beutner K. Therapy of other viral infections: herpes to hepatitis. *Dermatol Ther*. 2004;17(6):465-90.
- Crumpacker L. The pharmacological profile of foscarnet. *Semin Dermatol*. 1996 Jun;15(2 Suppl 1):14-26.

- Cunningham A, Griffiths P *et al.* Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *J Clin Virol.* 2012 Jan;53(1):6-11.
- Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992 Feb;14(2):608-15.
- Elgart GW, Sheremata W. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b: the clinical and histologic spectrum. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Oct;37(4):553-8.
- Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T *et al.* Valaciclovir versus acyclovir in treatment of first episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter double-blind randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis.* 1997 Sep;24(8):481-6.
- Hay CM, Reichman RC. Antiviral Drugs. In: Wolff K, Goodsmith LA, Katz SI *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Hinkle AM, Lee JA, Bell KA, Hsu S. A review of antiviral therapies in the treatment of cytomegalovirus. *Dermatol Ther.* 2000;13:269-76.
- Marques AR, Straus SE. Herpes Simplex. In: Wolff K, Goodsmith LA, Katz SI *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 7 ed. New York: McGraw Hill, 2008.
- Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S *et al.* A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1119-26.
- Martinez CM, Luks-Golger DB. Cidofovir use in ACV resistant herpes infections. *Ann Pharmacother.* 1997 Dec;31(12):1519-21.
- Nikkels AF, Piérard GE. Oral antivirals revisited in the treatment of herpes zoster. What do they accomplish? *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(9):591-8.
- Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs.* 1996 Nov;52(5):754-72.
- Pescovitz MD. Valganciclovir: recent progress. *Am J Transplant.* 2010 Jun;10(6):1359-64.
- Pielop J, Wood AC, Hsu S. Update on antiviral therapy for herpes simplex virus infection. *Dermatol Ther.* 2000;13:235-57.
- Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc.* 2011 Oct;86(10):1009-26.
- Safrin S, Kemmerly S, Plotkin B *et al.* Foscarnet-resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1994 Jan;169(1):193-6.
- Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP *et al.* Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med.* 1996 Jun 6;334(23):1491-7.
- Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B *et al.* A largescale, placebo-controlled, dose-ranging trial of perioral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med.* 1996 Aug 12-26;156(15):1729-35.
- Straus SE, Oxman MN, Schmader KE. Varicella and herpes zoster. In: Wolff K, Goodsmith LA, Katz SI *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 7 ed. New York: McGraw Hill, 2008.
- Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster. The European view. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(5):317-25.
- Wassilew S. Brivudin compared with fosciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients: a randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad*

*Dermatol Venereol.* 2005 Jan;19(1):47-55.

Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res.* 2003 Jun;59(1):57-60.

Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet.* 1990 Nov;19(5):390-9.

Yang H-H, Hsiao Y-P, Shih H-C. Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. *Int J Dermatol.* 2007 Aug;46(8):883-4.

Zabawski EJ, Cockerell CJ. Topical and intralesional cidofovir: a review of pharmacology and therapeutic effects. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Nov;39(5 Pt 1):741-5.



## Antifúngicos Sistêmicos

*Regina C. Schechtman, Alvaro Andrés Luque e David R. Azulay*

*Antifúngicos* são substâncias antibióticas ou quimioterápicas que agem direta ou indiretamente contra fungos e, portanto, são empregadas no tratamento das micoses.

O ergosterol é o principal lipídio constituinte da parede celular dos fungos. Para o desenvolvimento de um antifúngico eficaz, é fundamental entender a biossíntese do ergosterol. A produção do ergosterol ocorre mediante algumas etapas enzimáticas em que o esqualeno, por intermédio da enzima esqualeno epoxidase, converte-se em lanosterol e este, por meio da esterol-14- $\alpha$ -dimetilase, converte-se em ergosterol.

O objetivo do tratamento é curar o doente, interromper a cadeia epidemiológica – se houver –, diminuir ou evitar os efeitos colaterais e as recidivas.

O tratamento sistêmico das micoses superficiais deve ser sempre acompanhado de terapia tópica. Quando prolongado (onicomicoses), deve ser laboratorialmente monitorado a cada 6 a 8 semanas.

Quanto à gravidez, apenas a terbinafina e a anfotericina B são classe B, os demais são classe C e, portanto, devem ser contraindicados na gestação e, essencialmente, todos são secretados na lactação.

### ► Medicamentos antifúngicos

#### ■ Antibióticos

- polienos: produzidos pela fermentação de *Streptomyces* spp., são cerca de 50 substâncias
- tetraenos: nistatina, primaricina e variotina

- heptaenos: anfotericina B e griseofulvina
- equinocandinas: caspofungina, micafungina, anidulafungina.

## ■ Quimioterápicos

### ■ Derivados azólicos:

- imidazólicos: clotrimazol, econazol, miconazol, cetoconazol
- triazólicos: 1<sup>+</sup> geração: voriconazol, posaconazol, ravuconazol, isavuconazol, albaconazol

### ■ terbinafina (alilamina)

### ■ 5-fluorocitosina

■ outros: iodeto de potássio, derivados benzênicos (tiabendazol), derivados da quinoleína, tolnaftato, tolciclato, haloproquina, corantes, hipossulfito de sódio, sulfeto de selênio, hidroxipirodinas (ciclopiroxolamina), amorolfina, quelantes de ferro, inibidores da síntese de quitina.

## ▶ Azóis

### ■ Conceito

Ao longo dos anos 1960, início dos 1970, a descoberta dos derivados imidazólicos com atividade antifúngica foi um marco importante na terapêutica das micoses superficiais por sua eficácia e relativa baixa toxicidade. Além de sua atividade antimicrobiana, anti-helmíntica e antifúngica, os derivados imidazólicos também são dotados de atividade imunomoduladora.

Inicialmente, os azóis eram de uso exclusivamente tópico. Posteriormente surgiu o cetoconazol, também de uso sistêmico, útil para o tratamento eficaz de diversas micoses superficiais e também da paracoccidomicose, assim como de algumas micoses subcutâneas.

Cerca de 10 anos depois, foram introduzidos os derivados triazólicos (por conterem um terceiro átomo de nitrogênio) itraconazol e fluconazol, de menor toxicidade e muito maior eficácia com indicações, inclusive, no tratamento de grande número de micoses subcutâneas e sistêmicas. Nos últimos anos foram introduzidos o voriconazol, o posaconazol e o ravuconazol, os quais compõem a 2<sup>+</sup> geração dos triazólicos, apresentam efetividade comprovada também no tratamento da fusariose e da aspergilose sistêmica e maior efetividade e menor capacidade de interações medicamentosas. Os azóis são essencialmente fungistáticos, embora alguns possam ser fungicidas em altas concentrações.

Os derivados azólicos inibem a desmetilação do carbono 14 do esterol da parede celular do fungo e, em consequência, inibem a biossíntese normal do ergosterol e, ao modificar sua composição bioquímica, levam à perda dos constituintes celulares (proteínas, aminoácidos, nucleotídios, cátions monovalentes) aliada a falhas de absorção de nutrientes extracelulares importantes. Esta inibição bloqueia o sistema enzimático microssômico dependente do citocromo P450 do fungo. Por ser dependente da via CYP450, em especial das isoenzimas CYP2C9, 2C19 e

3A4, presentes também em células humanas, os derivados azólicos propiciam a ocorrência de inúmeras interações medicamentosas que podem se fazer presentes com o uso sistêmico dessa classe de medicamentos. Os fármacos desse grupo (cetoconazol, itraconazol e fluconazol) não podem ser coadministrados com cisaprida, terfenadina, astemizol e macrolídeos, pois podem desencadear arritmia cardíaca fatal (Quadro 82.1).

Os triazólicos podem causar hepatotoxicidade, mas apenas em cerca de 5 a 7% dos pacientes requerem interrupção do tratamento quer seja por hepatite, colestase ou insuficiência hepática. Estas reações são idiossincrásicas e, portanto, não ocorrem reações cruzadas com os demais triazólicos.

## ■ Cetoconazol

Este foi o primeiro antifúngico de amplo espectro utilizado por via oral. Embora mais bem absorvido em meio ácido, pode ser ingerido com alimentos, pois estes diminuem alguns efeitos colaterais; é metabolizado na sua totalidade pelo fígado e eliminado *in natura* pelo rim, na porcentagem de 2 a 4%. É uma substância em franco desuso.

Tem eficácia terapêutica em todas as micoses superficiais e em poucas micoses sistêmicas e subcutâneas, em especial na paracoccidiodomicose e na histoplasmose. Encontra-se disponível em creme, xampu e comprimidos. A dose diária para adultos com micoses superficiais é de 1 comprimido de 200 mg/dia, chegando a 600 mg/dia em algumas micoses sistêmicas, e, em crianças, a posologia recomendada é de 3 a 6 mg/kg/dia. Nas dermatofitoses, o tempo de tratamento guarda certo paralelismo com o da griseofulvina. Na pitiríase versicolor que constitui a sua principal indicação, é de 10 dias e, na candidíase cutânea, da mucosa e mucocutânea, de cerca de 10 a 20 dias; na forma granulomatosa, após a interrupção do tratamento, espera-se recidiva em curto período de tempo. Nas infecções fúngicas subcutâneas ou sistêmicas, as doses, em geral, são o dobro, pelo menos no início do tratamento, e requerem longos períodos de administração, conforme a doença.

São efeitos colaterais: gastralgia, vômitos, náuseas, efeito *antabuse*, erupções cutâneas, sonolência, anemia hemolítica. Ocorre hepatotoxicidade em 5% ou mais dos casos, inclusive raramente com alguns fatais. Com doses mais elevadas, o cetoconazol tem ação antiandrogênica com eventual diminuição de libido e ginecomastia pela ação antiandrogênica em nível de suprarrenal e testículo, por isso seu emprego esporádico no tratamento do câncer de próstata e hirsutismo. Está bem indicado no tratamento da dermatite seborreica extensa.

Por sua atuação no citocromo P450, vários medicamentos metabolizados no fígado sofrem interação com o cetoconazol. Antiácidos e bloqueadores histamínicos H<sub>2</sub> diminuem sua absorção, potencializam cumarínicos e a ciclosporina, e diminuem a absorção da rifampicina. Também pela inibição das enzimas do citocromo P450, pode inibir a síntese do tromboxano e dos esteroides suprarrenais como aldosterona, cortisol e testosterona (Quadro 82.1).

<b>Medicamento</b>	<b>Resultado</b>	<b>Azóis envolvidos</b>
Antiácidos, didanosida, anticolinérgicos, inibidores da bomba prótons, anti-histamínicos H <sub>2</sub>	↓ absorção dos azóis Omeprazol + V ↑ níveis de ambas	C, I, V
Astemizol, terfenadina, eritromicina e cisaprida	Arritmia, <i>torsade de pointes</i>	C, I, F, V
Benzodiazepínicos	↑ sedação	C, I, F, V
Ciclosporina, tacrolimo e sirolimo	↑ níveis – nefro e neurotoxicidade e hipertensão; sirolimo contraindicado com V	C, I, F, V
Contraceptivos orais	↓ níveis com eventual falha	C, I, F, V
Corticosteroides	↑ níveis dos corticosteroides	C
Cumarínicos	↑ nível	C, I, F, V
Digoxina	↑ níveis da digoxina	I, F, V
Di-hidropiridina, bloqueadores de canais de cálcio	Edema	I, V
Diuréticos tiazídicos	↑ níveis de F	F
Estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase)	Rabdomiólise e miopatia	I, V
Fenitoína	↓ níveis de C e I; F ↑ níveis de fenitoína	C, I, F, V
Fenobarbital, carbamazepina, revirapina, isoniazida	↓ níveis de I	I, V
Hipoglicemiantes orais	Hipoglicemia	C, I, F, V
Indinavir	↑ níveis do indinavir	C
Pimozida, buspirona, quinidina, vincristina	↑ níveis de todos os medicamentos	I, V
Rifamicinas	↓ níveis dos azóis (C ↓ absorção da rifamicina)	C, I, F, V
Sildenafil	↑ níveis da sildenafil	C, I, F, V
Teofilina, análogos de nucleosídeos	↑ níveis de ambos os medicamentos	F, V

Adaptado de Lesher J e Woody CM (2008). C = cetoconazol; I = itraconazol; F = fluconazol; V = voriconazol.

## ■ Itraconazol

Representa, assim como o fluconazol, um novo grupo de antifúngicos conhecidos como triazólicos (um terceiro átomo de nitrogênio) de eficácia em muito superior ao grupo imidazólico, substituindo-o na prática, à exceção do tratamento da pitíase versicolor. Apresenta também bem menos efeitos colaterais do que o cetoconazol, sobretudo em nível hepático, assim como menor potencial de interações medicamentosas que, no entanto, continua elevado.

A apresentação é na forma de cápsulas de 100 mg que são mais bem absorvidas após a refeição pelo aumento do pH gástrico, enquanto a solução oral (10 mg/mL) tem de ser ingerida de estômago vazio; existe também na apresentação intravenosa (não disponível no Brasil). A sua biodisponibilidade é bastante variável intra e interpacientes. É metabolizado pelo fígado e eliminado pela urina e pela bile.

É empregado no tratamento de dermatofitose da pele glabra por 15 dias; na candidíase vaginal, 2

cápsulas, 2 vezes/dia durante 1 dia; na pitiríase versicolor, 1 cápsula, 2 vezes/dia durante 5 a 7 dias. Nas onicomioses, têm sido empregadas 2 cápsulas, 2 vezes/dia durante 7 dias/mês, por alguns meses (pulsoterapia), assim como de uso diário, 1 cápsula, preferencialmente até a cura clínica e micológica, o que pode levar meses, dependendo da extensão do acometimento e da sensibilidade do fungo. A dose pediátrica é de 3 a 5 mg/kg.

Tem se mostrado também muito eficaz em doses de 200 a 400 mg/dia no tratamento das micoses sistêmicas e subcutâneas. É efetivo na profilaxia e no tratamento da aspergilose, assim como nas micoses endêmicas (p. ex., coccidioidomicose, blastomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, esporotricose, e cromomicose) e na maioria das candidíases. Apresenta efeito limitado contra zigomicetos.

Os principais efeitos colaterais são: gosto desagradável, erupções cutâneas diversas, prurido, alopecia, anorexia, náuseas, vômitos, tontura, cefaleia, febre, dor abdominal, hipopotassemia e, raramente, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e neuropatia periférica.

As principais interações medicamentosas são demonstradas no Quadro 82.1.

## ■ Fluconazol

É uma substância solúvel em água e, por ter dois grupos triazólicos, resiste à degradação metabólica, o que resulta na excreção urinária de altas concentrações da substância inalterada, precisando-se reajustar sua dosagem em nefropatas. A maior parte do fármaco (88%) encontra-se livre no sangue. Apresenta alta e rápida absorção por via oral, que não é influenciada por alimentos nem por pH gástrico. Tem meia-vida plasmática longa (30 h), atinge concentrações no estrato córneo até 50 vezes maiores do que as detectadas no plasma.

Efeitos colaterais são pouco frequentes e incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, reações cutâneas, inclusive acne e erupções bolhosas, cefaleia e insônia. Ao contrário do itraconazol, penetra no sistema nervoso central (SNC) e, portanto, tem indicação também no tratamento das meningites fúngicas. Na criptocócica, a dose é de 400 mg IV no 1<sup>o</sup> dia, seguidos de 200 a 400 mg/dia, e a duração dependerá da resposta clínica, em geral 6 a 8 semanas. Candidíase vaginal, 150 mg em dose única; na orofaringe, por 2 a 3 semanas. Pitiríase versicolor, 450 mg, em dose única. Na *tinea corporis* ou *cruris*, 150 mg/semana, por 2 a 3 semanas; na *tinea pedis* e *capitis*, de 4 a 6 semanas; nas onicomioses, de 4 a 6 meses ou mais. Está indicado profilaticamente em pacientes com imunossupressão. O uso rotineiro no tratamento das micoses superficiais não é aconselhado em função da possibilidade de desencadear resistência a longo prazo e tornar inócua o seu uso no caso de uma eventual meningite.

O fluconazol não tem atividade contra *Candida krusei*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. e zigomicetos e contra algumas cepas de *Candida glabrata*.

A apresentação se dá em forma de cápsulas de 50, 150, 200 mg e em solução para infusão, de 100 e 200 mL na concentração de 2 mg/mL. É pequena a possibilidade de produzir alterações

endócrinas porque tem 20 a 200 vezes menos capacidade de inibir os processos mediados pelo citocromo P450 de mamíferos. Pode ser empregado após os 6 meses de idade.

Interações medicamentosas importantes são: aumento do tempo de protrombina em 12% quando o fluconazol é usado concomitantemente com varfarina; também potencializa hipoglicemiantes orais, fenitoína, teofilina e, discretamente, ciclosporina. A rifampicina reduz a meia-vida do fluconazol em cerca de 20%. A rapamicina tem sinergia com o fluconazol, e a sertralina diminuiu a carga fúngica no cérebro de ratos com criptococose.

## ■ Voriconazol

É, atualmente, o principal representante da 2<sup>a</sup> geração dos triazólicos, e seu uso está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) na aspergilose invasiva (fungicida). É tratamento de escolha para pacientes com acometimento cerebral e ósseo, e pulmonar, quando houver falha terapêutica ou intolerância ao itraconazol. É efetivo para *Candida* spp. (fungistático), *Candida krusei*, e algumas mas não em todas *C. glabrata* resistentes ao fluconazol e nas infecções refratárias por *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum*, *Paecilomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporum* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. É inativo contra *Mucorales* e tem atividade variável contra *Scedosporium prolificans*. É empregado na profilaxia de pacientes com neutropenia ou imunodepressão grave.

A dose empregada em adultos é de cerca de 4 a 6 mg/kg/IV 2 vezes/dia; seguido de 200 a 300 mg/duas vezes/dia/VO; aprovado em crianças  $\geq 12$  anos; o *clearance* em crianças é maior que em adultos e sua biodisponibilidade é menor (65%); a dosagem de 7 mg/kg pode ser comparada com 4 mg/kg em um adulto.

Para atingir concentrações terapêuticas, uma dose de carga (6 mg/kg/IV ou 400 mg/VO em 2 doses) deve ser administrada, seguida por uma dose de manutenção (4 mg/kg/IV ou 200 mg/VO de 12/12 h).

Também é necessário reajustar sua dosagem em hepatopatas. Não é nefrotóxico e a insuficiência renal não tem impacto na farmacocinética, no entanto, a ciclodextrina presente na formulação IV aumenta sua solubilidade e pode se acumular em pacientes com insuficiência renal moderada; está contraindicado com índice de creatinina  $< 50$  mL/min.

Alguns efeitos colaterais importantes são descritos: distúrbios visuais (20% com visão turva e 30 a 40% com fotofobia), hepáticos (20%) e tegumentares em 7% (Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pseudoporfiria, lúpus discoide e queilite). Ocasionalmente, associa-se a alargamento do espaço QT no eletrocardiograma (ECG) e, raramente, a arritmias e/ou morte súbita.

Fototoxicidade significativa ocorre em 2% dos pacientes, caracterizada até mesmo por bolhas, com maior frequência com uso a longo prazo. Inclusive, já foram descritas, apesar do curto tempo (5 semanas), manifestações de fotoenvelhecimento. Com seu uso crônico e profilático em

pacientes submetidos a transplante de medula, vem sendo constatado, além de fotoenvelhecimento, o aparecimento de carcinomas espinocelulares agressivos, inclusive metastático, mesmo em crianças, assim como melanoma. O mecanismo fisiopatológico não é claro. É mandatório fazer fotoproteção.

Recentemente, foi relacionado o surgimento de cepas de *A. fumigatus* resistentes ao voriconazol e itraconazol, em decorrência da mutação *TR-L98H* do gene que codifica CYP51A, como também pelo seu uso prolongado.

Pode existir um risco maior de miopatia esteróideia ao ser associado a metilprednisolona quando a dose for superior a 20 mg/dia. O uso concomitante de medicamentos como rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de longa duração, cisaprida, rifabutina, terfenadina e astemizol é contraindicado. O uso concomitante de voriconazol aumenta as concentrações plasmáticas de ciclosporina, tacrolimo, varfarina, estatinas, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio e sulfonilureias. Inibidores da transcriptase reversa de nucleotídeos e omeprazol podem inibir o metabolismo do voriconazol e, conseqüentemente, aumentar os níveis séricos.

## ■ Posaconazol

É muito similar ao fluconazol; tem o maior espectro dos azóis, incluindo *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucorales*, *Fusarium*, *Scedosporium apiospermum* e é o único eficaz no tratamento da zigomicose. A dose empregada nas infecções fúngicas é de cerca de 200 mg/dia VO, 3 a 4 vezes/dia, dependendo da gravidade; é mais bem absorvido com alimentos gordurosos ou refrigerantes carbonatados ácidos. Anti-histamínicos e inibidores da bomba de prótons não devem ser utilizados concomitantemente. A apresentação se dá na forma de suspensão oral (40 mg/mL); a meia-vida é de 25 a 35 h, e é excretado principalmente pelas fezes e em menor proporção pela urina.

O seu uso está indicado na profilaxia de infecções fúngicas em pacientes granulopênicos ou com imunodeficiência em pacientes a partir de 13 anos. Em situações em que não haja risco à vida pode ser ministrado 2 vezes/dia. A duração do tratamento varia com a resposta do paciente.

A dosagem é 800 mg/dia, podendo ser incrementada até 1.600 mg ou fracionada (200 mg de 6/6 h ou 400 mg 12/12 h). Uma dosagem diária total de 800 mg dividida em 200 mg 6/6 h resulta em maior concentração sérica; apresenta variação significativa entre os pacientes. Preconiza-se o monitoramento do fármaco que leva de 7 a 10 dias para adquirir a dose adequada; deve-se suspender, sempre que possível, a coadministração de medicamentos que aumentem sua absorção (p. ex., rifampicina, carbamazepina e fenitoína).

## ■ Ravuconazol

Apresenta meia-vida plasmática longa (100 h) e tem eficácia similar à do fluconazol, pois, como os demais triazólicos de 2<sup>+</sup> visita de *follow-up*) no tratamento de pacientes imunocomprometidos com esofagite, principalmente por *Candida albicans*.

## ▪ **Isavuconazol**

Tem amplo espectro contra fungos oportunistas patógenos do tipo *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Coccidioides* spp. e leveduras raras. No entanto, o isavuconazol tem atividade limitada contra *Mucorales* e atividade ruim contra *Fusarium* spp. e *Scedosporium prolificans*.

Em contrapartida às formulações intravenosas do itraconazol e voriconazol, o isavuconazol não precisa da adição de ciclodextrina para facilitar a sua solubilidade; pode ser administrado oralmente em cápsulas de gelatina na dosagem de 200 mg 8/8 h IV (ou oral) nos primeiros 2 dias e 200 mg/dia IV e oral posteriormente.

O ajuste da dose provavelmente será necessário em pacientes com insuficiência hepática.

## ▪ **Albaconazol**

É um novo triazol, que apresenta potente atividade *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus* var. *gattii*. Também é ativo *in vitro* contra *Scedosporium prolificans* e *Scedosporium apiospermum*, bem como contra *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. É de formulação oral e, como os outros triazóis, parece ser metabolizado no fígado e eliminado nas fezes.

## ▶ **Alilaminas**

### ▪ **Terbinafina**

É uma alilamina que atua inibindo a enzima esqualenoepoxidase na membrana citoplasmática do fungo, levando a deficiência do ergosterol e acúmulo intracelular do esqualeno.

É fungicida contra dermatófitos, e contra leveduras é fungicida ou fungistática, dependendo da espécie. É bem mais eficaz do que o itraconazol no tratamento das dermatofitoses.

A disponibilidade do medicamento não é modificada pela alimentação, e o pico de concentração no plasma ocorre em 2 h, ligando-se fortemente a proteínas plasmáticas (99%). A meia-vida de eliminação é de 17 h. O metabolismo é hepático, e os metabólitos formados que não têm ação são eliminados na urina; portanto, pacientes com insuficiência renal ou hepática devem ter sua dosagem diminuída.

É metabolizada por algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, em especial a CYP2D6, o que explica seu baixo potencial de interações medicamentosas. É capaz de elevar os níveis séricos de betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção da serotonina e antiarrítmicos da classe IC e tipo B; diminui a eficácia da codeína e eleva em 15% o *clearance* da ciclosporina e reduz o da cafeína em 19%. Administrada em conjunto com a tioridazina pode provocar alargamento do espaço Q-T e arritmias. O seu metabolismo pode ser acelerado pela rifampicina, e retardado pela cimetidina.

Os efeitos colaterais mais frequentes são gastrintestinais, cutâneos e alteração de paladar, em



especial, irritação local com o uso do creme; têm sido relatados casos de granulocitopenia grave. A apresentação em creme ou loção tem ação na pitiríase versicolor, ao contrário dos comprimidos. A dose/dia em crianças acima de 12 kg é de 62,5 mg, de 20 a 40 kg é de 125 mg, e naquelas acima de 40 kg e em adultos é de 250 mg; na *tinea pedis*, 4 a 6 semanas; na onicomicose, de 3 a 6 meses ou mais.

As unhas mantêm as concentrações fungicidas semanas após a retirada, por isso podem ser utilizadas doses intermitentes, 500 mg/dia durante 1 semana por mês. A administração de 250 mg/dia durante 1 mês com intervalo de 1 mês e administração de 1 novo mês pode ter cura micológica semelhante ao regime padrão, com menor custo e sem comprometer a eficácia do medicamento.

A apresentação é na forma de comprimidos de 125 mg, 250 mg, creme, gel, *spray* e solução a 1%.

## ▶ Polienos

### ▪ Anfotericina B

É um antibiótico poliênico assim como a nistatina, obtido a partir do *Streptomyces nodosus*. Os polienos são caracterizados por um anel macrolídeo de átomos de carbono com um duplo enlace; ligam-se irreversivelmente ao ergosterol, resultando em alterações na permeabilidade ao criar porosidades na membrana celular com a consequente perda de componentes intracelulares e posterior morte do fungo. A nistatina é de ação exclusivamente tópica.

É fungistática ou fungicida, dependendo da concentração e da sensibilidade do fungo. Tem ação na criptococose, na coccidioidomicose, na paracoccidioidomicose, na esporotricose, na candidíase, na leishmaniose e, mais recentemente, no tratamento da fusariose e da aspergilose, muitas vezes associada a outros antifúngicos, sobretudo da classe das equinocandinas.

A apresentação é em ampolas de 50 mg (Fungizon®), dose que deve ser dissolvida em 10 mL de água esterilizada e adicionada a uma solução de glicose a 5% (500 mL), para uso intravenoso durante 4 a 6 h. Não há necessidade de fotoproteção do preparado, que não pode ser diluído em soro fisiológico, pois precipita. A dose inicial deve ser de 0,25 mg/kg/dia, para ser aumentada em 0,25 mg/kg/dia, diariamente, até o máximo de 1 mg/kg/dia. A dose diária não deve ultrapassar 50 mg/dia, pois diminui os efeitos colaterais e pode ser feita, em função da longa meia-vida, em dias alternados. O fármaco não penetra bem no SNC, embora possa ser feita infusão intratecal, nos casos de meningite, 2 a 3 vezes/semana. Embora não seja absorvida por via oral, pode ser empregada no tratamento da candidíase oral.

Os efeitos colaterais são flebite, calafrios, hipertermia, náuseas, vômitos, cefaleia, anorexia, diarreia, hipotensão ortostática, hipertensão, erupções cutâneas, diminuição da função renal e hepatite, anemia e trombocitopenia (mas não comumente com leucopenia). Também pode provocar

hipopotassemia que leva a alterações da repolarização ventricular (diminuição da onda T e aumento da onda U). Tiazídicos, assim como diuréticos de alça e corticoides sistêmicos, potencializam o risco de desencadear hipopotassemia. Medicamentos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, cisplatina, vancomicina, fluocitosina etc.) agravam o potencial nefrotóxico da anfotericina. O uso concomitante de antipsicóticos pode prolongar o espaço Q-T e causar arritmias, assim como elevar o nível de digoxina.

Alguns desses efeitos colaterais podem ser evitados com o uso prévio de ácido acetilsalicílico, paracetamol, difenidramina, meperidina e/ou hidrocortisona IV. O paciente, antes de iniciar a terapia, deve fazer ECG, hemograma completo e bioquímica. A anfotericina B está formalmente contraindicada em nefropatas, cardiopatas, hepatopatas e pacientes acima de 60 anos.

Três formulações lipídicas de anfotericina estão disponíveis: L-AMB (ou AmBisome®), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC ou Abelcet®) e ABCD (ou Amphotec®). A FDA aprovou L-AMB para uso em crianças  $\geq 1$  mês de idade, ABLC para crianças  $\geq 16$  meses de idade, e ABCD para crianças e adultos.

A anfotericina B lipossomal (AmBisome®) é a mais eficiente das três apresentações lipídicas existentes em que a substância encontra-se sob a forma de um preparado lipossomal unilamelar. Tem como vantagem, com relação à anfotericina B deoxicolato (é um sal biliar empregado para torná-la solúvel), alcançar concentrações muito mais elevadas e mantidas no sangue (livre no plasma é menor) e, portanto, maior eficácia; está associada também a menores toxicidades renal e hepática que seriam explicadas pela menor quantidade de substância excretada sem ter sido previamente metabolizada. Tornou-se a opção terapêutica no tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica. O seu uso de maneira mais ampla é limitado pelo alto custo. A dose empregada fica, em geral, em torno de 3 a 5 mg/kg/dia.

Os lipossomas presentes na formulação AmBisome®, ao desviarem a sinalização de TLR2 para TLR4, ativam os neutrófilos para um estado antifúngico enquanto diminuem os efeitos pró-inflamatórios da anfotericina B deoxicolato.

As crianças, em especial os neonatos, toleram melhor que os adultos a AMB convencional (deoxicolato). Formulações lipídicas de anfotericina B são as preferidas em crianças maiores, sendo provável a necessidade de um período prolongado de tratamento. A combinação de derivados de anfotericina B com quelantes de ferro (deferasirox) apresentou maior taxa de mortalidade em pacientes com mucormicose.

Reações anafiláticas com a anfotericina B lipossomal têm sido descritas e relacionadas com a perfusão, podendo estar relacionadas com a síntese de prostaglandina E<sub>2</sub>.

## ► **Equinocandinas**

As equinocandinas são uma nova classe de antimicóticos com potente ação fungicida contra

*Candida* spp. (primeira linha), e fungistática contra *Aspergillus* spp. (segunda linha); não são ativas contra *C. neoformans* ou leveduras não *Aspergillus*. São cinco os sais atualmente existentes. Apresentam excelente tolerância e baixa incidência de efeitos secundários; podem ser empregadas em pacientes com instabilidade hemodinâmica.

Inibem competitivamente a síntese de 1,3- $\beta$ -glucanos, um componente essencial da parede celular dos fungos (não presente nos mamíferos), por isso são pouco tóxicas; não são metabolizadas pelo sistema enzimático CYP450 e, portanto, apresentam pequena probabilidade de interações metabólicas. Exceção ao uso concomitante de ciclosporina por agressão hepática e por esta incrementar sua concentração em 35%.

As equinocandinas estão disponíveis apenas para uso parenteral.

## ■ Caspofungina

É um produto da fermentação do fungo *Glarea lozoyensis*, de uso intravenoso exclusivo e de metabolismo hepático. É aprovada pela FDA para adultos e utilizada em dose inicial de 70 mg/dia e posteriormente 50 mg/dia e em crianças > 3 meses de idade na dosagem de 50 mg/m<sup>2</sup>/dia. Não deve ser usada em solução com dextrose; penetra pouco no SNC. A sua meia-vida é de 9 a 10 h. Está aprovada para uso em candidíase esofágica, candidemia, infecção por *Aspergillus* spp. e terapia empírica de pacientes neutropênicos com febre refratária. Tem como efeitos colaterais: febre (10 a 35%), calafrios, cefaleia, flebite, dor abdominal, náuseas, vômitos, *rash* (15 a 20%) e *flushing* por liberação de histamina, alterações laboratoriais nos eletrólitos, transaminases, proteinúria, hematúria e elevação da CPK. Apenas a dose de manutenção deve ser ajustada para 35 mg/dia na insuficiência hepática moderada, o que não é necessário na insuficiência renal, mas é contraindicada em pacientes com doença hepática grave.

A taxa de resposta por espécies varia desde 71% na *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis*, até 76% para a *C. albicans* e 78% *C. glabrata*. A eficácia contra candidíase no SNC ainda não foi demonstrada.

A ciclosporina pode aumentar a biodisponibilidade da caspofungina. A caspofungina reduz as concentrações do tacrolimo e mostrou interação com rifampicina, efavirenz, fenitoína, dexametasona e carbamazepina.

## ■ Micafungina

Produto da fermentação do fungo *Coleophoma empetri*, está indicada no tratamento da candidíase esofágica e na profilaxia de pacientes transplantados do sistema hematopoiético, e é empregada nas doses de 150 mg e 50 mg/dia, respectivamente; ou 100 mg/dia em > 40 kg ou 2 mg/kg/dia em < 40 kg; em pacientes com resposta inadequada (p. ex., sem melhora clínica ou com culturas positivas), a dosagem pode ser incrementada a 200 mg/dia ou 4 mg/kg/dia, respectivamente. Deve ser administrada em infusão intravenosa por 1 h, com meia-vida aproximada de 12 h em adultos. Causa menos efeitos colaterais que a caspofungina; pode

provocar em adultos: cefaleia (7%), artralgias (7%), hipofosfatemia (4%), insônia (4%), *rash* (4%), náuseas, vômitos e aumento das enzimas hepáticas.

É um substrato débil do citocromo P3A4 e incrementa os valores do sirolimo (21%), nifedipino (18%) e itraconazol (22%), mas não modifica de modo significativo os da ciclosporina e do tacrolimo.

Na candidíase esofágica a dosagem recomendada em pacientes  $\geq 16$  anos de idade é 150 mg/dia com peso  $> 40$  kg e 3 mg/kg/dia com peso  $\leq 40$  kg. A duração do tratamento para candidíase invasiva deve ser maior que 2 semanas e deve ser prolongada por 1 semana após a resolução dos sintomas clínicos e até duas hemoculturas sequenciais negativas. Para a profilaxia da candidíase, recomenda-se a administração de até 1 semana após a resolução da neutropenia. Os ajustes da dose não são necessários em pacientes com disfunção renal ou insuficiência hepática leve a moderada. A dose de 10 mg/kg/dia promove níveis adequados que possibilitam a penetração no SNC, podendo ser a dose ótima para prematuros e recém-nascidos.

Caspofungina e micafungina podem induzir reação anafilática na infusão em cerca de 1 a 2% dos pacientes. A reação anafilática relacionada com a infusão de caspofungina pode ser mediada pela liberação de histamina.

## ■ Anidulafungina

Tem meia-vida mais longa (18 h) e atividade similar às demais equinocandinas; encontra-se em avaliação pré-marketing na Austrália. Também é de uso exclusivamente intravenoso com dose de ataque de 200 mg/dia seguida de 100 mg/dia; o tratamento deve ser mantido por 2 semanas após a última cultura positiva. A candidíase esofágica requer dose de 50 mg/dia.

Ao contrário das outras duas equinocandinas, seu metabolismo não é hepático e apresenta mínimas interações medicamentosas, podendo constituir uma vantagem em pacientes com disfunção hepática ou transplantados. Tem meia-vida longa de aproximadamente 26 h para adultos e 20 h para crianças. A eliminação do produto ocorre via excreção biliar e pelas fezes. Como é degradado no sangue, não é necessário o ajuste da dose em hepatopatas ou nefropatas. As concentrações tissulares depois de várias doses são maiores nos pulmões, no fígado, no baço e nos rins.

Para pacientes de 2 a 17 anos com neutropenia, a dose inicial é de 1,5 a 3 mg/kg, com dose de manutenção de 0,75 a 1,5 mg/kg/dia; um paciente adulto recebe 100 mg/dia.

No tratamento de pacientes graves, é recomendável utilizar associação com voriconazol e caspofungina. O tratamento combinado pode estar indicado para pacientes com doença disseminada e/ou com alteração do SNC.

## ■ Aminocandina

É um produto semissintético da fermentação do *Aspergillus sydowi*, estruturalmente similar às

equinocandinas, com a vantagem de meia-vida 3 a 4 vezes mais longa do que as demais. É um lipopeptídeo não metabolizado no fígado e não é substrato das enzimas do citocromo P450. Tem alta afinidade por proteínas (> 99%). Apresenta boa atividade contra *Aspergillus* spp. e *Candida* spp., incluindo espécies resistentes aos azóis, a outras equinocandinas e a anfotericina B. É inativa contra *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp. e os *Mucorales*. Tem sido administrada de 1 a 2 vezes/semana tanto para profilaxia como para o tratamento, reduzindo a carga fúngica e melhorando a sobrevida das infecções por *Candida albicans*.

## ▶ Outros antifúngicos

### ■ Griseofulvina

É um antibiótico fungistático, produto metabólico do *Penicillium griseofulvum*, de ação exclusiva contra dermatófito que age interferindo com a síntese de DNA, interrompendo a mitose na fase de metáfase, afetando a estrutura e as funções dos microtúbulos. É mais bem absorvida como microcristais (não disponível no Brasil) e na presença de gordura, recomendando-se, pois, sua ingestão após refeições gordurosas. É metabolizada no fígado e eliminada pelos rins, chegando à superfície cutânea, possivelmente, pela sudorese.

A dose para adultos é de 1 a 2 comprimidos de 500 mg/dia, enquanto na criança a dose fica entre 15 e 20 mg/kg/dia, devendo ser usada conforme orientação. O tratamento da *tinea corporis* extensa dura cerca de 20 dias; da *tinea capitis*, 4 a 6 semanas. É bem menos efetiva que os derivados imidazólicos, sobretudo os triazólicos, no entanto continua como 1<sup>+</sup> escolha no tratamento da *tinea capitis*. Há numerosos casos de resistência, sobretudo quando for por *Trichophyton rubrum*, portanto não é uma boa indicação no tratamento da *tinea pedis* e *ungueum*.

Barbitúricos diminuem os níveis plasmáticos da griseofulvina; esta diminui o efeito de anticoagulantes orais (cumarínicos) e, talvez, de anticoncepcionais. Os efeitos colaterais mais frequentes são: epigastralgia, cefaleia, fototoxicidade, urticária, erupções cutâneas, efeito *antabuse*, hepatotoxicidade, desencadeamento ou exacerbação de síndrome lúpus-símile e porfiria aguda intermitente, alterações neurológicas diversas, hepatotoxicidade e leucopenia.

### ■ 5-fluorocitosina

É um quimioterápico de apresentação oral ou venosa, análogo à pirimidina, de ação em certas micoses: candidíase, criptococose (como terapia coadjuvante com anfotericina B), cromoblastomicose, aspergilose e esporotricose. É aprovada apenas para adultos e empregada na dose de 25 a 150 mg/kg/dia VO, de 6/6 h. Age por intermédio da sua conversão em 5-fluorouracila pela citosina deaminase. A resistência à substância ocorre rapidamente quando utilizada isoladamente, por isso mesmo é recomendado associá-la à anfotericina B. Sua principal indicação é no tratamento da meningite criptocócica. Efeitos colaterais são infrequentes (gastrointestinais) e, raramente, pode ocorrer hepatotoxicidade, citopenias e diversas alterações

neuroológicas.

## ▪ Clofazimina

Utilizada no tratamento da hanseníase, tem ação na doença de Jorge Lobo na dose de 200 a 300 mg/dia VO, durante meses.

## ▪ Iodeto de potássio

O iodeto de potássio (KI) é eficaz, barato e tem indicação no tratamento da esporotricose e da entomofetoromicose ou zigomicose subcutânea causada pelo *Basidiobolus ranarum*, nocardiose linfocutânea causada por *Nocardia brasiliensis* e fitiose humana causada por *Pythium insidiosum*. Nestas indicações, em geral, é como 2<sup>+</sup> opção.

É rapidamente absorvido pelo trato intestinal e se distribui rapidamente no espaço extracelular com maior concentração na tireoide, nas glândulas salivares e mamárias, na mucosa gástrica, no plexo coroide e na placenta. Cerca de 90% da dose são excretados na urina; o restante, pelo suor, pela lactação e pelas fezes.

Embora não esclarecido completamente o mecanismo de ação, atua por meio da inibição da imunidade celular, da inibição da quimiotaxia de neutrófilos e da supressão de intermediários de oxigênio produzidos por neutrófilos; desconhecem-se propriedades fungistáticas ou fungicidas do KI.

É usado na dose de 2 a 4 g/dia. A solução saturada de KI é uma boa forma de administração, devendo-se iniciar com 5 gotas em cada refeição (3 vezes/dia) e aumentar gradativamente, conforme a tolerância do indivíduo, até alcançar a dose ideal de 20 a 30 gotas em cada refeição. Para tornar a solução saturada, é necessário adicionar 142,85 g de KI para cada 100 mL de água; logo, 1 mL, aproximadamente 20 gotas, contém 1,4 g de KI. O tempo de tratamento é de 6 a 10 semanas, e a manutenção é de 1 a 2 meses após a cura clínica. Em crianças, 1 a 10 gotas, 3 vezes/dia, por 2 a 3 meses. Deve ser administrado com água, sucos ou leite para diminuir a irritação gástrica. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio e de inibidores da ECA pode levar a hiperpotassemia e eventual toxicidade.

Outras indicações incluem dermatoses neutrofílicas (síndrome de Sweet, doença de Behçet e pioderma gangrenoso), paniculites (eritema nodoso, vasculite nodular e paniculite migratória nodular superficial), eritema multiforme e granulomatose de Wegener.

Os efeitos colaterais são: gosto metálico, coriza e expectoração, urticária, petéquias, erupções bolhosa (inclusive agrava a dermatite herpetiforme) e acneiforme, iododerma, pruridermia, foliculite, vasculite, eritema nodoso, aumento das glândulas salivares ou lacrimais, efeito Wolff-Chaikoff (indução de hipotireoidismo) e fenômeno de Jod-Basedow (indução de hipertireoidismo). Está contraindicado na gestação por risco de hipotireoidismo congênito – Capítulo 18, item *Iododerma/bromoderma (halogenodermas)*.

## ▪ Sulfas

A associação de sulfametoxazol com trimetoprima, em especial, tem ação muito expressiva na paracoccidiodomicose. A dose de ataque é de 2.400 mg/480 mg/dia em três tomadas diárias por 2 meses VO; segue-se utilizando-se na dose de 1.600 mg/320 mg, em duas tomadas diárias até a cura da doença. O seu uso intravenoso é indicado na neuroparacoccidiodomicose ou nas formas graves.

## ▶ Novos antifúngicos

Têm sido feitos esforços para o desenvolvimento de novos agentes para melhorar os tratamentos das infecções fúngicas invasivas.

## ▪ Quelantes de ferro

A justificativa para a utilização dos quelantes de ferro (deferasirox e deferiprona) como adjuvantes da terapia antifúngica baseia-se no fato de que o ferro é um nutriente essencial para os fungos. Eles têm sido investigados para o tratamento da aspergilose invasiva e mucormicose. O deferasirox é o composto mais estudado. O efeito adverso mais frequentemente atribuído foi o prurido; não está associado a alterações na função hepática ou renal, hemograma ou níveis de imunossuppressores em transplantados. Mais recentemente, os resultados do estudo DEFEAT para mucormicose (deferasirox combinado com anfotericina B lipossomal) foram decepcionantes, tendo maior taxa de mortalidade em 30 e 90 dias, embora fosse relativamente mais bem tolerado e seguro.

## ▪ Inibidores da síntese de quitina

A quitina é um polissacarídeo importante na parede celular fúngica, que é importante na determinação da forma da célula, embora a concentração de quitina na parede celular seja de apenas cerca de 1%. A quitina é um polímero praticamente insolúvel de unidades ligadas de  $\beta$ -(1,4)-N-acetilglucosamina. É bem separada do glucano na parede celular, embora seja covalentemente ligado a ela, de modo a reforçar a parede celular. A quitina é essencial para os fungos e é ausente no organismo humano. Portanto, a síntese de quitina é um alvo atrativo de pesquisa.

A *nicomicina* age por inibição competitiva de quitina-sintase. A enzima fúngica que forma quitina é ativa para os fungos dimórficos altamente quitinosos, por exemplo, *C. immitis*, *B. dermatitidis* e *H. capsulatum*. Ela tem pouca ou nenhuma atividade contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, leveduras e *Cryptococcus neoformans* e é praticamente inativa contra *Aspergillus fumigatus*; sua combinação com azóis, quer com o fluconazol ou o itraconazol, mostra a atividade sinérgica *in vitro* contra cepas de *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus* e atividade *in vivo* contra *Histoplasma capsulatum*. Interações sinérgicas também

foram demonstradas com equinocandinas (caspofungina) contra *Aspergillus fumigatus* e *Coccidioides* spp.

## ■ Antifúngicos e imunomoduladores

Benefícios têm sido relatados na associação de antifúngicos com imunomoduladores. O antígeno da proteína de choque térmico 90 (HPS90), presente na superfície das leveduras e algumas células tumorais, tem sido o alvo de alguns estudos. Mycograb® (NeuTec Pharma, Antwerp, Bélgica) é um anticorpo monoclonal humano recombinante contra HPS90 e demonstra sinergia com anfotericina B no tratamento da candidíase.

## ► Bibliografia

- Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound *versus* unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome®) and amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 2002;46(3):834-40.
- Boswell GW, Bekersky I, Buell D, Hiles R, Walsh TJ. Toxicological profile and pharmacokinetics of a unilamellar liposomal vesicle formulation of amphotericin B in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Feb;42(2):263-8.
- Boucher HW, Groll AH, Chiou C, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020.
- Butts A, Krysan DJ. Antifungal drug discovery: something old and something new. *PLoS Pathog*. 2012 Sep;8(9):e1002870.
- Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal agents; new drugs, old drugs. *MJA*. 2007 Oct;187(7):404-9.
- Cohen PR, Holder WR, Rapini PR. Concurrent Sweet's syndrome and erythema nodosum: a report, world literature review and mechanism of pathogenesis. *J Rheumatol*. 1992 May;19(5):814-20.
- Cowen EW, Nguyen JC, Miller D *et al*. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):31-7.
- Cucé LC, Wroclawski EL, Sampaio SAP. Treatment of paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, lobomycosis and mycetoma with ketoconazole. *Int J Dermatol*. 1980 Sep;19(7):405-8.
- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1142-51.
- Dolan CK, Hall MA, Blazes DL, Norwood CW. Pseudoporphyria as a result of voriconazole use: a case report. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):768-71.
- Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):2806-13.
- Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J *et al*. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):435-54.
- Girmenia C, Iori AP. Safety and interactions of new antifungals in stem cell transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Sep;11(5):803-18.
- Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses*. 2012 Nov;55(6):541-51.



- Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Aug;41(2 Pt 1):237-49.
- Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, Hope WW. Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2012 Feb;34(1):72-6.
- Jain S, Sehgal VN. Onychomycosis: treatment perspective. *Int J Dermatol*. 2000 Jan;39(1):10-4.
- Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS *et al*. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorg Med Chem*. 2012 Oct 1;20(19):5678-98.
- Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):684-7.
- Labro MT. Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part II: antiparasitic and antifungal agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Mar;10(3):341-57.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Takahashi de Melo N. Drogas antifúngicas, terapêutica das micoses, provas de sensibilidade *in vitro*, dosagem sanguínea. In: *Tratado de Micologia Médica Lacaz*. 9 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
- Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs*. 2011 Dec 24;71(18):2405-19.
- Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol*. 1998 May;38(5 Pt 3):S42-7.
- Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Jun;8(6):759-65.
- Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):300-4.
- Paiva JA, Pereira JM. New antifungal antibiotics. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Apr;26(2):168-74.
- Pincelli TPH, Brandt HRC, Motta AL, Maciel FVR, Criado PR. Fusariose em paciente imunocomprometido: sucesso terapêutico com voriconazol. *An Bras Dermatol*. 2008 Jul-Ago;83(4):331-4.
- Racette AJ, Roenigk HH Jr, Hansen R, Mendelson D, Park A. Photoaging and phototoxicity from long-term voriconazole treatment in a 15-year-old girl. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5 Suppl 1):S81-5.
- Scott LJ. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections. *Drugs*. 2012 Nov 12;72(16):2141-65.
- Shahid J, Ihsan Z, Khan S. Oral fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor. *J Dermatol Treat*. 2000 Jun;11(2):101-3.
- Steinbach W. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Jun;52(3):895-915.
- Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century: uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Oct;43(4):691-7.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA *et al*. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):710-8.
- Testoni D, Smith PB, Benjamin DK Jr. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. *Clin Perinatol*. 2012 Mar;39(1):83-98.
- Vasquez JA, Sobel JD. Anidulafungin; a novel echinocandin. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):215-22.
- Vickers AE, Sinclair JR, Zollinger M *et al*. Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine

suggest a limited potencial for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):1029-38.

Zhang AY, Camp WL, Elewski BE. Advances in topical and systemic antifungals. *Dermatol Clin.* 2007 Apr;25(2):165-83.

## Corticosteroides

*Maria Victória Quaresma, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

Com a introdução da corticoterapia em 1949 no tratamento de doenças inflamatórias, houve uma verdadeira revolução na medicina. Além da função fisiológica de substituição, os corticosteroides têm, cada vez mais, ampla indicação em medicina geral, sobretudo em doenças potencialmente fatais, graças aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. São denominados também glicocorticoides (GC), por sua ação no metabolismo glicídico.

### ▶ Aspectos fisiológicos e farmacológicos

Os corticoides são formados a partir de colesterol no córtex suprarrenal e têm sua produção regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise anterior em resposta à liberação, pelo hipotálamo, do neuropeptídeo denominado fator liberador de corticotrofina (CRH), e influenciada pelo ritmo circadiano, pelo estresse e por *feedback* negativo sobre os seus receptores no hipotálamo e na hipófise. A produção diária de cortisol é de 20 a 30 mg e tem pico matinal às 8 h; em situações de estresse, pode chegar a 300 mg/dia.

Normalmente apenas 5 a 10% do cortisol circulam livremente, sendo o restante inativo por estar essencialmente (cerca de 80%) conjugado com a transcortina (globulina carreadora de cortisol) e 10% ligado à albumina. Os GC ligados à transcortina e à albumina não são biologicamente ativos, sendo, portanto, a fração livre responsável pelos efeitos fisiológicos. Indivíduos com hipoalbuminemia devem receber doses mais baixas de GC. A afinidade da transcortina pelos análogos sintéticos do cortisol é menor que a afinidade pelo cortisol.

O metabolismo dos GC é hepático e sua eliminação na forma inativa ocorre por via renal. A

prednisona é convertida no fígado em prednisolona e, portanto, não deve ser prescrita para hepatopatas. Tanto o cortisol quanto os seus análogos sintéticos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal.

## ► Mecanismo de ação

O mecanismo fundamental de atuação é a transcrição gênica. O GC livre, por ser lipofílico, atravessa por difusão passiva a membrana celular da célula-alvo e no citoplasma liga-se a receptores proteicos específicos presentes em praticamente todos os tecidos. O complexo GC-receptor sofre transformação estrutural e se torna capaz de penetrar no núcleo celular, no qual se liga a regiões promotoras de certos genes, denominadas *elementos responsivos aos GC*, induzindo a síntese não somente de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1 e IκB, mas também de proteínas que atuam no metabolismo sistêmico (p. ex., proteínas que promovem gliconeogênese), processo chamado de transativação. Os GC também atuam por meio do mecanismo genômico chamado de transrepressão, em que monômeros de moléculas de GC e receptores de GC interagem com fatores de transcrição como a proteína ativadora 1 (AP-1) e o fator nuclear κB (NF-κB) por interação proteína-proteína e promovem efeito inibitório de suas funções. Por essa via, por exemplo, a síntese de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-6, IL-2 e prostaglandinas é reduzida.

Nos últimos anos, os estudos têm demonstrado que a maior parte dos efeitos clínicos procurados ao se usarem os GC, ou seja, o efeito anti-inflamatório e imunossupressor, é resultante do mecanismo de transrepressão, enquanto grande parte dos efeitos adversos está relacionada com os mecanismos de transativação.

Além desse aspecto molecular intracelular, sabe-se que: a resposta de proteção celular é inespecífica quanto a qualquer tipo de agressão; o grau de supressão da inflamação está relacionado diretamente com a concentração do corticosteroide no local da inflamação; a permeabilidade do endotélio capilar, que é extraordinariamente aumentada na inflamação, passa a ser bloqueada pelo corticosteroide; o sequestro de água intracelular e, conseqüentemente, o edema e a ruptura da membrana celular passam a ser inibidos pelo corticosteroide; ocorre estabilização da membrana dos lisossomos, impedindo a ruptura, o que evitaria um derrame de enzimas proteolíticas com a conseqüente destruição das células e, também, das fibras do tecido colágeno, o que perpetuaria e aumentaria o processo inflamatório.

O principal mecanismo anti-inflamatório dos corticoides parece ser decorrente do bloqueio do metabolismo do ácido araquidônico e, sobretudo, da ação sobre citocinas (TNF-α, várias interleucinas e moléculas de adesão), neutrófilos e monócitos no local da inflamação. Os corticoides produzem leucocitose neutrofílica, com eosinopenia, linfocitopenia e monocitopenia; têm ação bem mais pronunciada sobre o sistema monócito-macrófago (redução da ação bactericida) do que sobre os neutrófilos; *in vitro*, inibem a resposta macrofágica aos fatores

quimiotáticos e também reduzem a produção pirogênica leucocitária, o que, provavelmente, justifica o seu efeito antifebril; reduzem o número de linfócitos periféricos, especialmente as células T; inibem a síntese linfocitária de uma variedade de citocinas; modulam direta e indiretamente a função das células B; inibem a resposta proliferativa dos monócitos ao fator de estimulação das colônias e sua diferenciação em macrófagos, também inibindo suas funções fagocíticas e citotóxicas; inibem a ação da histamina, a síntese de prostaglandinas e a ação dos ativadores do plasminogênio. Esses efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores são transitórios e estão relacionados com a dose e com a potência dos corticoides, que, como sabemos, está subordinada à sua composição química.

## ▶ Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos

Os GC podem ser classificados de acordo com sua meia-vida, potência e duração de ação. A caracterização de duração de ação, como curta, intermediária e longa, tem como base a duração da supressão do ACTH após dose única, com atividade anti-inflamatória equivalente a 50 mg de prednisona:

- ação curta: cortisona, hidrocortisona; supressão do ACTH por 8 a 12 h
- ação intermediária: prednisona, prednisolona, metilprednisolona e triancinolona; supressão do ACTH por 12 a 36 h
- ação longa: dexametasona e betametasona; supressão do ACTH por 36 a 72 h.

A potência dos GC é avaliada por sua afinidade aos receptores citoplasmáticos e com a duração de sua ação. O Quadro 83.1, transcrito em vários trabalhos, apresenta uma noção bem aproximada da equivalência dos principais corticoides, em termos de potência anti-inflamatória, mineralocorticoide e GC.

**Quadro 83.1**

Características farmacológicas dos principais corticoides sistêmicos.

Corticosteroide	Dose equivalente	Potência glicocorticoide	Potência mineralocorticoide	Meia-vida plasmática (minutos)	Meia-vida biológica (horas)
<b>Curta ação</b>					
Cortisona	25	0	1	30 a 90	8 a 12
Hidrocortisona	20		0,8	60 a 120	8 a 12
<b>Média ação</b>					
Prednisona	5	4	0,25	60	24 a 36
Prednisolona	5	4	0,25	200	24 a 36
Metilprednisolona	4	5	0	180	24 a 36
Triancinolona	4	5	0	300	24 a 36
Deflazacorte	7,5	4	0,5	180	24 a 36
<b>Longa ação</b>					

Dexametasona	0,75	20 a 30	0	200	36 a 54
Betametasona	0,6	20 a 30	0	200	36 a 54

## ■ Taquifilaxia

Significa a perda do efeito de um corticoide, em geral tópico, em decorrência de seu uso prolongado. É interessante ressaltar que a substituição por outro, até mesmo de menor potência, restaura a ação farmacológica. A explicação fisiopatogênica seria decorrente de um sistema de *feedback* negativo com *down-regulation* dos receptores após uso prolongado.<sup>+</sup>

## ▶ Corticoterapia sistêmica

A terapêutica por substituição está indicada na doença de Addison e em outras insuficiências adrenocorticais secundárias; na prática dermatológica o que interessa são as terapêuticas anti-inflamatória e imunossupressora. As principais indicações são: nas doenças alérgicas, como doença do soro, urticária, farmacodermias, dermatite de contato e choque anafilático; nas doenças autoagressivas, como lúpus eritematoso, dermatomiosite e doença autoagressiva hansênica; nas doenças vasculares imunológicas, como vasculites necrosantes e granulomatosas; nas buloses, sobretudo pênfigos e penfigoides; em outras doenças, como sarcoidose em atividade comprovada no que diz respeito a pulmões e olhos; pioderma gangrenoso, eritrodermias, aftose, eritemas polimorfo e nodoso, púrpura anafilactoide, eventualmente em acne cística, hidroadenite supurativa e vitiligo em atividade.

## ■ Estratégias terapêuticas

Existem diversos esquemas terapêuticos, que variam com as indicações; de qualquer maneira, há regras gerais que devem ser obedecidas: (1) evitar tanto quanto possível o uso de corticosteroide sistêmico; (2) procurar a dose mínima necessária à obtenção do efeito terapêutico, o que se consegue, em geral, por tentativas, sobretudo nas doenças que exigem tratamento prolongado; (3) procurar diminuir o tempo de tratamento; (4) uma dose única, mesmo em dose elevada, é praticamente inofensiva; (5) ao contrário das terapêuticas prolongadas, a realizada por poucos dias (até 3 semanas) não produz, em geral, paraefeitos; (6) nas terapêuticas prolongadas a suspensão da medicação deve ser lenta e em doses progressivamente menores, caso contrário, além de recidiva do quadro, pode ocorrer crise addisoniana; (7) a terapêutica em dias alternados com doses ministradas pela manhã (8 h), mesmo que seja prolongada, minimiza os riscos e apresenta bons resultados terapêuticos; (8) quando o uso é prolongado, a medicação deve ser tomada sempre pela manhã (8 h), respeitando-se, assim, o ciclo circadiano da glândula suprarrenal. A prednisona é o corticoide mais empregado por via oral (VO).

Em dermatoses graves, que não põem em risco a vida do paciente e de curta duração, podem ser administradas doses pequenas divididas em duas tomadas diárias, o que as torna mais eficazes, ou a mesma dose em única tomada pela manhã (8 h). Em dermatoses graves, como pênfigos,

penfigoide e lúpus eritematoso sistêmico, a terapêutica é prolongada (meses e até mesmo anos) e em doses elevadas; deve-se procurar encontrar a dose mínima de manutenção para cada um; isso é feito pela diminuição gradativa da dose inicial; de modo geral, a primeira dose e a manutenção por muito tempo variam de 1 a 2 mg/kg/peso de prednisona; se a terapêutica for iniciada com 100 mg e não houver resposta clínica, a orientação é no sentido de aumentar a dose (30 a 50%, cada vez) até o paciente não apresentar novas lesões; depois de 2 a 3 semanas de inatividade, inicia-se a diminuição gradativa da dose, e o que regula esse procedimento são os critérios clínicos (semanal, quinzenal). A associação de citostáticos e/ou imunomoduladores visa diminuir a dose total dos GC. Na prática médica, usa-se o jargão “poupar corticoide” para estas associações.

A *pulsoterapia* (PT) é uma modalidade terapêutica que consiste na aplicação de doses elevadas de corticoide por via intravenosa (IV). Inicialmente, foi empregada no controle das rejeições agudas de transplantes renais e atualmente é utilizada na nefropatia do lúpus eritematoso sistêmico, em angiites necrosantes, glomerulonefrite rapidamente progressiva e artrite reumatoide. Na dermatologia, é bastante empregada nos casos de pênfigo vulgar, com resultados satisfatórios. Há relatos do seu uso também no pênfigo paraneoplásico, penfigoide bolhoso, pioderma gangrenoso, urticária vasculite, fasciite eosinofílica, linfoma cutâneo de células T, entre outros.

A dose administrada é de 0,5 a 1 g de metilprednisolona em 2 a 3 h por 3 a 5 dias e repetida mensalmente de acordo com a evolução do paciente. A maioria dos efeitos adversos da PT não é vista com a terapia oral convencional. Esses efeitos adversos costumam ser leves e incluem *flushing* facial, artralguas, psicose aguda, depressão, soluço, entre outros. Tem-se descrito efeitos graves como morte súbita, arritmias, isquemia miocárdica, hiper e hipotensão e alteração de eletrólitos. Esses efeitos são raros, tendem a ocorrer nas primeiras 24 h, e estariam associados a uma administração muito rápida do GC e a comorbidades preexistentes.

Quando bem indicada, a PT é de grande valor terapêutico. Em seguida à PT, deve-se continuar a corticoterapia com doses clássicas, dependendo do caso.

## ■ Efeitos colaterais dos corticosteroides sistêmicos

Os efeitos adversos do uso de GC são bastante frequentes e variam desde situações leves e reversíveis com a parada do medicamento até manifestações irreversíveis e por vezes letais. Apesar de alguns sintomas como irritabilidade e insônia poderem ocorrer com administrações curtas, os efeitos adversos costumam ser diretamente proporcionais à duração do tratamento e à frequência de administração (Quadro 83.2).

Quadro 83.2	Efeitos colaterais da corticoterapia sistêmica.
Sistema ocular	Catarata subcapsular posterior, glaucoma
Sistema imunológico	Suscetibilidade a infecções secundárias
Sistema musculoesquelético	Osteoporose, miopatia em especial pela triancinolona, necrose asséptica de cabeça de fêmur

Sistema nervoso	Pseudotumor cerebral, distúrbio do humor como estados depressivos e eufóricos, convulsão; psicoses
Sistema gastrointestinal	Pancreatite, úlcera gastrointestinal, ulceração e sangramento digestivo
Sistema cardiovascular	Retenção hídrica, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, equimoses
Sistema endócrino/metabólico	Síndrome de Cushing, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, diabetes, intolerância à glicose, obesidade central, dislipidemia, atraso do crescimento, hirsutismo, distúrbios menstruais, impotência, balanço negativo de cálcio e nitrogênio
Dermatológicos	Acne, estrias róseas, fragilidade capilar, dificuldade de cicatrização de feridas e equimoses

Insuficiência suprarrenal pode ocorrer nos pacientes em corticoterapia prolongada, pois o retorno da função normal do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode demorar até 12 meses. Sempre que for feita a redução da dose do GC devem ser avaliados os sintomas da deficiência de GC ou crise addisoniana, que se apresenta classicamente com febre, náuseas, vômitos, hipotensão, hipoglicemia, hiperpotassemia e hiponatremia. Pode ocorrer reativação da doença de base e alguns pacientes podem desenvolver mialgia, artralgia, perda de peso e cefaleia. Recomenda-se manter o paciente em acompanhamento por um período de 1 a 2 anos e fazer a prevenção com uso de doses suplementares de corticoide, se submetido a estresse (p. ex., cirurgia, infecção).

Os corticoides interagem com diversos fármacos, em função do metabolismo hepático (via citocromo P450). O Quadro 83.3 apresenta as principais interações medicamentosas dos GC com outros agentes terapêuticos.

### Quadro 83.3

#### Interações medicamentosas dos corticoides.

Fármaco	Interação	Consequência
Fenitoína; barbitúricos; carbamazepina; rifampicina	Aceleram o metabolismo hepático dos GC	Podem reduzir o efeito farmacológico
Antiácidos	Reduzem a biodisponibilidade dos GC	Podem reduzir o efeito farmacológico
Insulina; hipoglicemiantes orais; anti-hipertensivos; medicações para glaucoma; hipnóticos e antidepressivos	Necessitam de aumento da dose	Alterações da glicemia; pressão arterial e intraocular
Digitálicos	GC podem facilitar a toxicidade associada a hipopotassemia	GC podem facilitar a toxicidade associada a hipopotassemia
Estrogênios e contraceptivos	Aumentam a meia-vida dos GC	Aumentam a meia-vida dos GC
AINE	Diminuem a incidência de alterações gastrointestinais	Diminuem a incidência de úlcera
Vacinas e toxoides	Atenuam a resposta	Potencialização da replicação dos microrganismos em vacina de vírus vivos
Diuréticos depletadores de potássio	Acentuação da hipopotassemia	Acentuação da hipopotassemia
Salicilatos	GC reduzem os níveis plasmáticos	Redução da eficácia dos salicilatos

GC = glicocorticoide; AINE = anti-inflamatórios não esteroides.



A fim de evitar ou minimizar complicações, deve-se fazer uma rigorosa avaliação pré-tratamento. Determinados exames complementares devem ser solicitados para a exclusão de algumas doenças antes do início e durante a terapia, sobretudo se esta for prolongada ou utilizar altas doses. Exame parasitológico de fezes para pesquisa de *Strongyloides stercoralis* ou mesmo tratamento direto, exame oftalmológico, PPD, radiografia de tórax, hemograma completo, glicemia de jejum, perfil lipídico, função renal e hepática, assim como cálcio e pesquisa de sangue oculto nas fezes devem ser solicitados.

Algumas medidas preventivas devem ser adotadas visando reduzir a morbidade decorrente do tratamento prolongado, além do uso concomitante de outras substâncias “poupadoras de corticoide”, como citostáticos e imunomoduladores. A dieta deve ter restrições calórica, de gordura e de sódio, ser rica em proteína, potássio e cálcio. Recomendam-se atividade física 3 vezes/semana e restrição de fumo, álcool e café.

Em relação à tuberculose, deve-se fazer uso profilático com isoniazida (10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg VO, por 6 meses) em caso de doença prévia, doença ativa intradomiciliar e PPD forte positivo associada a alguma condição debilitante.

A terapia preventiva da osteoporose consiste em dieta rica em cálcio, suplementação diária de cálcio (1,5 g) e vitamina D (800 UI) e deve ser considerada para pacientes que farão tratamento prolongado (> 3 meses) e não jovens; reposição hormonal deve ser considerada para mulheres na menopausa assim como para mulheres que se tornaram amenorreicas durante a corticoterapia. Os bisfosfonatos, ao inibirem a atividade osteoclástica, diminuem a reabsorção óssea e são bem mais efetivos do que vitamina D ou cálcio suplementar na prevenção e no tratamento da osteoporose, embora seja necessária a oferta destes para a ação efetiva desta classe de medicamento. Alendronato e risendronato são empregados nas doses VO semanais de 70 e 35 mg, respectivamente; outros bisfosfonatos mais onerosos são de posologia mais cômoda: ibandronato 150 mg VO, por mês; zolendronato 5 mg IV, por ano. Ressonância magnética ou cintigrafia são bem mais sensíveis do que os raios X na detecção da necrose avascular. O uso de testosterona deve ser considerado para homens com deficiência deste hormônio.

Antiácidos, bloqueadores de receptores H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons podem ser empregados no caso de sintomatologia epigástrica, passado de úlcera, uso de outro anti-inflamatório e doença maligna avançada. O uso de estatinas está indicado em pacientes que desenvolverem dislipidemia.

Os corticoides sistêmicos são classificados como categoria C quanto ao seu uso na gestação. Insuficiência placentária, aborto espontâneo, retardo de crescimento intrauterino e lábio leporino foram descritos como relacionáveis com o uso sistêmico de altas doses. Com relação ao uso tópico, parece não haver risco.

## ▶ Corticoterapia tópica

O corticoide tópico é considerado o produto dermatológico mais frequentemente prescrito. Desde sua introdução, há mais de 50 anos, tem exercido um papel importante no tratamento de inúmeras doenças nas quais estejam envolvidos mecanismos imunes e inflamatórios, inibindo seus mediadores.

As principais indicações são: eczemas de qualquer natureza (seborreico, atópico, de contato), neurodermites, placas de psoríase, certas pruridermias, prurigos, desidrose, intertrigos, dermatites e agentes físicos e químicos.

Os corticoides tópicos são utilizados sob a forma de gel, creme, pomada, xampu e loção; esta última tem sua indicação máxima nas zonas pilosas, sobretudo no couro cabeludo; os cremes têm melhor efeito cosmético, porém as pomadas e o gel, por serem mais penetrantes, produzem efeito terapêutico mais rápido e melhor.

A corticoterapia tópica pode provocar efeitos colaterais sistêmicos, dependendo da absorção e da intensidade, em casos extremos, como a síndrome de Cushing; é preciso considerar que determinadas áreas são mais permeáveis (p. ex., o escroto é 36 vezes mais permeável do que a região palmoplantar); por outro lado, as lesões erosadas, extensas e áreas de dobras possibilitam maior absorção com efeitos sistêmicos. A variação na absorção percutânea é discutível, e estudos *in vitro* têm demonstrado que é causada pela espessura do estrato córneo e sua composição lipídica. Por essa razão, locais de maior absorção são mais passíveis de sofrerem efeitos adversos do corticoide. Na dermatite atópica há um defeito na barreira epidérmica, e a penetração de corticoide tópico é 2 a 10 vezes maior que a pele normal.

Deve-se ter em mente que as crianças estão mais sujeitas à supressão do eixo hipotálamo-hipofisário por apresentarem pele mais fina e, conseqüentemente, maior absorção. Os tratamentos sob oclusão com película de plástico aumentam a absorção em cerca de 10 vezes; o plástico não deve permanecer mais de 8 a 12 h, pelo risco de provocar miliária, infecção por cândida e bactérias.

Os corticoides tópicos podem ser divididos em duas classes: fluorados, quando estão quimicamente modificados a fim de que haja aumento na sua potência; e não fluorados.

A eficácia e a toxicidade têm relação direta com a concentração, com a capacidade de penetração do corticoide e com o veículo. Por meio de bioensaios e experimentações clínicas foram determinados sete níveis de potência com base na capacidade de promover vasoconstrição, conforme demonstrado no Quadro 83.4, por ordem decrescente de potência. Baixa e média potências geralmente são empregadas em lesões inflamatórias agudas da face e de áreas intertriginosas, e preferencialmente, em crianças e idosos por causa da superfície corporal e da maior permeabilidade da pele. A alta potência é frequentemente usada para tratamento de lesões crônicas, ceratóticas, liquenificadas ou lesões na região palmoplantar; são aplicados 2 a 3 vezes/dia. Uma maior frequência de aplicação pode ser requerida para a região palmoplantar porque o produto é facilmente removido durante atividades normais, como caminhar e lavar as

mãos, e a penetração no estrato córneo é bem menor.

**Quadro 83.4**

Potência dos corticoides tópicos.

Nome farmacológico, apresentação	Nome comercial
<b>Classe 1 – superpotente</b>	
Propionato de clobetasol 0,05% gel, creme, pomada, solução	Clob-x®, Dermacare®, Psorex®, Therapsor®
Flurandrenolida fita oclusiva 4 mg/cm <sup>2</sup>	Drenison oclusivo®
<b>Classe 2 – alta potência</b>	
Dipropionato de betametasona 0,05% pomada	Diprosone®, Diprogenta®, Diprosalic®
Furoato de mometasona 0,1% pomada	Elocom®
Halcinonida 0,1% creme	Halog®
Desoximetasona 0,25% creme, pomada	Esperson®
<b>Classe 3 – média/alta potência</b>	
Acetonido de triancinolona 0,5% creme, 0,1% pomada	Theracort F®, Kenalog®
Dipropionato de betametasona 0,05% creme	Diprosone®
Valerato de betametasona 0,1% pomada	Betaderm®, Betnovate®
<b>Classe 4 – média potência</b>	
Furoato de mometasona 0,1% creme	Elocom®, Topison®
Acetonido de triancinolona 0,025% pomada	Theracort F®
Acetonido de fluocinolona 0,025% pomada	Synalar®, Dermoxin®
Valerato de hidrocortisona 0,2% pomada	Hidrocortisona®
Valerato de diflucortolona 0,1%	Nerisona®
<b>Classe 5 – média/baixa potência</b>	
Dipropionato de betametasona 0,05% loção	Diprosone®
Acetonido de fluocinolona 0,025% creme	Synalar®, Dermoxin®
Acetonida de triancinolona 0,025% creme	Theracort®
Valerato de betametasona 0,1% creme	Betaderm®, Betnovate®
Valerato de hidrocortisona 0,2% creme	Hidrocortisona®
Butirato de hidrocortisona 0,1% creme	Locoid®
Acetonido de triancinolona 0,1% loção	Kenalog®
<b>Classe 6 – baixa potência</b>	
Desonida 0,05% creme	Desonol®, Desowen®
Acetonido de fluocinolona 0,025% loção	Synalar®
Valerato de betametasona 0,1% loção	Betaderm®
Acetonido de triancinolona 0,01% creme	Kenalog®
<b>Classe 7 – baixíssima potência</b>	
Acetato de hidrocortisona 1,0% creme	Berlison®, Therasona®

O veículo influencia a absorção e, portanto, a potência da substância. Os cremes são usados nas dermatoses agudas, subagudas e regiões intertriginosas. Já as pomadas são preconizadas nas lesões liquenificadas, infiltradas e também quando se deseja o efeito oclusivo para aumentar a hidratação do estrato córneo. O uso de propilenoglicol adicionado ao veículo aumenta a solubilidade do corticoide.

Possíveis efeitos colaterais locais são:

- atrofia: efeito adverso mais comum da corticoterapia tópica. Não apenas por causa da ação supressiva nas células proliferativas, mas também pela inibição da síntese de colágeno e mucopolissacarídeos ácidos, favorecendo o aparecimento de púrpura
- telangiectasia: estímulo das células endoteliais e da atrofia dérmica caracterizada por dilatação anormal dos vasos capilares e arteríolas
- distúrbio da barreira epidérmica: diminuição da formação dos corpos lamelares lipídicos, aumento da perda de água transepidérmica e demora na regeneração epidérmica
- acne: alguns autores atribuem esse efeito à degradação do epitélio folicular, resultando em extrusão do conteúdo folicular
- hipertricose: surgimento de pelos *velus* por indução de fatores de crescimento
- hipopigmentação: provável interferência dos corticoides com a síntese de melanina em melanócitos jovens, levando a pequenas áreas de hipopigmentação; as lesões geralmente são reversíveis após a descontinuação do fármaco
- infecções cutâneas: são comuns as infecções mucocutâneas durante a terapia e incluem pitiríase versicolor, onicomiose e dermatofitose
- eczema de contato: é raro (prevalência entre 0,2 e 6%), e o risco aumenta com a exposição prolongada. Sabe-se que os corticoides não fluorados (hidrocortisona, butirato de hidrocortisona e budesonida) resultam em aumento dessa prevalência em comparação aos compostos fluorados. A ligação do corticoide ao aminoácido arginina, que é parte de certas proteínas, parece ser uma condição prévia para que essa reação alérgica ocorra. A sensibilização ao corticoide tópico deve ser distinguida da desencadeada pelos demais constituintes do veículo; por exemplo, a lanolina (usada como base de pomadas) e os preservativos como parabenos (conservantes necessários para se manter a integridade do medicamento). Para essa distinção, é realizado o teste de contato com os diversos componentes da medicação, isoladamente. Diversas reações (eritemas, prurido, urticária, erupções maculopapulosas generalizadas ou localizadas) ocorrem com o emprego de corticoides por qualquer das demais vias de administração. Anafilaxia está mais associada à via intravenosa
- outros efeitos colaterais locais: estrias, rosácea esteroide, dermatite perioral, púrpura e estados

poiquilodérmicos. Granuloma glúteo infantil (erupção papulonodular, vermelho-purpúrica e granulomatosa) ocorre raramente nos glúteos, nas coxas e na prega inguinal de crianças em que se utilizou corticoterapia potente de modo intempestivo (Figuras 83.1 e 83.2).

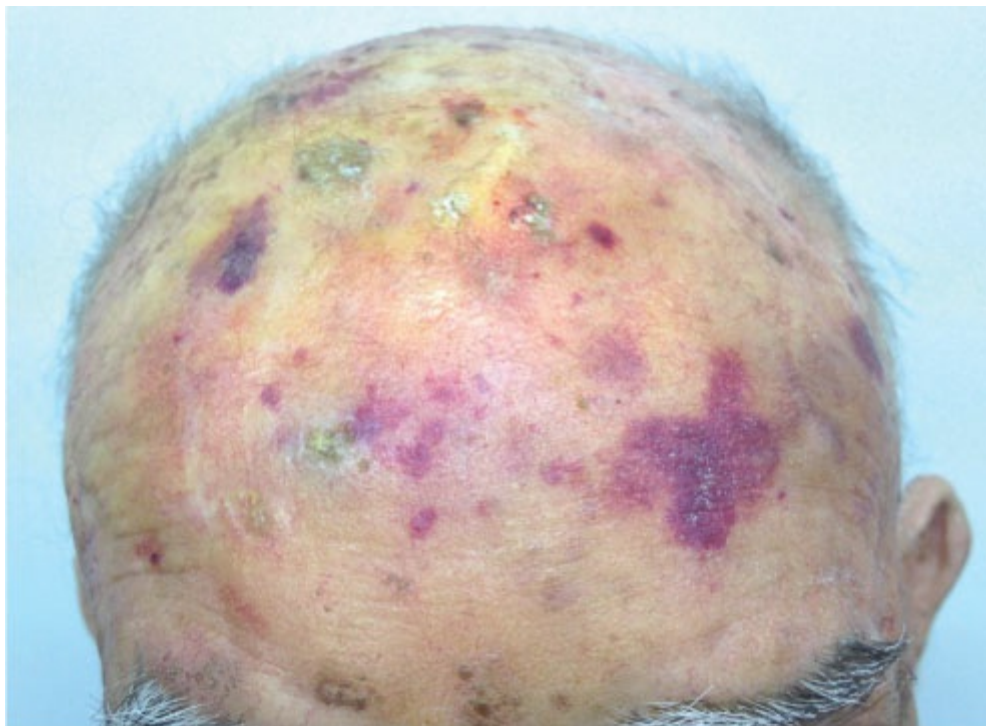


Figura 83.1 Púrpura por corticoide. O paciente já apresentava a lesão purpúrica maior e as menores foram ocasionadas por puncturas relacionadas com o uso de anestésico para tratamento das ceratoses actínicas. Fazia uso prolongado de corticoide local de alta potência e ressalta-se a não utilização de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes. (Cortesia do Dr. Camilo Zabaleta.)



Figura 83.2 Estrias axilares pelo uso de corticoide tópico. (Cortesia Dr. André Ricardo Adriano.)

Efeitos adversos sistêmicos incluem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal após uso de corticoide potente (2 g/dia de propionato de clobetasol 0,05% creme, uso prolongado), síndrome de Cushing, hiperglicemia, diabetes melito e efeitos mineralocorticoides, assim como hipocalcemia.

### ■ **Associações a outros fármacos**

Com indicações precisas, podem-se associar aos corticoides tópicos:

- antibióticos: ácido fucsídico, neomicina, gentamicina, rifamicina, gramicidina, polimixina B, cloranfenicol, terramicina e nistatina
- antissépticos: compostos quinoleicos, hexaclorofeno, cloreto de benzalcônio, compostos quaternários de amônio, hidrocloridrato de clorexidina
- outras substâncias: ácido salicílico, coaltar, antralina e anabolizantes.

Algumas considerações devem ser feitas em relação a essas associações, como procurar usar antibióticos de efeito estritamente local ou, caso contrário, antibióticos com pouca capacidade de sensibilização; o coaltar e a antralina têm excelentes indicações nos eczemas crônicos e na psoríase; a nistatina, na candidíase, e os antibióticos, como curativos e/ou preventivos de infecções bacterianas. Na face, estão indicados apenas os não fluorados, como a hidrocortisona;

dessa maneira, evita-se, além dos efeitos colaterais, o desencadeamento de dermatite perioral e, talvez, até mesmo de rosácea.

## ■ Aplicações intralesionais

O objetivo é obter, com pequenas doses, concentração maior em determinada área; usam-se, preferencialmente, as preparações de absorção retardada, de modo que o corticoide vai sendo liberado gradativamente, durante 2 a 3 semanas; o protótipo é o dipropionato de triancinolona (5 a 10 mg/mL). Injeta-se, em cada ponto, a quantidade de 0,1 a 0,2 mL; não se deve injetar em cada sessão mais de 1 mL, pela possibilidade de efeitos sistêmicos. As sessões podem ser repetidas preferencialmente a cada 2 semanas e a maior indicação é a alopecia areata. A repilação ocorre em torno de 4 a 6 semanas. Outras indicações são: placas de psoríase, de eczema crônico, de liquenificação, queiloide, lúpus eritematoso crônico, granuloma anular, acne cística, neuralgia pós-zoster, líquen escleroatrófico, esclerodermia em placa, necrobiose lipoídica e, eventualmente, outras dermatoses localizadas. No tratamento do queiloide, utilizam-se concentrações maiores (20 a 40 mg/mL).

Os efeitos colaterais incluem atrofia local temporária ou definitiva, estrias atróficas, telangiectasias e eritema. Efeitos sistêmicos por supressão suprarrenal podem ocorrer raramente, caso ultrapassada a dose mensal de 20 mg de triancinolona. A única apresentação disponível é a de 20 mg/mL, devendo-se proceder a diluição com soro fisiológico quando necessário.

As suspensões que contêm acetato também são de liberação lenta, enquanto as que contêm fosfato dissódico são de liberação rápida. A associação de ambas é muito empregada por via intramuscular no tratamento de quadros intensos e agudos de várias afecções como urticária aguda e farmacodermia; assim como intra-articular no tratamento de bursites, artralguas e artrites.

## ► Bibliografia

- Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine*. 1976 Jan;55(1):39-65.
- Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981 Feb;14(2):193-212.
- Feldman SR. The biology and clinical application of systemic glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol*. 1992;4(6):211-34.
- Freitas THP, Souza DAF. Corticosteroides sistêmicos na prática dermatológica. Principais efeitos adversos. *An Bras Dermatol*. 2007 Jan-Fev;82(1):63-9.
- Freitas THP, Souza DAF. Corticosteroides sistêmicos na prática dermatológica. Estratégias para minimizar os efeitos adversos. *An Bras Dermatol*. 2007 Mar-Abr;82(2):177-82.
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Corck M. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):1-15.
- Hill CJ, Rostenberg AJr. Adverse effects from topical steroids. *Cutis*. 1978 May;21(5):624-8.
- Lans SJ, Lee TH. Mechanisms of corticosteroid resistance in asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997 May-Jul;113(1-3):193-5.

Lester RS. Corticosteroids. *Clin Dermatol*. 1989 Jul-Sep;7(3):80-97.

Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Systemic corticosteroids: a review. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007;35(1):35-50.

Pimenta ME, Anti SMA Glicocorticóides. *Temas de Reumatologia Clínica*. 2006 Jun; 7(3):88-95.

Ramirez R, Brancaccio RR. Reações cutâneas alérgicas a corticóides sistêmicos. *An Bras Dermatol*. 2007 Mar-Abr;82(2):169-76.

Song IH, Gold R, Straub RH, Burmester GR, Buttgerit F. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1199-207.

William LC, Nesbitt LT Jr. Update on systemic glucocorticoid use. *Dermatol Clin*. 2001 Jan;19(1):63-77.



# Anti-histamínicos

*Paulo Ricardo Criado e David R. Azulay*

## ► Conceito

São substâncias sintéticas que atuam por competição (antagonismo), ocupando os receptores da histamina. Classificam-se em  $H_1$  e  $H_2$  e, de acordo com a ação antagônica exercida, são chamados, atualmente, de bloqueadores  $H_1$  ou  $H_2$ . Eles constituem os medicamentos de escolha no tratamento das urticárias, sendo os anti- $H_1$  mais utilizados, embora os anti- $H_2$ , particularmente a cimetidina, também tenham seu valor no tratamento dos pacientes com urticária física. Os anti-histamínicos mais antigos, denominados clássicos ou de 1<sup>a</sup> geração) foram desenvolvidos para apresentar menores efeitos adversos, porque não cruzam a barreira hematoencefálica. Assim, esses agentes (acrivastina, cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, fexofenadina, ebastina, azelastina e epinastina) causam menor sedação e disfunção psicomotora do que seus similares mais antigos. Algumas dessas substâncias, particularmente as de 2<sup>a</sup> podem ser classificadas quanto à sua estrutura química, seu grupo químico e sua atividade sobre o sistema nervoso central (clássicos ou sedantes e não clássicos).

## ► Classes

Há vários grupos de anti-histamínicos, alguns com certas peculiaridades, como os descritos a seguir:

- *alquilaminas*: *clorfeniramina* (6 mg/dia), *dexclorfeniramina* (4 a 6 mg/dia, 2 a 3 vezes/dia), que têm efeito moderado e sedação mínima, e *bromofeniramina* (4 a 8 mg, a cada 4 h)
- *fenotiazinas*: *prometazina* (10 a 30 mg, 3 vezes/dia), *trimeprazina* (2,5 mg, 3 vezes/dia) e

*metdilazina* (8 mg, 3 vezes/dia). Esse grupo tem marcante efeito depressor sobre o sistema nervoso central (SNC), produzindo sedação e controle do vômito. São antipruriginosos e fotossensibilizantes. A *clorpromazina* é o protótipo do grupo e muito usada na psiquiatria

■ *etilenodiaminas*: *tripelenamina* (25 a 50 mg, 3 vezes/dia), frequentemente associada a distúrbios do trato gastrintestinal

■ *etanolaminas*: *difenidramina* (25 a 50 mg, 3 vezes/dia), correspondente ao Benadril®. É um potente sedativo e anti-histamínico

■ *piperidinas*: *cipro-heptadina* (4 mg, 3 vezes/dia)

■ *piperazinas*: *clorciclizina* é depressora do SNC e também anticolinérgica; *cloridrato de hidroxizina* é usado, inicialmente, como medicação pré-anestésica e tem potente ação anti-histamínica, anticolinérgica e antisserotonérgica. É indicado, principalmente, em casos de urticárias físicas (10 a 25 mg, 1 a 3 vezes/dia)

■ *cimetidina*: é um bloqueador de H<sub>2</sub>. Raramente é usado na dermatologia, a não ser nas urticárias crônicas que não respondem a outros anti-histamínicos e nas urticárias físicas, especialmente no dermatografismo (300 mg, 1 a 3 vezes/dia)

■ *doxepina*: é um antidepressivo tricíclico que não só apresenta atividade anti-H<sub>1</sub> potente como também bloqueia os receptores H<sub>2</sub>. É utilizado em doses de 10 mg, 3 vezes/dia, ou ainda 25 mg, 2 vezes/dia. Pode provocar xerostomia e não deve ser administrado a pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

Os novos anti-histamínicos não sedativos (2<sup>+</sup> geração) fexofenadina e desloratadina parecem ter ainda menos efeitos calmantes quando comparados a acrivastina e cetirizina. Os novos anti-histamínicos são:

■ *cetirizina*: comprimidos de 10 mg. Dose única diária de 10 mg

■ *levocetirizina*: comprimidos de 5 mg. Dose única diária de 5 mg

■ *acrivastina*: utilizada na dose de 8 mg, 3 vezes/dia

■ *fexofenadina*: é empregada em doses de 180 mg na urticária. Está disponível também em drágeas de 60 mg e não necessita de metabolismo hepático

■ *mizolastina*: comprimidos de 10 mg. Dose única diária de 10 mg

■ *ebastina*: comprimidos de 10 mg. Dose única diária de 10 mg

■ *loratadina*: comprimidos de 10 mg. Dose única diária de 10 mg

■ *desloratadina*: comprimidos de 5 mg. Dose única diária de 5 mg. Não necessita de metabolização hepática

■ *epinastina*: comprimidos de 10 e 20 mg. Dose única diária de 20 mg para urticária

■ *rupatadina*: comprimidos de 10 mg. Foi introduzida, recentemente, no tratamento da rinite alérgica. Além dos efeitos anti-histamínicos, possui ação anti-PAF (fator ativador plaquetário).

Nos Quadros 84.1 e 84.2 é possível consultar as posologias dos diversos anti-histamínicos disponíveis no Brasil, para uso em crianças e adultos.

**Quadro 84.1**

Anti-histamínicos de 1ª geração e doses habitualmente empregadas.

Grupo químico	Substância	Dose
Alquilaminas	Dexclorfeniramina	Adultos: 2 mg a cada 4 a 6 h Crianças: 0,15 mg/kg/dia
Piperazinas	Hidroxizina	Adultos: 25 a 100 mg/dia Crianças: 1 a 2 mg/kg/dia
Piperidinas	Cipro-heptadina	Adultos: 4 a 20 mg/dia Crianças: 0,25 mg/kg/dia
Etanolaminas	Clemastina Difenidramina	Adultos: 1 mg, 2 vezes/dia Crianças: 0,1 mg/kg/dia
Etilenodiaminas	Tripelenamina Pirilamina	Não disponíveis no Brasil
Fenotiazinas	Prometazina	Adultos: 50 mg, 4 vezes/dia Crianças: 0,5 mg/kg/dia, fracionada 4 vezes/dia

**Quadro 84.2**

Anti-histamínicos de 2ª geração e doses habitualmente empregadas.

Grupo químico	Substância	Dose
Alquilaminas	Acrivastina	Não disponível no Brasil
Piperazinas	Cetirizina	Adultos: 10 mg/dia Crianças: 0,2 mg/kg/dia
	Levocetirizina	Crianças (apenas maiores de 6 anos de idade) e adultos: 5 mg/dia
Piperidinas	Loratadina	Adultos: 10 mg/dia Crianças: maiores de 2 anos até 29 kg, 5 mg/dia; com peso maior que 30 kg, 10 mg/dia
	Desloratadina	Adultos: 5 mg/dia Crianças: 6 a 11 meses, 1 mg/dia (2 mL); 1-6 anos, 1,25 mg/dia (2,5 mL); 6-12 anos, 2,5 mg/dia (5 mL)
	Fexofenadina	Apenas adultos: 60 a 180 mg/dia
	Ebastina	Adultos: 10 mg/dia Crianças (apenas acima de 6 anos): 5 mg/dia

A associação de antagonistas dos receptores  $H_1$  e  $H_2$  (cimetidina, ranitidina) tem respaldo teórico; porém, sua eficácia é discutida na literatura sobre o assunto (grau de recomendação D pela medicina baseada em evidências). Os receptores  $H_2$  na pele influenciam a vasodilatação e a vasopermeabilidade, mas não determinam prurido nem eritema.

O uso dos anti-histamínicos de 1ª geração, também são consideradas de categoria B a cetirizina e a loratadina. No aleitamento materno, a fexofenadina e a loratadina (e, conseqüentemente, a desloratadina) são consideradas compatíveis com o uso nesse período (Capítulo 78, item *Terapêutica dermatológica na gestação e na lactação*).

Em situações normais, o organismo mantém a homeostase com um balanço entre receptores inativos e ativos da histamina (Figura 84.1 A). Então, quando ocorre a liberação da histamina,

esse mediador ocupa seus receptores nas diferentes células e desloca os receptores inativos para o estado de atividade (Figura 84.1 B). Atualmente, demonstrou-se que os anti-histamínicos não atuam como antagonistas, mas como *agonistas inversos*, uma vez que, quando se ligam aos receptores inativos da histamina, deslocam os receptores ativos para o estado inativo (Figura 84.1 C).

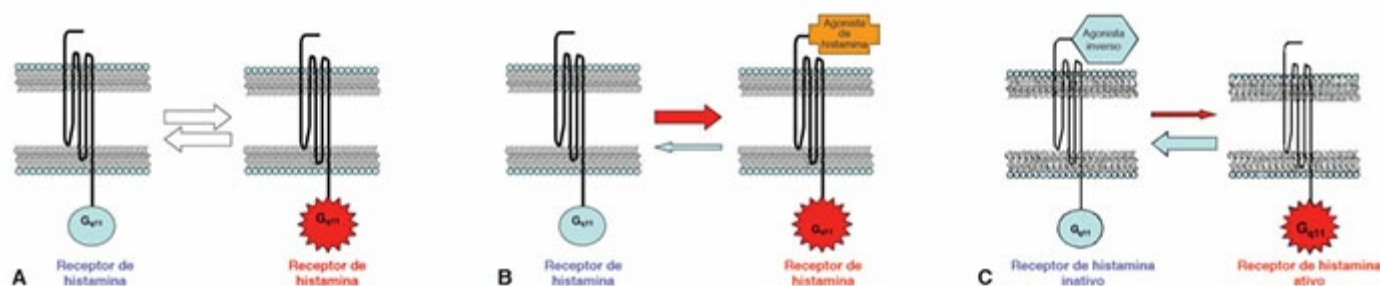


Figura 84.1 Mecanismo geral de ação dos anti-histamínicos (A, B e C).

Dentre as principais indicações dos anti-histamínicos, temos: urticárias, prurigos e pruridos, mastocitose e eczema atópico e de contato. No tratamento da urticária, o uso de anti-histamínicos de 2<sup>a</sup> geração constitui conduta terapêutica considerada de grau A, com recomendação na medicina baseada em evidências (prova científica estabelecida por estudos comparativos randomizados com grande casuística). São absorvidos rapidamente pelo tubo digestivo (15 a 30 min para atingir níveis sanguíneos terapêuticos), metabolizados no fígado – com exceção da fexofenadina e da levocetirizina – e eliminados rapidamente pela urina. São de uso oral; porém, em casos excepcionais, podem ser administrados pela via parenteral e até mesmo como supositórios. Os efeitos colaterais mais frequentes são sonolência, secura da boca, vertigem, alterações digestivas (náuseas, vômitos) e da personalidade (desde sedação até desorientação total), depressão medular e fotossensibilidade; todos podendo ser potencializados pelo álcool. Por isso, os pacientes devem ser orientados a não exercerem certas atividades que exijam habilidades envolvidas com as funções cognitivas, como a de motorista.

Em certas situações de prurido intenso, devemos preferir anti-histamínicos de maior capacidade sedante. Convém chamar atenção para o cetotifeno, que, apesar de não ser um anti-histamínico, tem um efeito preventivo na liberação de histamina, porque sua ação impede a degranulação dos mastócitos.

## ► Bibliografia

- Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol.* 2006 Mar 8;533(1-3):69-76.
- Ciprandi G, Tosca MA, Consentino C, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Oct;112(4 Suppl):S78-82.
- Devilleier P. Comparing the new antihistamines: the role of pharmacological parameters. *Clin Exp Allergy.* 2006

Jan;36(1):5-7.

Simons FE. Advances in H1 antihistamines. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21): 2203-17.

Simons FE. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med*. 2002 Dec 16;113 Suppl 9A:38S-46S.

# Retinoides

*Robertha C. Nakamura e David R. Azulay*

A definição atual de *retinoide* engloba todos os compostos naturais ou sintéticos com atividade semelhante à da vitamina A, ou seja, capazes de ativar os receptores nucleares de retinoides. No ser humano, a vitamina A existe sob a forma de vários compostos interconvertíveis, dos quais os principais são o retinal (essencial à visão) e o retinol, análogo mais potente e principal forma de armazenamento (hepático) e de transporte; é essencial à reprodução. Outras funções transcendentais desta vitamina são crescimento embrionário, morfogênese, diferenciação e manutenção dos tecidos epiteliais.

A vitamina A pode ser obtida por meio do caroteno (vegetais) e de produtos animais, como carne, leite e ovos, que, ainda no intestino, são convertidos, respectivamente, em retinal e retinol, o qual é transformado de modo irreversível em ácido retinoico (vitamina A ácida, tretinoína ou ácido transretinoico total).

Já em 1920 sabia-se que dietas isentas de vitamina A levavam à metaplasia epitelial e, se suspensas, ocorria reversão do processo; se mantidas, evoluía para neoplasia epitelial gástrica. Daí a ideia inicial de estudar os retinoides como substâncias antineoplásicas.

Em 1987, graças à descoberta dos receptores nucleares para ácido retinoico, teve início o maior entendimento da ação desses compostos e a possibilidade de se desenharem moléculas com atuações específicas em diversos processos patológicos que são a causa de inúmeras doenças.

## ► **Classificação dos retinoides**

Os retinoides são classificados em gerações (Figura 85.1).

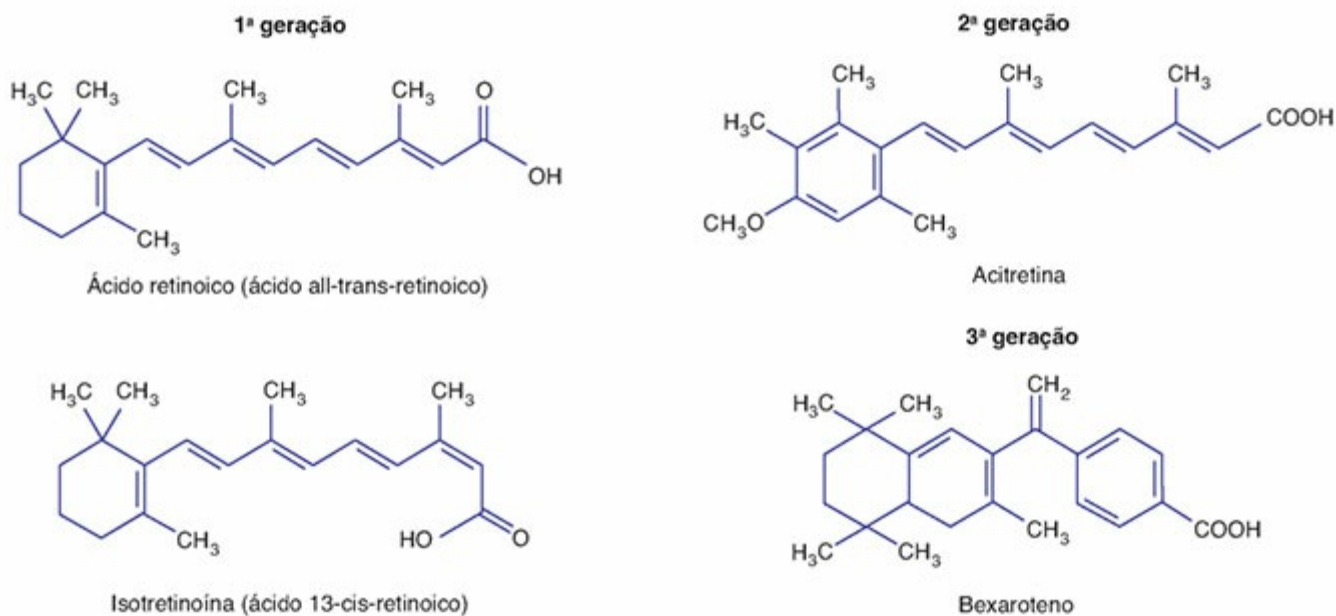


Figura 85.1 Estrutura química dos retinoides.

## ■ Primeira geração

A 1ª geração é composta pelo ácido retinoico (AR), tretinoína ou vitamina A ácida; ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína) e ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína).

Todos têm a mesma composição química, porém, configuração espacial diferente, daí serem isômeros. Todos ocorrem naturalmente no organismo.

O baixo índice terapêutico (IT = eficácia/toxicidade) do ácido retinoico nas doenças de ceratinização e na acne impossibilitou sua utilização nessas condições; já a isotretinoína, por ter melhor IT, tem sido empregada há muitos anos, com grande sucesso, no seu tratamento. A alitretinoína tem sido empregada topicamente e em experimentação em cápsulas para o tratamento de sarcoma de Kaposi, AIDS, psoríase e eczema crônico das mãos.

O ácido retinoico (AR) tem uma apresentação tópica e outra sistêmica, a qual tem ação efetiva no tratamento da leucemia promielocítica aguda. Ele atua impedindo a translocação do braço longo do cromossomo 17 para o cromossomo 15 por atuar no receptor para ácido retinoico do tipo  $\alpha$ , que é o local onde ocorre a ruptura do gene.

## ■ Segunda geração

A 2ª geração é composta pelo etretinato e pela acitretina. São retinoides monoaromáticos, ou seja, obtidos a partir da substituição ou não do grupamento cíclico terminal da vitamina A acrescido de um anel aromático.

O etretinato já foi retirado do mercado devido à sua longa meia-vida de 120 dias; por ser extremamente lipofílico, acumula-se no pâncreo adiposo, daí a recomendação de evitar gravidez por até 3 anos após a última dose. A acitretina, que é o principal metabólito do etretinato, ao perder o ácido carboxílico se torna mais hidrossolúvel e tem, portanto, vida média de 2 dias. Infelizmente, nos obesos e, sobretudo com ingestão alcoólica, ocorre reconversão da acitretina em

etretinato. Portanto, ainda que com menor potencial teratogênico, as medidas anticoncepcionais de 3 anos foram mantidas. O IT é semelhante entre os dois compostos.

## ▪ Terceira geração

A 3<sup>+</sup> geração é composta pelo bexaroteno, adapaleno, tazaroteno, motretinide e arotinoides. São retinoides poliaromáticos, ou seja, formados a partir da ciclização da cadeia poliênica lateral, e alguns têm apenas ação retinoide-símile (adapaleno e tazaroteno), pois já não se assemelham estruturalmente à vitamina A. O bexaroteno já está aprovado para uso sistêmico no tratamento do linfoma cutâneo de células T (LCCT) refratário a, pelo menos, uma medicação sistêmica prévia. Alguns arotinoides são cerca de 1.000 vezes mais potentes do que os demais retinoides, porém o IT não é superior, à exceção dos derivados glucuronídeos.

Uma nova classe de compostos denominados agentes bloqueadores do metabolismo do ácido retinoico (liarozol e rambazole) vem sendo testada. A ação é essencialmente de bloqueio da enzima CYP 26 (4-hidroxilase ácido retinoico), que impossibilita a degradação oxidativa do AR e, dessa maneira, aumenta os níveis teciduais do AR.

## ▶ Retinoides sistêmicos

### ▪ Farmacocinética

Os retinoides têm sua absorção aumentada em até 50% quando ingeridos com a alimentação. No sangue, são transportados por proteínas plasmáticas (*retinol binding protein* – RBP – e transtiretina). A metabolização é hepática, ocorrendo nos citocromos P450, 3A4 e 26.

Mediante oxidação ocorre a metabolização irreversível do ácido retinoico e de seus isômeros (todos ocorrem naturalmente no organismo) em, respectivamente, 4-oxo-ácido retinoico, 4-oxo-9-ácido-cis-retinoico e 4-oxo-isotretinoína, que também se interconvertem. Durante o tratamento com isotretinoína, a 4-oxo-isotretinoína é encontrada em uma concentração 5 a 6 vezes maior do que a própria isotretinoína; as duas são os únicos retinoides verdadeiramente seboestáticos.

Já a metabolização da acitretina se inicia com a formação do isômero 13-cis-acitretina, e ambos são posteriormente transformados por demetoxilação do anel aromático e eliminados como  $\beta$ -glucuronídeo.

A excreção dos retinoides é feita essencialmente pela bile e pela urina (Quadro 78.1).

### ▪ Farmacodinâmica

Nas células, os retinoides se ligam a receptores de superfície, penetram na célula, são metabolizados e transportados até o núcleo por proteínas citosólicas. A CRBP (*cytosolic retinol binding protein*) modula o processo pelo qual o retinol sofre oxidação e se converte reversivelmente em retinaldeído, que se converte irreversivelmente em AR, o qual, por sua vez, é transportado ao núcleo pelas enzimas denominadas CRABP-I e CRABP-II (*cytosolic retinoic*



*acid binding protein*), que também modulam a quantidade de AR livre na célula. A CRABP-II é a proteína predominante na epiderme humana; a sua expressão aumenta com a diferenciação epitelial, e os retinoides diminuem a sua expressão.

O AR é o principal retinoide intracelular e seu principal isômero, ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína), têm receptores específicos; já o ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína), não.

Esses receptores foram chamados de RAR e RXR. A denominação X deve-se a um desconhecimento inicial de que seria o receptor do ácido 9-cis-retinoico. Fazem parte da superfamília de receptores, encontrados em praticamente todos os animais, que atuam como fatores de transcrição de DNA, assim como ocorre com os receptores para cortisol, vitamina D e hormônio da tireoide.

Esses dois receptores atuam como heterodímeros, ou seja, um RXR com um RAR, como dímero do RXR ou como heterodímero do RXR com outros receptores nucleares, tais como o da tireoide, vitamina D e receptores proliferadores ativados de peroxissoma. Os receptores do RXR e do RAR apresentam três subtipos, denominados  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , que são sintetizados por diferentes genes. Os mais encontrados na epiderme são o RAR- $\gamma$  e o RXR- $\alpha$ ; na derme, RAR- $\beta$ . O RAR- $\gamma$  se relaciona mais com diferenciação terminal de anexos; enquanto o principal receptor relacionado com teratogenicidade é o RAR- $\alpha$ , que é onipresente e também se relaciona com a proliferação de queratinócitos.

O bexaroteno, por ativar apenas os RXR, é um protótipo de “reXinoide”.

Esses receptores se acoplam a determinadas regiões do DNA que são responsivas (RARE – *retinoic acid responsive elements*) à ativação pelo retinol e/ou ácido retinoico. Após isso, ocorre a transcrição de mensagem (RNA mensageiro) para os ribossomos, onde serão sintetizadas proteínas que poderão ser estruturais ou voltar ao núcleo, podendo agir como agonistas, ser neutras ou antagonistas em vários processos imunológicos, inflamatórios, na oncogênese, na apoptose e na produção de citoqueratinas, de fatores de crescimento, do sebo e da matriz do colágeno, entre outros. Consequentemente, acabam por atuar na diferenciação celular, morfogênese embrionária e carcinogênese. A ativação dessas proteínas em outros genes determina a denominada amplificação da resposta ou expressão gênica.

A descoberta dos receptores nucleares para o AR representou um grande avanço no estudo dos retinoides, e possibilitará desenhar moléculas com maior especificidade, melhor índice terapêutico e, principalmente, sem teratogenicidade.

## ▪ Indicações

### Ácido retinoico

Sua apresentação oral tem indicação precípua no tratamento da leucemia promielocítica aguda. A participação do *P. acnes* na ativação dos receptores *toll-like 2* com liberação de citocinas inflamatórias é aspecto relevante na patogenia da acne. Recentemente, a ação anti-inflamatória e

imunomoduladora do ácido retinoico e do adapaleno foi demonstrada com a diminuição da expressão desses receptores nas membranas de monócitos humanos.

## **Isotretinoína**

Por ser sebstática está indicada na acne vulgar – nas formas nodulocística, recalcitrante, em especial com tendência à formação de cicatriz. Sua eficácia é tão grande que se tornou o padrão-ouro no tratamento da acne. Indicações *off-label* incluem acne, ainda que discreta e que esteja afetando psicologicamente o paciente, e acne com edema facial sólido. Também é indicada no tratamento de outras doenças foliculares, como foliculite por Gram-negativo, foliculite eosinofílica associada ao HIV, rosácea nas formas papulopustulosa e granulomatosa, foliculite dissecante do couro cabeludo e na hidradenite supurativa, nesta com resultados insatisfatórios. Tem ótima ação também nas doenças de ceratinização, em especial na doença de Darier, bem como em outras doenças, mas, em geral, tem mais efeitos colaterais a longo prazo do que a acitretina, principalmente sobre o osso.

A isotretinoína tem sido empregada em baixas doses (1 a 3 cápsulas semanais) no tratamento do fotoenvelhecimento. Nesta situação, seu uso, embora efetivo, a longo prazo pode gerar risco incalculável em relação à ossatura, devido à faixa etária desse grupo de pacientes. No entanto, deve ser considerado o seu uso em mulheres em idade fértil, devido a sua metabolização bem mais rápida, assim como, nesses casos, com menor eficácia, no tratamento da psoríase.

## **Acitretina**

Tem seu uso aprovado pela FDA na psoríase nas formas pustulosa generalizada ou localizada, eritrodérmica, recalcitrante e grave; também pode ser usada na psoríase vulgar em placas extensas. Tem ótima ação nas doenças de ceratinização, como a doença de Darier, pitiríase rubra pilar, ictioses e ceratodermias. Na forma epidermolítica das ceratodermias, bem como das ictioses (eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa), deve-se iniciar com baixas doses, pois, caso contrário, levará ao surgimento de grandes erosões.

Vem sendo empregada como quimioprofilaxia em diversas doenças que evoluem com o aparecimento de neoplasias cutâneas, tais como xeroderma pigmentoso, síndrome do carcinoma basocelular, de Muir-Torre e epidermodisplasia verruciforme. Pacientes imunodeprimidos por quimioterapia apresentam tendência a desencadear carcinoma espinocelular ou basocelular, assim como aumentar o número deles. Doença de Bowen, leucoplasia e queilites graves têm se beneficiado de um tratamento continuado na dose de 30 mg/dia. A isotretinoína também tem eficácia comparável nessas situações.

Outras indicações menos ortodoxas são lúpus eritematoso, líquen plano, líquen escleroso e atrófico, doença enxerto *versus* hospedeiro e, mesmo, infecções desencadeadas pelo HPV.

## **Bexaroteno**

Está aprovado para o tratamento sistêmico do linfoma cutâneo de células T (LCCT) não responsivo a tratamento prévio.

## **Alitretinoína**

É empregada no tratamento de eczema das mãos irresponsivo a terapias prévias – Capítulo 15, item *Síndrome eczematosa das mãos e/ou pés* (disidrose).

### ▪ **Contraindicações**

#### **Absolutas**

Gravidez ou mulheres com probabilidade de engravidar; não complacência ao uso de métodos contraceptivos; amamentação; hipersensibilidade a parabenos (nas cápsulas de isotretinoína); paciente instável ou não confiável, paciente que tenha passado por cirurgia para miopia com *laser* há menos de 6 meses.

#### **Relativas**

Leucopenia; hipotireoidismo (para pacientes com indicação de bexaroteno); níveis elevados de colesterol e triglicerídios; disfunção hepática; disfunção renal.

### ▪ **Teratogenicidade**

O uso de retinoides é contraindicação absoluta para gravidez (categoria X) e lactação. A maior experiência é com a isotretinoína, certamente pela população-alvo usuária. Ocorre teratogenicidade em cerca de 20 a 40% das gestações a termo, assim como abortamento espontâneo em cerca de 33% das gestações.

As principais manifestações são típicas, sendo denominadas embriopatia retinoide: sistema nervoso central (hidrocefalia, alterações corticais, microcefalia, agenesia cerebelar); aparelho cardiovascular (defeitos septais no átrio e ventrículo, alterações na aorta); olhos (microftalmia e atrofia do nervo óptico); ouvidos (microtia, ausência do canal auditivo, surdez, disfunção vestibular etc.); anormalidades craniofaciais (malformação mandibular, fenda palatina, anencefalia e alterações ósseas diversas) e hipo ou aplasia tímica.

O período de anticoncepção pós-tratamento para isotretinoína, tretinoína e bexaroteno é de 1 mês, e, para a acitretina, é de 3 anos, nos EUA, e 2, na Europa.

Algumas observações importantes sobre o uso do retinoide são:

- embora todas as pacientes e seus responsáveis (quando menores de 18 anos) assinem o termo de consentimento pós-informado, isso não isenta o médico, do ponto de vista legal, de um processo
- do ponto de vista científico, os retinoides não são mutagênicos nem afetam a espermatogênese; no entanto, é recomendável evitar a concepção durante o tratamento a fim de se evitar uma eventualidade médico-legal injustificada
- pelo risco de teratogenicidade, pacientes em uso de retinoides sistêmicos não devem doar

sangue, conforme descrito anteriormente.

## ▪ Alterações laboratoriais

Antes do início da terapia com retinoide sistêmico, deve-se comprovar que o  $\beta$ -HCG é negativo e que os demais exames mencionados adiante estejam na faixa da normalidade. A repetição dos exames deverá ser feita com 3 a 4 semanas e mensalmente com a isotretinoína e com aproximadamente 2 e 3 meses e, posteriormente, a cada 3 meses com acitretina e bexaroteno.

A intensidade das alterações durante a terapia determinará a frequência de novos exames.

À exceção da teratogenicidade, a maioria das alterações é essencialmente dose-dependente, e, portanto, uma redução das doses poderá ser suficiente. Medidas restritivas de natureza alimentar (sobretudo alcoólica) ou em relação a excesso de exercícios físicos podem ajudar.

A rotina laboratorial inclui  $\beta$ -HCG, hemograma completo, TGO, TGP, fosfatase alcalina,  $\gamma$ -GT, glicemia, colesterol, triglicerídios, CPK, ureia, creatinina;  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH (bexaroteno) e EAS.

## ▪ Tratamento com retinoides sistêmicos

Só se deve iniciar a terapêutica se exames laboratoriais estiverem na faixa de normalidade e  $\beta$ -HCG for negativo.

Devem ser ingeridos com a alimentação, pois sua absorção é aumentada em até 50%, e deve-se fracionar, preferencialmente, em duas doses, no caso da isotretinoína. O uso sistêmico, independentemente da doença, não dispensa terapia tópica coadjuvante. A acitretina, em geral, tem eficácia discretamente superior à isotretinoína nas doenças de ceratinização, à exceção da doença de Darier, e parece ser menos tóxica a longo prazo.

O uso de umectante labial é mandatório, principalmente para os usuários de isotretinoína (100% deles) devido à queilite.

## ***Isotretinoína***

É extremamente eficaz no tratamento da acne (Figura 85.2). O mecanismo de ação está relacionado com correção do distúrbio de ceratinização com adelgaçamento da camada córnea, diminuição da adesividade dos queratinócitos, atrofia temporária das glândulas sebáceas e com a diminuição da quimiotaxia de neutrófilos. Age também modificando a composição do sebo (menor conversão de triglicerídios).

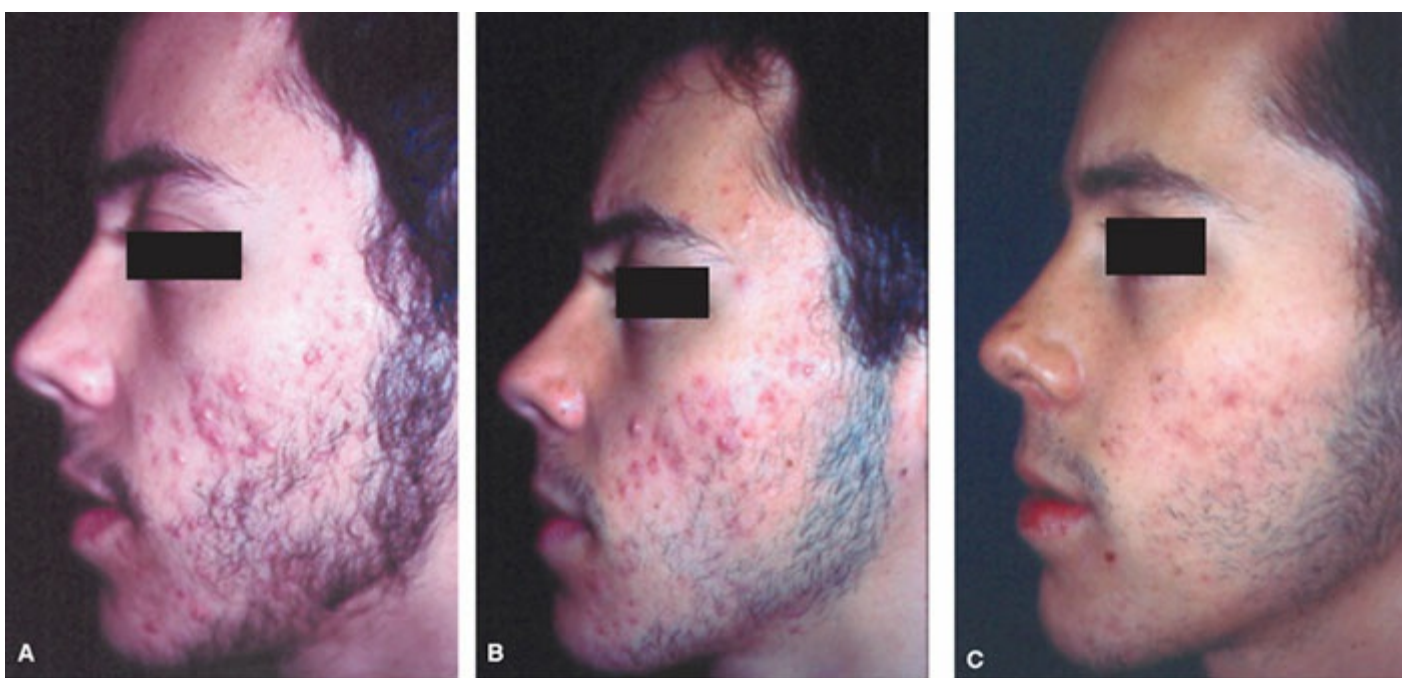


Figura 85.2 A. Acne – tratamento com isotretinoína oral. B. Evolução de 2 meses; dose 0,75 mg/kg/dia. C. Evolução de 5 meses.

Embora doses baixas sejam discretamente inferiores em termos de eficácia e menos tóxicas, a possibilidade de recidiva é muito superior. A dose recomendada deve ser entre 0,5 e 1 mg/kg/dia para alcançar a dose total de 120 mg/kg em pouco mais de 5 meses. Diz-se que, quando se chega à dose total de 120 a 150 mg/kg, a chance de recidiva torna-se menos provável. Tratamentos prolongados potencializam o risco de gravidez e suas implicações legais em caso de teratogenia.

Embora seja muito difícil comparar as diversas situações, estima-se que haverá necessidade de novo tratamento em cerca de 20% dos pacientes, e, em um número bem maior de pacientes, deverá ser feito um controle posterior da acne com terapia tópica. A acne no tronco, em geral, demanda tratamento mais prolongado e dose maior.

Pacientes propensos a recidivas são os portadores das formas mais graves da doença ou pacientes muito jovens. Mulheres com distúrbios hormonais certamente apresentarão recidiva. Pode haver um agravamento inicial do quadro da acne entre 2 e 8 semanas (*flare-up*), em especial em pacientes masculinos, com menos de 16 anos, que apresentam comedões fechados e em uso de doses acima de 0,5 mg/kg/peso.

Estão contraindicados *peelings*, químicos ou cirúrgicos, por, pelo menos, 6 meses após o tratamento com isotretinoína. Sua apresentação é em cápsulas de 10 e 20 mg.

## **Acitretina**

É extremamente eficaz no tratamento de diversas dermatoses: psoríase, doença de Darier, pitiríase rubra pilar, ictioses, ceratodermia palmoplantar, entre outras (Figuras 85.3 a 85.7). A resposta clínica, bem como a toxicidade são dose-dependentes.



Figura 85.3 A. Psoríase – tratamento com acitretina. B. Evolução de 10 semanas; dose 40 mg/dia.



Figura 85.4 A. Doença de Darier – tratamento com acitretina. B. Evolução de 5 meses e meio; dose 30 mg/dia.

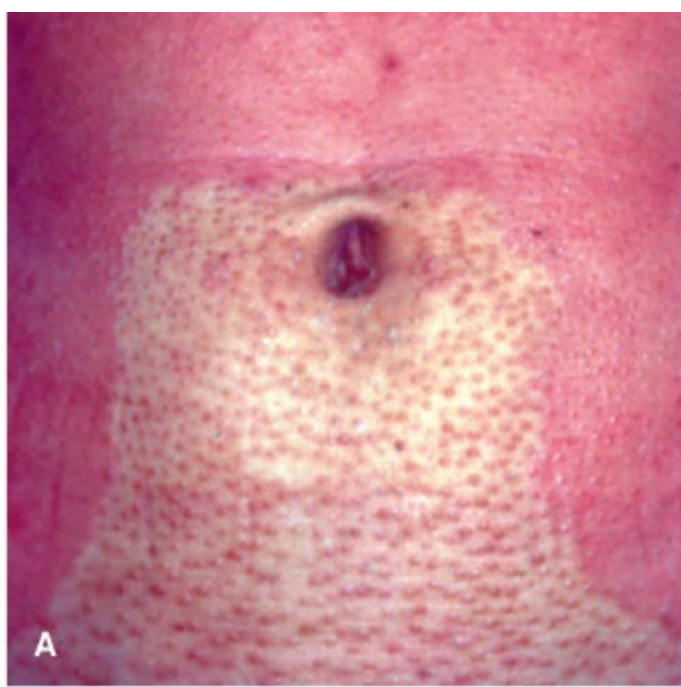


Figura 85.5 A. Pityriase rubra pilar – tratamento com etretinato. B. Evolução de 4 meses.





Figura 85.6 A. Ictiose lamelar – tratamento com acitretina. B. Evolução de 5 meses; dose 30 mg/dia.



A resposta terapêutica nas diversas formas de psoríase pode ser considerada de muito boa a excelente, sobretudo nas formas pustulosas e eritrodérmica, à exceção da forma vulgar, não extensa. É eficaz na psoríase desencadeada por infecção pelo HIV.

A dose inicial total deve ser entre 20 e 30 mg, devendo ser reajustada, para mais ou para menos, em função da resposta terapêutica e da eventual toxicidade após 2 a 3 semanas. A dose poderá chegar até 0,75 mg/kg/dia. Na psoríase, o uso inicial de altas doses pode se associar a um agravamento inicial do eritema ou extensão.

O uso de metotrexato associado pode potencializar a hepatotoxicidade. Pode-se fazer PUVA associado (método REPUVA). Não ocorre rebote ao término da terapia. A apresentação é em cápsulas de 10 e 25 mg.

## **Bexaroteno**

Está indicado no tratamento de linfomas cutâneos de células T (LCCT) refratário a, pelo menos, uma terapia sistêmica. É mais responsivo quando atua na fase em placas. Ocorre resposta em 50 a 60% dos casos em 2 meses. Pode desencadear hipotireoidismo; portanto, há que se avaliar periodicamente TSH e  $T_4$  e pode ser mielotóxico. É empregado na dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/dia, dose essa que deverá ser reajustada conforme a eficácia e a toxicidade. A apresentação é em cápsulas de 75 mg; dose única.

## **Ácido retinoico**

Apesar de não ser da prática clínica do dermatologista, o ácido retinoico, na sua apresentação sistêmica em hematologia, tem alguns eventos adversos cutâneos. Tem indicação no tratamento da leucemia promielocítica aguda. Seu uso está associado ao aparecimento da *síndrome do ácido retinoico*, que é potencialmente fatal e se caracteriza por febre, dificuldade respiratória, edema generalizado, inclusive pleural e pericárdico, com eventual hipotensão em 25% dos casos, cerca de 3 semanas após o início; é uma das causas de *síndrome de extravasamento capilar sistêmico* ou *leak-síndrome*. Outra causa medicamentosa desta é o fator estimulador de granulócitos. Temos ainda doenças cutâneas como as eritrodermias psoriáticas ou não e a psoríase pustulosa generalizada. A etiologia idiopática é a mais prevalente, é recorrente, e os fatores desencadeantes são a menstruação, a sinusite e alergia ao pólen.

Outro quadro mórbido associado é o desencadeado por hiper-histaminemia associada ao aumento de basófilos (diferenciação induzida pela substância), que leva a choque e ulcerações gastrintestinais. Na remissão da leucemia pode ocorrer síndrome de Sweet. A dose empregada é de 45 mg/m<sup>2</sup>/dia. A apresentação é em cápsulas de 20 mg.

### **■ Interações medicamentosas**

As substâncias que aumentam o nível plasmático ou a toxicidade dos retinoides são: vitamina A,

tetraciclina, genfibrozila (bexaroteno), macrolídeos e azóis.

Retinoides podem aumentar o nível plasmático da ciclosporina, via CYP 3A4.

As substâncias que podem diminuir o nível plasmático do retinoide são: rifampicina, rifambutina, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina; via CYP 3A4.

Acitretina pode diminuir o nível de contraceptivos à base de progesterona (*minipill*).

Outras interações importantes são álcool e metotrexato.

Excepcionalmente, pode haver interação dessas substâncias com retinoides tópicos.

## ▪ Efeitos colaterais

São muito numerosos e, essencialmente, dose-dependentes, à exceção da teratogenicidade que é, indiscutivelmente, o motivo mais preocupante do ponto de vista médico. É certo que 100% dos pacientes apresentarão algum tipo de efeito colateral, com medicação por via oral, que pode ser clínico e/ou laboratorial e que, excepcionalmente, é potencialmente fatal ou seriamente preocupante.

Considerando as indicações clínicas e o tempo de uso, pode-se dizer que o tratamento de acne com isotretinoína é bastante seguro, pois se espera a reversão de todos os efeitos colaterais após o término do tratamento. Já o uso da acitretina, devido à natureza crônica das doenças a serem tratadas, pode deixar algumas sequelas irreversíveis, porém é a única opção terapêutica para determinadas doenças desfigurantes, como as ictioses, que até então não tinham terapia efetiva. É uma classe de medicamentos extremamente eficaz que, pelo exposto, deve ser prescrita após avaliação consciente do risco-benefício.

## **Teratogenia**

É recomendável sempre o uso de dois métodos anticoncepcionais. Só iniciar o tratamento após a menstruação e um teste para gravidez negativo. Pacientes não confiáveis não devem receber a prescrição (itens *Contraindicações* e *Interações medicamentosas*, anteriormente).

## **Efeitos mucocutâneos**

A queilite ocorre em 100% dos pacientes que usam isotretinoína e serve como marcador para saber se o paciente está de fato realizando o tratamento. A pele se torna xerótica, fina, e um aumento da fragilidade ocorre em 80% dos casos, predispondo a infecções pelo *Staphylococcus aureus*. É a denominada *dermatite retinoide*, que também torna a pele mais sensível à radiação; este efeito é dose-dependente. Deve-se recomendar evitar exposição solar intensa e o uso de fotoprotetores. A dermatite retinoide não deve ser confundida com uma autêntica fotossensibilidade.

Descamação das palmas e/ou plantas ocorre com maior frequência com a acitretina. Ressecamento nasal com epistaxe (cerca de 20%), oral e ocular, é frequente. É difícil precisar a incidência, pois esta depende de onde (latitude) provém o relato.

Tecido de granulação exuberante pode ocorrer nas lesões mais inflamadas da acne, sobretudo no tronco, e a acitretina desencadeia tipicamente no canto das unhas; descrevemos um caso único de localização conjuntival com acitretina.

Raríssimos casos de pioderma gangrenoso estão associados ao uso da isotretinoína.

Alguns casos de urticária (provavelmente devido ao parabeno da cápsula), assim como eritema nodoso e multiforme, já foram descritos.

Unhas podem se tornar frágeis, com onicorrexe e onicosquizia; onicólise pode ocorrer. Essas alterações são mais frequentes com acitretina, assim como o eflúvio telógeno, do que com isotretinoína ou bexaroteno. Em geral, surge após o término da terapia ou em caso de redução acentuada da dose. Hematúria por alteração da mucosa pode ocorrer e relaciona-se mais com a acitretina.

## **Alterações ósseas**

São numerosas e tendem a ocorrer, sobretudo, com doses mais elevadas e em tratamentos prolongados. Dores ósseas podem ocorrer sem alterações radiológicas associadas. Osteoporose, calcificação dos ligamentos e inserção dos tendões (particularmente tornozelos), espessamento periosteal, fechamento prematuro das epífises, remodelação de ossos longos e hiperostose cortical (DISH, *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*). O desenvolvimento de osteófitos durante o tratamento pode ser uma das manifestações da DISH e, quando intensa, com acometimento dos ligamentos posteriores, pode levar a quadros compressivos medulares graves que podem requerer cirurgia. Em geral, a típica calcificação dos ligamentos na DISH é assintomática. Tratamentos prolongados, dependendo da situação, merecem avaliação radiológica pré-terapêutica e anual.

## **Alterações oculares**

Certo grau de blefaroconjuntivite ocorre com frequência; porém, conjuntivite estafilocócica ocorre em 7% dos casos (a colonização do saco conjuntival chega a 62% dos pacientes). Tais dados da literatura não coincidem com a prática clínica. O uso de colírios ajuda a melhorar as manifestações. Pacientes que usam lente de contato devem ser bem orientados sobre o risco de complicações. Erosões de córnea raramente ocorrem. Distúrbios da visão, acompanhados de cefaleia intensa, podem ser prenúncio do quadro de pseudotumor cerebral (ver adiante). Perda da visão noturna (niclópsia) é rara, assim como dificuldade de distinção entre cores, devido à diminuição da formação de rodopsina.

## **Alterações hepáticas**

Ocorre alteração de TGO e TGP em cerca de 15 a 20% dos pacientes, porém franca hepatite é infrequente, podendo-se, pois, reduzir a dose ou interromper o tratamento. Há casos excepcionais de hepatite fulminante. Suspensão imediata deve ser adotada no caso de elevação maior que 3 vezes em relação ao valor normal e suspensa ou reduzida em caso de 2 a 3 vezes. É recomendável

evitar bebidas alcoólicas também pelas alterações lipídicas. Alterações gastrintestinais inespecíficas são ocasionalmente relatadas.

## **Metabolismo lipídico**

Torna-se alterado com frequência em quase 50% dos casos (triglicerídios 50% e colesterol 30%) dos pacientes que utilizam acitretina e isotretinoína e em 70% dos casos de usuários de bexaroteno, que inclusive são recomendados a utilizar atorvastatina (item *Interações medicamentosas*, anteriormente). Evitar álcool e instituir controle dietético podem ser medidas suficientes para corrigir a dislipidemia. *Níveis de triglicerídios acima de 500 mg/dL ou colesterol acima de 250 mg/dL devem levar o médico a suspender o tratamento.*

## **Pancreatite**

É rara, potencialmente fatal e consequente à dislipidemia (aumento de triglicerídios acima de 770 mg/dL). Ocorre com maior frequência nos usuários de bexaroteno.

## **Alterações neuropsiquiátricas**

Embora a maioria dos casos descritos de pseudotumor cerebral tenha ocorrido com o uso concomitante de antibióticos da família das tetraciclina, os retinoides podem, por si, desencadeá-lo. O pseudotumor se manifesta por cefaleia intensa, náuseas, vômitos e papiledema. Cefaleia leve e transitória é frequente.

Quanto às alterações de comportamento, o assunto é bastante controverso, pois é difícil saber se, de fato, está relacionado com o uso da isotretinoína em si. Se for considerado o número de suicídios relatados entre os mais de 5 milhões de usuários, é encontrado um número 5 a 6 vezes menor do que na população geral. Depressão ocorre em cerca de 17% dos jovens. Particularmente, os autores não estão convencidos dessa relação. No entanto, é possível que alguém que utilize a acne como justificativa para suas dificuldades de relacionamentos socioafetivos possa entrar em depressão após a cura da doença. Todo paciente merece atenção cuidadosa, e se forem identificadas manifestações de depressão, o médico deve reforçar e melhorar a relação médico-paciente e, caso não seja suficiente, encaminhar o paciente a um psiquiatra.

## **Sistema musculoesquelético**

Mialgia ocorre em 15% dos pacientes que fazem o uso de isotretinoína e raramente nos usuários de acitretina. Elevação da CPK seguramente ocorre nos pacientes que têm mantido atividade física intensa, e, por isso mesmo, deve-se recomendar enfaticamente diminuí-la durante o tratamento.

## **Alterações tireoidianas**

Ocorrem exclusivamente em 40% dos usuários do bexaroteno e caracterizam-se por aumento do TSH e redução de T<sub>4</sub>.

## Alterações hematológicas

Não costumam ser importantes nem frequentes, porém o são com bexaroteno (leucopenia em 28% dos pacientes).

## ► Retinoides tópicos

Testado inicialmente no tratamento dos distúrbios de ceratinização, o ácido retinoico foi empregado pela primeira vez no tratamento da acne em 1969. Há cerca de 20 anos, foi demonstrado o seu efeito antifotoenvelhecimento e, até recentemente, era o único retinoide disponível. Nos últimos anos foram introduzidos no mercado adapaleno (acne e fotoenvelhecimento), isotretinoína (acne, fotoenvelhecimento), tazaroteno (psoríase e acne) e alitretinoína (sarcoma de Kaposi).

No tratamento da acne podem ser encontrados nos veículos creme ou gel e nas formulações antifotoenvelhecimento associadas a emolientes.

A denominada *dermatite retinoide* é, de longe, o principal efeito colateral do ácido retinoico, e consiste em irritação cutânea caracterizada por eritema, descamação, ardência e/ou prurido. É tão frequente que os pacientes devem ser orientados previamente a diminuir a frequência ou a quantidade da substância aplicada em caso de manifestação intensa. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade e devem estar orientados a evitar o sol e utilizar fotoproteção.

Em geral, os retinoides são fotolábeis e, por isso, devem ser aplicados à noite. Alguns ensaios demonstram certa atividade no tratamento de lesões pré-neoplásicas. Embora seja improvável que o uso tópico cause teratogenicidade, é contraindicado na gravidez.

Os efeitos do ácido retinoico já se fazem notar após poucos meses de uso nas alterações histopatológicas do fotoenvelhecimento, e consistem em substituição da atrofia por hiperplasia epitelial, aumento da produção de colágeno e da angiogênese. Há, ainda, maior uniformidade na distribuição dos grânulos de melanina, destruição de ceratoses actínicas microscópicas e evidente melhora das rugas finas.

Está indicado também no tratamento das estrias em concentrações mais elevadas (0,1%), por atuar também estimulando a síntese do colágeno por inibição da colagenase.

O ácido retinoico (vitamina A ácida ou tretinoína) é encontrado já industrializado nas concentrações de 0,25 e 0,05% na apresentação gel ou creme a 0,025, 0,05 e 0,1%. Pode ser manipulada, sendo utilizada, com frequência, a solução a 0,05% no tratamento da acne no tronco.

O adapaleno é extremamente eficaz no tratamento da acne e é bem menos irritante e fotossensibilizante. Existe na concentração de 0,1% em creme ou gel e mais recentemente em gel a 0,3%, sendo utilizado também no tratamento do fotoenvelhecimento (embora não existam estudos comprovando esse efeito, sendo empregado por analogia ao ácido retinoico). Outra nova formulação lançada para o tratamento da acne é a que associa adapaleno a 0,1% e peróxido de

benzoíla a 2,5%, com grande eficácia.

A isotretinoína é também extremamente eficaz no tratamento da acne, sendo bem menos irritante do que o ácido retinoico. Existe na concentração de 0,025 e 0,05% em gel ou creme.

O tazaroteno em creme, 0,05 ou 0,1%, é o primeiro retinoide de uso tópico para psoríase, embora também seja útil no tratamento da acne. Está indicado nos casos com acometimento de até 20% da superfície corpórea. Deve ser aplicado 1 vez/dia. Efeitos colaterais ocorrem em 10 a 30% dos pacientes: prurido, sensação de queimação, eritema, irritação, descamação, xerodermia, piora da psoríase e dor local, e são dose-dependentes. Está contraindicado em grávidas, e mulheres devem ser alertadas a tomarem medidas anticonceptivas efetivas. Fármacos reconhecidamente fotossensibilizantes devem ser evitados, pois pode haver efeito somatório. Tem sido preconizada a sua associação a corticoides de média potência, 1 vez/dia. Nesse caso, ocorre melhora de 50% ou mais, na avaliação dos médicos, e em 90%, na opinião dos pacientes, na 12<sup>a</sup> semana de tratamento.

A alitretinoína tem seu uso aprovado para o tratamento tópico do sarcoma de Kaposi cutâneo a 0,1% em gel, 3 vezes/dia. O uso sistêmico ainda está em estudo para essa doença e já aprovado seu uso no tratamento do eczema crônico das mãos e/ou pés (Capítulo 15).

## ► Bibliografia

- Armstrong RB, Kim HJ. Retinoids for the future: Investigational approaches for the identification of new compounds. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 2):S38-42.
- Azulay DR, Azulay-Abulafia L, Costa JA e Sodr e CT. Tecido de granula o exuberante. Efeito colateral da terapêutica com isotretinoína. *An Bras Dermatol*. 1985 Jul-Aug;60:179-82.
- Berbis P, Bun H, Geiger JM. Acitretin and oral contraceptives: interaction study. *Arch Dermatol Res*. 1988;280(6):388-9.
- Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ *et al*. Prevention of skin lesion and reduction of keratotic skin lesion during acitretine therapy in renal transplant recipients. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1933-8.
- Bressan AL, Gripp AC, Oliveira EF, Silva RS. Síndrome de extravasamento capilar sistêmico. *An Bras Dermatol*. 2011 May-Jun;86(3):593-5.
- DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S176-82.
- DiGiovanna JJ. Retinoids for the future: oncology. *J Am Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 2):S34-7.
- Dong D, Ruuska SE, Levinthal DJ *et al*. Distinct roles for retinoic acid-binding proteins I and II in regulating signaling by retinoic acid. *J Biol Chem*. 1999 Aug 20;274(34):23695-8.
- Ellis CN e Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S150-7.
- Elmazar MM *et al*. Pattern of retinoid-induced teratogenic effects related to receptor RAR alpha, RAR beta and RAR gamma. *Teratology*. 1996 Mar;53(3):158-67.
- Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1992 Aug 15;117(4): 292-6.



- Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression and isotretinoin: is there a causal link? *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S168-75.
- Jick H. Retinoids and teratogenicity. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Aug;39(2 Pt 3):S118-22.
- Kang S, Li XY, Duell EA *et al*. The retinoid X receptor agonist 9-cis-retinoic acid and the 24-hydroxylase inhibitor ketoconazole increase activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol*. 1997 Apr;108(4):513-8.
- Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 2):S7-S12.
- Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis*. 1995 Mar;55(3):165-8.
- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol*. 2005 Mar 1;174(5):2467-70.
- Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005 Jun;24(2):92-102.
- Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Dec;26(4):210-20.
- Miles S. The importance of screening for laser-assisted in situ keratomileusis operatio (LASIK) before prescribing isotretinon. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):180-1.
- Nguyen EQH, Wolverton SE. Systemic retinoids. In: Wolverton, SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 1<sup>+</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- Petkovich PM. Retinoic acid metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S136-42.
- Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):115-23.
- Rabello-Fonseca RM, Chieppe J, Avè M, Cuzzi T, Azulay DR, Manela-Azulay M. Isotretinoína oral: uso em dermatologia. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2006 Jul-Set;64(3):309-24
- Raso PB, Avelleira JCR, Azulay DR. Granulation tissue in palpebral conjunctivae associated with acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb;58(2 Suppl):S41-2.
- Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB *et al*. Efficacy and safety of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical steroids. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):808-17.
- Sardana R, Seghal N. Retinoids fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol*. 2003 May;30(5):355-80.
- Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S158-67.
- Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, Soares D, Avelleira JC, Azulay DR. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol*. 2008 Sep;47(9):953-6.
- Törmä H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):S143-9.
- Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Aug;39(2 Pt 3):S25-33.
- Wolbach SB, Howe PR. Tissues changes following deprivation of fat-soluble vitamin A. *J Exp Med*. 1925 Nov 30;42(6):753-77.

# Agentes Citotóxicos e Imunomoduladores

*Larissa Hanauer, Tiago Silveira Lima e David R. Azulay*

## ▶ Agentes citotóxicos

Os agentes citotóxicos incluem os agentes *alquilantes* (mostarda nitrogenada, ciclofosfamida, clorambucil e melfalan) e os *antimetabólitos* (metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil, hidroxiureia e 5-fluorouracila). De maneira geral, essas medicações atuam interferindo na síntese proteica e/ou nucleica, alterando a replicação celular e, conseqüentemente, causam a morte celular.

Os agentes citotóxicos são empregados com sucesso em inúmeras doenças dermatológicas, como psoríase, buloses, doenças do tecido conjuntivo, dermatoses neutrofilicas e micose fungoide, trazendo melhora importante na qualidade de vida do paciente. Entretanto, por potencialmente causarem inúmeros efeitos colaterais, como mielossupressão, imunossupressão, carcinogênese e teratogenicidade, seu uso é restrito a casos graves e recalcitrantes. Quando esses medicamentos estiverem indicados, o dermatologista deve estar capacitado a administrar, monitorar, além de identificar e tratar possíveis efeitos adversos.

É importante ressaltar que essas medicações são amplamente utilizadas por outras especialidades médicas e, muitas vezes, o dermatologista é chamado a opinar sobre reações cutâneas frequentemente causadas por esses fármacos. No Quadro 18.2 (Capítulo 18) são apresentados os principais efeitos adversos cutâneos desses medicamentos.

## ■ Agentes alquilantes

São fármacos amplamente utilizados no tratamento de neoplasias. Pertencem a esse grupo:

mostarda nitrogenada, ciclofosfamida, clorambucil e melfalan. Todos eles reagem por intermédio da alquilação do DNA, levando à sua destruição e, com isso, alteram o funcionamento celular. São considerados agentes não específicos em relação ao ciclo celular, uma vez que não atuam pontualmente em determinada fase do ciclo, embora seus efeitos sejam mais significativos em células de alto *turnover* em proliferação. Desencadeiam uma série de efeitos colaterais no organismo, principalmente nas estruturas de maior replicação celular, como medula óssea, mucosa gastrintestinal e folículo piloso. Por isso, são pesquisados novos agentes com ação mais específica nos locais indicados, diminuindo os danos em tecidos saudáveis, como RRx-001, 3-bromopiruvato e TH-302. Merece destaque seu grande efeito gonadotóxico, principalmente nos testículos, e a relação com teratogenicidade e infertilidade, por vezes irreversível. Na dermatologia, são úteis como poupadores de corticoides em alguns casos.

### ***Mostarda nitrogenada (cloridrato de mecloretamina)***

A mostarda nitrogenada (Onco-cloramin®) apresenta ampla aplicação no tratamento antineoplásico. Pode ser usada por via sistêmica (esquema MOPP – mecloretamina, Oncovin® [vincristina], procarbazina e prednisona), clássico no tratamento de linfomas ou por via tópica.

Na dermatologia, a aplicação tópica está indicada na fase não tumoral da micose fungoide. Seu exato mecanismo de ação não é conhecido, mas parece atuar como citotóxico e como sensibilizante, já que, invariavelmente, ocorre eczema de contato, o que, muitas vezes, inviabiliza o tratamento. Há relatos de sucesso também no tratamento de psoríase e histiocitose de células de Langerhans. Não há absorção sistêmica significativa com o seu uso local, sendo seus níveis sanguíneos indetectáveis.

Recomenda-se a aplicação logo após preparada a solução a 20% (duas ampolas de 5 mg em 50 mL de água) e pincelar sobre as lesões, diariamente até a remissão completa das mesmas. Deve-se aplicar pouca quantidade sobre as dobras, evitar áreas já irritadas, bem como a face, a região genital e aquelas com solução de continuidade (absorção). As aplicações podem, inclusive, ser realizadas pelo próprio paciente, devidamente instruído, em casa, com supervisão médica semanal. Após remissão completa, segue-se a terapia de manutenção por período de 1 a 2 meses. A recaída após a suspensão do medicamento geralmente é rápida. Nesses casos, o tratamento pode ser reiniciado sem redução da eficácia.

É contraindicada em pacientes com hipersensibilidade prévia à medicação e deve ser utilizada com cautela nos pacientes anteriormente submetidos à radiação. O efeito adverso mais comum é o eczema de contato por irritante primário ou alérgico, principalmente em formulações aquosas. Nesses casos, deve-se reduzir a frequência de aplicações, realizar a dessensibilização por meio de diluição ou PUVA-terapia, já que esta diminui o número de células de Langerhans. Posteriormente, pode-se reintroduzir a mostarda nitrogenada em concentrações mais baixas.

Além da eczematização, podem ocorrer hiper e/ou hipopigmentação pós-inflamatória e há

relatos de surgimento de neoplasias cutâneas não melanoma, sobretudo carcinoma espinocelular, em pacientes submetidos à terapia com mostarda nitrogenada.

## **Ciclofosfamida**

A ciclofosfamida (Enduxan®) é um agente alquilante derivado da mostarda nitrogenada (mecloretamina). Na dermatologia é utilizada no tratamento de micose fungoide, vasculites, buloses, dermatoses neutrofílicas e doenças do tecido conjuntivo, sobretudo em associação com corticosteroides.

É biologicamente inativa, sendo necessária metabolização hepática, via cromossomo P450 para sua ativação. Ela deprime mais intensamente os linfócitos B que as células T, além disso, entre as células T, os linfócitos T supressores (CD8) são significativamente mais afetados que os linfócitos T *helpers* (CD4). É contraindicada na gestação, lactação, mielossupressão e hipersensibilidade à ciclofosfamida. Além disso, há relatos de reação cruzada entre a ciclofosfamida, o clorambucil e a mostarda nitrogenada. Infecção ativa e alterações nas funções hepáticas e renais são contraindicações relativas.

Os efeitos colaterais incluem carcinogenicidade (linfoma não Hodgkin, leucemia, carcinoma de bexiga e carcinoma espinocelular), mielossupressão, alopecia (eflúvio anágeno), náuseas, vômitos e cistite hemorrágica. Esta ocorre em 5 a 40% dos casos e requer monitoramento cuidadoso, já que frequentemente é seguida do desenvolvimento de carcinoma de células transicionais da bexiga. A hematúria é sinal precoce da cistite hemorrágica e, nesses casos, deve-se suspender a medicação. Já foram relatados casos de síndrome de Stevens-Johnson com seu uso. A toxicidade provavelmente é decorrente de um metabólito da ciclofosfamida chamado acroleína. Tem-se utilizado mesna (2-mercapto-etanosulfonato de sódio) para reduzir esse efeito adverso.

A dose varia entre 1 e 3 mg/kg/dia, e quando maior que 200 mg/dia invariavelmente ocorre mielossupressão. Os pacientes devem ser monitorados, principalmente mediante hemograma e exame de urina, e devem ser orientados a beber bastante líquido e urinar frequentemente.

Comumente na dermatologia, a ciclofosfamida é utilizada como poupadora de corticosteroide. Nesses casos, a combinação das duas medicações é feita até a remissão da doença, sendo a ciclofosfamida mantida após a retirada do corticosteroide. Há tendência a sua utilização sob regime de pulsos, por via intravenosa, com boa eficácia e menos efeitos adversos.

## **Clorambucil**

Agente derivado da mostarda nitrogenada, o clorambucil está indicado nos linfomas de baixa malignidade, no xantogranuloma necrobiótico, na leucemia linfocítica, nas buloses, nas dermatoses neutrofílicas e nas colagenoses. É utilizado por via oral na dose de 0,05 a 0,2 mg/kg/dia durante 3 a 6 semanas. Sua apresentação comercial é em comprimidos de 2 mg (Leukeran®). Comumente é utilizado em combinação com a corticoterapia. É o menos tóxico dos alquilantes, embora também menos efetivo. Pode causar mielossupressão, carcinogênese e

eritrodermia esfoliativa.

## **Melfalan**

É um agente também derivado da mostarda nitrogenada, sendo 80 a 90% do fármaco ligado a proteínas plasmáticas. Tem sido utilizado no tratamento de amiloidose sistêmica, melanoma metastático, xantogranuloma necrobiótico, pioderma gangrenoso e escleromixedema. Como efeitos adversos, pode aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias, causar mielossupressão e redução da fertilidade. É administrado por vias oral ou intravenosa, em doses diversas (a maioria em torno de 0,15 a 0,2 mg/kg/dia), com intervalos variáveis. Sua apresentação comercial recebe o nome de Alkeran®, em frascos de 50 mg e comprimidos de 2 mg.

## ■ **Antimetabólicos**

Os agentes metabólitos mais comumente utilizados em dermatologia são o metotrexato e a azatioprina. Outras medicações fazem parte deste grupo que inclui o micofenolato de mofetil, a hidroxiureia e o 5-fluorouracila. Todos eles agem especificamente na fase S do ciclo celular, incorporando-se ao DNA celular e, por meio de quebras ou mutações nas cadeias levam à morte da célula. Assim, os efeitos adversos mais comuns desses medicamentos ocorrem em tecidos com altos índices mitóticos, como medula óssea e trato gastrintestinal.

## **Metotrexato**

O metotrexato (MTX) é um potente antagonista competitivo da enzima di-hidrofolato redutase, sendo estruturalmente semelhante ao ácido fólico. Sua administração sistêmica pode ser feita via oral, intramuscular, intravenosa ou subcutânea. É rapidamente absorvido pelo sistema gastrintestinal. Administração concomitante de alimentação não prejudica sua biodisponibilidade em adultos, mas em crianças, dietas ricas em leite podem diminuí-la. O MTX é um ácido fraco, excretado predominantemente pelos rins. Aproximadamente 50% do MTX absorvido são ligados a proteínas plasmáticas, e a porção ativa da do fármaco permanece livre. Medicações como barbitúricos, cloranfenicol, fenitoína, probenecide, retinoides, sulfonilureias, salicilatos, sulfonamidas e tetraciclina, assim como hipoalbuminemia, podem aumentar a fração livre de MTX e, dessa forma, aumentar tanto o seu efeito benéfico no tecido quanto o potencial de toxicidade. Há evidências de que o MTX seja metabolizado intracelularmente, originando poliglutamatos. Esses metabólitos são potentes inibidores da folato redutase e estão implicados na toxicidade do MTX, uma vez que tende a permanecer longos períodos nos tecidos.

Os mecanismos de ação do MTX incluem:

■ efeito na síntese do DNA: ocorre na fase S do ciclo celular por meio da ligação competitiva e reversível à di-hidrofolato redutase. Esta união de grande afinidade impede a formação do tetra-hidrofolato, cofator fundamental na síntese de bases nucleotídicas para a síntese de DNA e RNA. Essa primeira ligação ocorre dentro da primeira hora de administração do MTX. Dentro das 24

h iniciais ocorre uma segunda inibição competitiva da timidilato sintetase, desta vez mais lenta e parcial. O ácido folínico (Leucovorin®) ou a timidina podem reverter a toxicidade hematológica aguda do MTX

■ efeito sobre os linfócitos T: o MTX suprime mil vezes mais as células T do que a hiperproliferação dos queratinócitos. Assim, parece que ele atua muito mais como um imunossupressor do que como agente antiproliferativo. No entanto, o mecanismo exato de ação sobre os linfócitos permanece desconhecido

■ efeito imunossupressor: pode suprimir primariamente ou secundariamente respostas de hipersensibilidade, mas não atua na hipersensibilidade do tipo tardia

■ efeito anti-inflamatório: inibe indiretamente o metabolismo intracelular da adenosina.

Comercialmente, é apresentado com o mesmo nome em comprimido de 2,5 mg e solução injetável de 50 mg/mL. É de longe o citostático mais utilizado na dermatologia, sobretudo na psoríase, mas também na pitiríase rubra pilar, pitiríase liquenoide aguda e crônica, urticária crônica, sarcoidose, granuloma anular, micose fungoide, papulose linfomatoide e outros distúrbios lipoproliferativos cutâneos CD 30+, buloses, vasculites, doenças neutrofílicas, colagenoses (em especial na morfeia, na dermatomiosite e no lúpus eritematoso cutâneo), dermatite atópica, alopecia areata, entre outras.

Na psoríase, o MTX está indicado em casos eritrodérmicos, artrite psoríásica, psoríase pustulosa e na psoríase em placas extensa. De modo geral, 75 a 80% dos pacientes com psoríase respondem bem ao MTX, sendo a resposta inicial observada entre 1 e 4 semanas do tratamento, com o benefício máximo ocorrendo entre 2 e 3 meses. Geralmente são dadas doses semanais do MTX por via oral, sendo duas as formas de administração: dose única semanal ou três doses divididas em um período de 24 h (esquema preferido). A razão para esta última forma de utilização é explicada pela cinética celular na psoríase. Entretanto, os dois métodos apresentam mesmas efetividade e toxicidade. Inicialmente, são utilizadas doses de 5 a 10 mg/semana, sendo fundamental solicitar a função hepática e hemograma completo 6 a 7 dias após a primeira dose, ou seja, logo antes da dose seguinte. Semanalmente, pode-se aumentar em 2,5 a 5 mg a dosagem do MTX até aproximadamente 30 mg/semana. Os pacientes com psoríase beneficiam-se muito de doses entre 10 e 15 mg/semana. Quando o máximo benefício terapêutico é alcançado, pode-se reduzir paulatinamente (2,5 mg/semana) até a menor dose eficaz. É sugerido o início do tratamento por via oral e, em caso de resposta inadequada ou intolerância gastrointestinal, a medicação deve ser administrada por via parenteral, na mesma dose.

O uso concomitante de ácido fólico para reduzir os efeitos adversos gastrintestinais e o risco de pancitopenia com MTX é controverso, porém majoritariamente indicado. Muitos autores sugerem que seu uso não reduz a eficácia do metotrexato, não havendo consenso sobre o assunto.

Antes de se iniciar o tratamento é fundamental avaliar as contraindicações e solicitar hemograma completo, testes de função hepática (principalmente transaminases), provas de função renal e

sorologia para HIV e hepatites A, B e C. Para o acompanhamento terapêutico são solicitados semanalmente ou quinzenalmente por 1 mês hemograma completo, função hepática e creatinina. Posteriormente, os exames são realizados a cada 1 ou 2 meses. O MTX deve ser suspenso ou sua dose reduzida caso o leucograma seja inferior a  $3.500/\text{mm}^3$  ou, se houver aumento de duas vezes no valor normal das transaminases.

Embora a biopsia hepática seja o padrão-ouro para avaliação da fibrose/cirrose induzida por MTX, existem controvérsias sobre a rotina de monitoramento dos pacientes por ela. A necessidade de biopsia hepática antes de iniciar a terapia é questionável. Já a maioria dos autores preconiza que seja feita, preferencialmente guiada por ultrassonografia, após dose acumulada de 1,5 a 2,0 g em pacientes de baixo risco e a cada 1 g para pacientes de alto risco. Avaliação não invasiva da função hepática (dosagem do peptídeo pró-colágeno tipo III – PIIINP) está atualmente indicada no acompanhamento de pacientes com duas biopsias hepáticas prévias consecutivas normais. Outro exame útil para investigação não invasiva de fibrose hepática é a elastografia hepática (FibroScan®), que consiste em um transdutor de ultrassom montado no eixo de um vibrador, que produz uma vibração de moderada amplitude e baixa frequência (50 Hz), produzindo uma onda elástica que se propaga através do fígado; o ultrassom então, mede a velocidade da onda, que é diretamente proporcional à rigidez hepática. Há também o FibroTest®, um biomarcador sérico não invasivo utilizado para medir o grau de fibrose hepática e a atividade necroinflamatória no fígado. Os protocolos de manejo dos exames são variáveis, mas a combinação dos três exames parece ser o método ideal para acompanhamento de toxicidade hepática. Metanálise recente indicou maior sensibilidade e especificidade com o PIIINP. Outro estudo demonstrou que o FibroTest® é o maior preditor de presença, enquanto o FibroScan® é o maior preditor de ausência de fibrose hepática, não tendo sido avaliado o PIIINP. Assim, pacientes com longos períodos de tratamento com MTX podem ser submetidos à biopsia a cada 3 g de dose acumulada, e nesse intervalo são realizados testes não invasivos para investigar hepatotoxicidade. De qualquer maneira, a fibrose hepática induzida pelo MTX é um evento excepcional, e parece não ter grande relação com a dose acumulada, mas sim com outras comorbidades e fatores de risco, principalmente consumo de álcool, obesidade e diabetes melito tipo II. O Quadro 86.1 resume as condutas sugeridas pelas diretrizes da American Academy of Dermatology e de Manchester para o monitoramento clínico de pacientes em uso de MTX.

#### Quadro 86.1

Protocolos para controle de hepatotoxicidade na vigência de metotrexato.

##### American Academy of Dermatology Guidelines

###### *Pacientes de baixo risco*

Biopsia hepática a cada 1 a 1,5 g de dose acumulada

Após dose cumulativa de 4 g, biópsia a cada 1 g de terapia

###### *Pacientes de baixo risco*

Biopsia hepática a cada 1 a 1,5 g de dose acumulada

Após dose cumulativa de 4 g, biopsia a cada 1 g de terapia

### *Pacientes de alto risco*

Considerar tratamento alternativo

Considerar biopsia de base (início de tratamento; depois de 2 a 6 meses de terapia, para estabelecer eficácia e tolerabilidade da medicação)

Repetir biopsia a cada 0,5 a 1 g de terapia

Após resultados alterados na biopsia

Para padrões histológicos de grau IIIA, repetir a cada 6 meses; considerar terapias alternativas

Para graus histológicos IIIB e IV, descontinuar terapia

### **Manchester Guidelines**

Nível basal de PIIINP (se possível)

Repetir PIIINP a cada 2 a 3 meses enquanto durar a terapia

#### *Indicações de considerar biopsia*

Níveis de PIIINP pré-tratamento > 8,0 mg/L

Ao menos três valores anormais de PIIINP (> 4,2 mg/L) por mais de 12 meses

Níveis de PIIINP acima de 8,0 mg/L em duas amostras consecutivas

#### *Indicações de considerar retirada da terapia*

Nível de PIIINP > 10,0 mg/L em três amostras consecutivas em um período de 12 meses

PIIINP = pró-colágeno tipo III.

As contraindicações absolutas ao uso do MTX são gravidez e lactação. As contraindicações relativas incluem etilismo, redução da função renal, diabetes melito, doença hepática, alterações hematológicas, infecções ativas, imunodeficiência, mulheres ou homens que planejem ter filhos nos próximos 3 meses.

Como efeitos colaterais, podem ser citados:

- toxicidade hepatocelular: doses acumuladas de MTX maiores que 4 g apresentam maior risco de fibrose e cirrose hepática
- toxicidade pulmonar: ocorre em raros casos. É uma reação idiossincrásica e pode levar à morte se o MTX não for suspenso. Pode-se manifestar como pneumonite aguda ou ocorrer de maneira gradual por meio da fibrose pulmonar. Radiografias de tórax ou testes de função pulmonar não previnem a toxicidade pulmonar, devendo ser realizados apenas se o paciente apresentar sintomas sugestivos de pneumonite
- efeitos hematológicos: a pancitopenia é o principal risco de morte nos pacientes em uso de MTX. O risco de pancitopenia é maior quando não há suplementação concomitante de ácido fólico, doença renal (creatinina maior que 1,5 a 2 mg/dL), pacientes idosos com mais de 65 anos e uso concomitante de outras medicações, principalmente sulfametoxazol-trimetoprima e anti-inflamatórios não hormonais. Outros fatores que podem contribuir para a pancitopenia são comorbidades (infecções graves, cirurgia), albumina menor que 3 g/dL e esquemas de administração de MTX diário. O risco é maior nas primeiras 4 a 6 semanas do tratamento, sendo fundamental o acompanhamento clínico e laboratorial nesta fase
- efeitos gastrintestinais: náuseas e anorexia são os sintomas mais comuns. Podem ocorrer vômitos, diarreia e estomatite ulcerativa. A presença desses dois últimos sintomas requer a



suspensão imediata do MTX, pois podem ser as primeiras manifestações indicativas de toxicidade

- teratogenicidade e infertilidade: MTX é teratogênico e contraindicado na gestação. Mulheres em idade fértil em uso de MTX devem ser submetidas a métodos anticoncepcionais. Os homens podem apresentar oligospermia
- alterações no sistema nervoso central: cefaleia, sonolência e vertigem
- carcinogênese: o uso prolongado de MTX parece aumentar o risco de doenças linfoproliferativas e câncer cutâneo, principalmente nos indivíduos submetidos a fototerapia atual ou prévia
- miotoxicidade: mialgias e fadiga em 10% dos usuários da medicação. Remitem com a interrupção do uso. Há relato de piora dos sintomas com a associação com Pantoprazol®.

## **Azatioprina**

A azatioprina (Imuran®) é uma medicação imunossupressora e anti-inflamatória, derivada da 6-mercaptopurina, utilizada em diversas doenças inflamatórias com base autoimune, de forma geral nas imunobuloses, nas fotodermatoses e nos distúrbios eczematosos generalizados.

Na dermatologia, comumente é usada como medicação poupadora de corticosteroides em buloses, vasculites, dermatoses neutrofílicas, colagenoses, dermatite atópica, dermatite actínica crônica, psoríase, líquen plano, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, eritema multiforme, dermatite de contato, *pompholyx*, reação hansênica tipo 1, entre outras.

Seu exato mecanismo de ação é desconhecido. Sabe-se que seus metabólitos ativos são estruturalmente similares às purinas e, por isso, ocorreria inibição do metabolismo das purinas e da divisão celular. A azatioprina também diminui principalmente a função das células T, e ainda de células B e células apresentadoras de antígenos. A medicação demonstrou reduzir o número de monócitos e células de Langerhans, com pouco efeito nos neutrófilos, e prejudicar a síntese de gamaglobulinas.

Após administrada por via oral, a azatioprina é amplamente absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo rapidamente transformada no interior das hemácias em seu metabólito ativo chamado 6-tioguanina, que lentamente se deposita nos tecidos, levando à máxima imunossupressão em torno de 8 a 12 semanas de tratamento. A metabolização da azatioprina depende de três enzimas:

- hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase: metaboliza o fármaco no seu metabólito ativo 6-tioguanina
- tiopurina metiltransferase (TPMT): degrada a tiopurina em metabólitos inativos
- xantina oxidase: degrada a azatioprina em metabólitos inativos.

Essas três vias de metabolização podem estar inibidas em determinados pacientes e, com isso, pode ocorrer aumento do risco de mielossupressão.

A via da tiopurina metiltransferase está reduzida ou até mesmo ausente em alguns pacientes com

polimorfismo genético. Nesses casos, o risco de toxicidade é maior, sendo sugerida a substituição da azatioprina por outros agentes imunossupressores. No entanto, alguns pacientes apresentam altos títulos de TPMT e podem não apresentar resposta clínica adequada com a dose prescrita, uma vez que ocorre intensa catabolização do fármaco. Testes para mensurar a atividade dessa enzima já estão disponíveis em alguns centros, sendo indicados para ajuste da dose do medicamento antes do início do tratamento.

A via da xantina oxidase pode estar inibida por alguns medicamentos, sobretudo pelo alopurinol. Desse modo, há aumento da formação de 6-tioguanina e, conseqüentemente, maior risco de toxicidade. Nos pacientes em que é necessário o uso concomitante desses medicamentos é aconselhável reduzir a dose da azatioprina em 75%.

Sua dose habitual de administração é de 1 a 3 mg/kg/dia, porém alguns autores consideram mandatório o ajuste da dose de acordo com a atividade da TPMT para reduzir o risco de imunossupressão catastrófica. Se não houver resposta clínica adequada em 3 meses de tratamento com a dose ajustada, a azatioprina deve ser suspensa. Antes do início da terapia devem ser feitos anamnese, exame clínico e a solicitação de hemograma completo, bioquímica, provas de função renal e hepática, exame de urina, PPD e teste de gravidez. A cada 2 semanas, nos 2 meses iniciais, deve-se solicitar hemograma completo e transaminases. Posteriormente, esses exames podem ser realizados a cada 2 ou 3 meses de tratamento. Seu nome comercial é Imuran® e está disponível na apresentação de 50 mg por comprimido.

A azatioprina interage com poucas medicações, a saber: alopurinol (inibe xantina oxidase), mesalamina, sulfassalazina (inibe TPMT) e sulfametoxazol, aumentando o risco de toxicidade; inibidores da enzima conversora da angiotensina aumentam o risco de leucopenia; varfarina e pancurônio devem ter suas doses aumentadas em pacientes em uso concomitante com azatioprina.

Está contraindicada em pacientes gestantes (categoria D) com hipersensibilidade ao fármaco e na presença de infecções ativas. Seu uso tem contraindicação relativa em pacientes com história de uso prévio de agentes alquilantes (pelo maior risco de malignidade) e em uso de alopurinol. Não parece ter relação com infertilidade. Apesar de mínimas concentrações terem sido demonstradas no leite materno, segundo a Organização Mundial da Saúde, o risco para a amamentação é maior que o benefício.

Os efeitos adversos gastrintestinais são os mais comumente observados e incluem náuseas, vômitos e diarreia. Estão presentes nos 10 primeiros dias de tratamento e podem ser minimizados com a redução ou divisão da dose e pode ser tomada durante a alimentação.

Pode ocorrer a indução de carcinogênese, com relatos de desenvolvimento de neoplasias linfoproliferativas e carcinomas espinocelulares. Embora este risco aumentado de neoplasias não seja bem documentado em pacientes dermatológicos, aconselha-se acompanhamento clinicolaboratorial nos casos de terapias prolongadas.

A mielossupressão é um evento raro e ocorre especialmente nos pacientes com deficiência de TPMT. Deve-se monitorar a terapia com pedidos seriados de hemograma completo, devendo-se suspender a azatioprina com leucócitos abaixo de 3.500/mm<sup>+</sup>.

A síndrome de hipersensibilidade à azatioprina é um evento adverso raro, descrito como uma síndrome semelhante à hipersensibilidade a anticonvulsivantes. Os sintomas incluem falência cardiovascular, febre, leucocitose, náuseas, artralguas, mialgias e cefaleias. Erupção maculopapular é o achado cutâneo mais frequente, mas há relatos de eritema multiforme, urticária, angioedema e eritema nodoso. Os exames anatomopatológicos das lesões cutâneas caracterizam uma dermatose neutrofílica em sua maioria. Podem ocorrer hepatotoxicidade, pancreatite, insuficiência renal e respiratória. Essa hipersensibilidade ocorre mais frequentemente nas 4 semanas iniciais do tratamento e é mais comum em pacientes em uso concomitante de ciclosporina ou MTX.

## **Micofenolato de mofetil**

O micofenolato de mofetil (MFM, Cellcept®) é um profármaco do ácido micofenólico (MFA), sendo este primeiramente isolado como produto da fermentação do *Penicillium stoloniferum*. O MFA era previamente usado como opção terapêutica para psoríase nos anos 1970, até que evidências de carcinogênese levaram a interrupção de seu uso. O MFM ressurgiu anos depois, com benefícios no campo dos transplantes de órgãos sólidos, sendo aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1995 para prevenção de rejeição a transplantes renais, hepáticos e cardíacos.

Após a administração oral ou intravenosa, o MFM é rapidamente hidrolisado a MFA por esterasas plasmáticas; 97% do MFA circula ligado à albumina. Ele é predominantemente metabolizado no fígado em glucuronídeo fenólico de MFA (GMFA), um metabólito inativo que pode ser convertido para a forma ativa por meio da circulação êntero-hepática. Sua excreção é renal, com menos de 1% da substância sendo eliminada na forma ativa; demonstra relativa segurança em relação a hepato e nefrotoxicidade.

O MFM é um agente imunossupressor seletivo para linfócitos (o que traz menor toxicidade) que inibe a via de síntese de purinas. Seu mecanismo de ação se faz por meio da inibição não competitiva e reversível da inosina monofosfato desidrogenase, depletando os nucleotídeos de guanosina. Assim, o MFM bloqueia a proliferação de células T e B que dependem dessa via. Além dos efeitos citostáticos sobre os linfócitos, o MFM suprime a formação de anticorpos e inibe o recrutamento de leucócitos para as áreas de inflamação. Muitos dos efeitos do MFM podem ser comparados aos da azatioprina. Entretanto, o MFM é muito mais seletivo e apresenta menor risco de toxicidade e mutagenicidade que a azatioprina. Investigações recentes sugerem, ainda, efeito antitumoral (inibe a angiogênese e aumenta a apoptose), anti-hipertensivo, antiaterosclerótico e antifibrótico (agindo favoravelmente na esclerose sistêmica e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro).

Na dermatologia, o MFM está indicado no tratamento de dermatite atópica, dermatite actínica, eczema desidrótico, vasculites, psoríase, buloses, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, colagenoses e dermatoses neutrofilicas. Chama a atenção seu crescente uso *off-label* no manejo de doenças cutâneas. Em estudo, vale citar a sua aplicação em diversas apresentações de líquen plano, sarcoidose, eritema multiforme, eritema nodoso e reações hansênicas.

É utilizado concomitantemente a outros medicamentos ou em monoterapia, como um agente poupador de corticosteroide e nos casos de refratariedade a outras medicações. As doses usuais variam de 1,5 a 2 g/dia, máximo de 3 g/dia, com boa tolerância. Deve-se monitorar cuidadosamente o hemograma completo e a função hepática. Seu efeito terapêutico máximo é esperado em 2 a 3 meses. Para os pacientes portadores de doença renal crônica não se recomenda uma dose maior que 2 g/dia se a taxa de filtração glomerular for menor que 25 mL/min. Para pacientes pediátricos, a literatura preconiza doses entre 600 e 900 mg/m<sup>2</sup>.

Está contraindicado na gravidez (teratogenicidade) e em casos de alergia ao fármaco. As contraindicações relativas incluem lactação, doenças renal, hepática, cardiopulmonar e medicações que interfiram na circulação êntero-hepática. O Quadro 86.2 mostra a relação de medicamentos que alteram os níveis plasmáticos de MFM.

<b>Quadro 86.2</b>		
Interações medicamentosas do micofenolato de mofetil (MFM).		
<b>Medicações que podem reduzir o nível sérico de MFM</b>	<b>Medicações que podem aumentar o nível sérico de MFM</b>	<b>Medicações que podem ter níveis séricos aumentados se administradas junto com MFM</b>
Rifampicina	Salicilatos	Nevirapina
Fluoroquinolonas	Furosemida	Levonorgestrel
Metronidazol	Probenecida	Aciclovir
Glicocorticoides	Aciclovir	Ganciclovir
Ciclosporina	Ganciclovir	
Colestiramina		
Antiácidos		
Sevelamer		
Ferro		

O MFM apresenta menos efeitos colaterais que outros imunossupressores, sendo bem tolerado pela maioria dos pacientes. O efeito adverso mais comum e dose-dependente é a intolerância gastrointestinal, com diarreia, dores abdominais, constipação intestinal, náuseas e vômitos. Esse efeito acomete até 20% dos pacientes na dose de 2 g/dia, mas tende a regredir com a continuidade da terapia e pode ser minimizado com a divisão da dose diária do MFM e seu uso durante as refeições. Raramente são observadas úlceras orais, hemorragia gastrointestinal e esofagite. As alterações hematológicas, como anemia e leucopenia, podem ser observadas em até 5% dos casos. Além disso, efeitos geniturinários, como disúria, urgência, hematúria e infecção urinária, podem ocorrer mais comumente no primeiro ano de tratamento. Outros efeitos incluem febre, dor torácica anterior e posterior, tremores, tontura, acne, erupções cutâneas, edema periférico,

hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipopotassemia, hiperpotassemia, hiperglicemia, dispneia, tosse, faringite, bronquite, pneumonia e disfunção renal.

O MFM vem sendo associado a um aumento no risco de infecções, principalmente nas doses acima de 2 g/dia. Nos pacientes que tomavam entre 2 e 3 g/dia, foi demonstrada taxa de infecção de 2% no caso dos transplantes renais e cardíacos e 5% nos transplantes hepáticos. Entretanto, regimes terapêuticos complexos e imunossupressão intensa tornam as conclusões difíceis na análise desses pacientes. A maior parte dos estudos focaliza a citomegalovirose, e é sugerido um aumento na gravidade, mas não na incidência de doença invasiva. Há ainda relatos de infecções por herpes-vírus simples, herpes-zóster, herpes-vírus tipo 6, papilomavírus (HPV), aspergilose, epididimite recorrente por *Escherichia coli*, microsporidiose intestinal, varicela disseminada, criptococose, candidíase, mucormicose, pneumocistose, entre outras.

Como toda medicação imunossupressora, o potencial de desenvolvimento de malignidades é o efeito colateral mais preocupante. O MFM não demonstrou carcinogênese em estudos animais. Já nos estudos em humanos, o risco de malignidade parece ter relação com a intensidade e a duração da imunossupressão; aparenta ser mais um efeito imunossupressivo cumulativo que um efeito específico desta medicação. Neste caso também, a maioria dos estudos foi realizado em pacientes em regime de terapias múltiplas, causando viés na análise intrínseca da medicação. A maior parte dos relatos refere-se a doenças linfoproliferativas e cânceres cutâneos não melanoma. Também já foram citados carcinoma de mama, carcinoma de células escamosas da epligote, entre outros.

Atualmente só está disponível para administração sistêmica, mas pesquisas estão sendo realizadas para avaliar o uso do MFM tópico no tratamento de doenças como psoríase em placas, evitando os efeitos sistêmicos indesejáveis. Além disso, uma forma de MFM com proteção entérica tem sido utilizada para reduzir os efeitos gastrintestinais e aumentar a sua tolerância.

## **Hidroxiureia**

Agente antimetabólito quimicamente semelhante à ureia, acrescido de um grupo hidroxila. Seu mecanismo de ação se faz por meio da inibição da ribonucleotídeo-redutase, enzima fundamental na síntese do DNA. É indicada no tratamento do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, do melanoma metastático e da síndrome hipereosinofílica. Pode ser usada também no tratamento da psoríase refratária a outros medicamentos tópicos e em pacientes com comorbidades que contraindiquem o tratamento sistêmico. Sua combinação com fotoquimioterapia (PUVA ou *UVB-narrow band*), retinoides ou ciclosporina é eficaz na remissão da psoríase. Gestação, lactação e alergia ao fármaco são contraindicações absolutas. Administração concomitante de Ara-C, discrasia sanguínea, infecção, doenças renal, hepática, endócrina e cardiopulmonar são contraindicações relativas. Pequeno número de pacientes refere sintomas gripais ao início da terapia, que deve ser feita na dose de 20 a 30 mg/kg/dia (Hydrea®). Efeitos colaterais incluem sintomas gastrintestinais e cutâneos (úlceras de perna, reações dermatomiosite-símile). Anemia é observada em 12 a 34% dos pacientes, e alterações megaloblásticas no hemograma estão

presentes em quase todos os pacientes em uso da medicação. Já foi descrito o desenvolvimento de leucemia aguda na vigência do uso de hidroxiureia.

## **5-fluorouracila**

A *5-fluorouracila* é um antimetabólito análogo de pirimidina amplamente utilizado na dermatologia por via tópica para o tratamento de ceratose e queilite actínica, verruga plana, carcinoma basocelular superficial, doença de Bowen, entre outros. Também pode ser utilizada por via intralesional no tratamento do ceratoacantoma, carcinoma basocelular e espinocelular.

As aplicações devem ser diárias, 1 ou preferentemente 2 vezes/dia e devem ser suspensas ao ocorrerem erosões. A duração média do tratamento é de 2 a 4 semanas e os resultados são mais bem observados com 1 a 2 meses após o término das aplicações. A área a ser tratada não deve ser superior a 500 cm<sup>2</sup>, pelo maior risco de efeito sistêmico, em decorrência da absorção percutânea que se situa em torno de 10%. Deve-se fazer o tratamento escalonado quando a região a ser tratada for de tamanho maior.

Com o tratamento ocorre eritema, que se estende muitas vezes a áreas contíguas à lesão, vesiculação, erosão, irritação, dor, prurido e hiperpigmentação. Os pacientes devem estar bem orientados quanto à intensidade dessas manifestações, que são esperadas. Em função da fotossensibilidade, os pacientes devem evitar exposição solar durante e após o tratamento.

A 5-fluorouracila deve ser aplicada com luva ou aplicador não metálico; caso seja aplicada com os dedos, eles têm de ser lavados imediatamente após. Cuidado especial é necessário para evitar contato com os olhos pelo risco de irritação e mesmo ulceração. Está contraindicada em grávidas e deve ser avaliado o risco/benefício durante a amamentação.

Sua administração sistêmica é feita por via intravenosa e não tem aprovação pela FDA para uso em dermatologia. No entanto, há relatos clínicos descritos do seu uso na psoríase, na poroceratose, na micose fungoide, na esclerodermia e no melanoma metastático. Apresentação comercial: Efurix® 5% em creme (Capítulo 12, item *Dermatite flagelada*).

## ▶ **Agentes imunomoduladores sistêmicos**

### ■ **Ciclosporina**

É um agente imunossupressor não citotóxico obtido a partir do fungo *Tolypocladium inflatum gams*. Como supressor, age inibindo especificamente a função dos linfócitos T auxiliares (CD4+), bloqueando a produção das interleucinas, em particular a interleucina-2 por inibição da calcineurina. O bloqueio na produção da IL-2 diminui o número de células CD4. A ciclosporina parece, ainda, inibir a interação dos linfócitos T com antígenos sem alterar os linfócitos supressores, o que favorece a tolerância a transplantes. Além disso, inibe a produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) que regula a expressão de ICAM-1 presente na superfície de queratinócitos e endotélio, sendo responsável por parte da via de migração de células

inflamatórias. Dessa maneira, ao inibir IFN- $\gamma$  e conseqüentemente ICAM-1, há uma redução de linfócitos e de células inflamatórias. Tem marcada eficácia e rápido início de ação.

Após ingestão, a ciclosporina é metabolizada pelo fígado via CYP3A4 (citocromo P450 3A4, membro da família do citocromo P450) e alguns de seus metabólitos concentram-se no fígado, timo, baço e pâncreas; em função do elevado peso molecular não é adequadamente absorvida pela pele. É excretada parcialmente pela bile, sendo cerca de 10% eliminados pelos rins. O pico plasmático é alcançado cerca de 3 h após a ingestão, e deve ser utilizada na dose de 4 a 10 mg/kg/dia, em geral 5 mg/kg/dia. É apresentada na forma de solução 100 mg/mL (Neoral®, Sigmasporin microral®, Sandimmun®) e administrada em doses fracionadas; ingesta pré-prandial aumenta a absorção.

Merece destaque o regime de tratamento por curto período, de resgate, rotacional, ou associado a outras medicações, reduzindo os efeitos indesejáveis. Muitas vezes é aplicada também como poupador de corticoide. Suas principais indicações são psoríase (autorizada pela FDA em 1997) e dermatite atópica. Outras indicações são: eczema desidrótico, pioderma gangrenoso, doença de Behçet, pitiríase rubra pilar, pênfigos, penfigoides, epidermólise bolhosa adquirida, doença de Hailey-Hailey, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses, alopecia areata, urticária crônica refratária, fotodermatoses (urticária solar, dermatite actínica crônica, erupção polimorfa à luz), líquen plano, líquen plano pilar, doença de Ofuji, hidradenite supurativa, prurigo nodular, doença enxerto-*versus*-hospedeiro, síndrome de Sézary.

Diante da possibilidade do uso da ciclosporina, devem-se fazer anamnese minuciosa e exame físico que inclua duas aferições de pressão arterial. Além disso, devem-se solicitar dosagem de creatinina, *clearance* de creatinina, urina de 24 h, exame simples de urina, hemograma completo, testes de função hepática, lipidograma, bioquímica (magnésio, potássio e ácido úrico). Nos dois primeiros meses de tratamento, devem ser solicitados novos exames a cada semana ou 15 dias e medir a pressão arterial. Em seguida, o paciente deve ser examinado a cada 1 ou 2 meses de terapia, sendo necessárias a cada visita a verificação da pressão arterial e a solicitação novos exames. O ideal é que o paciente tenha o calendário vacinal completo antes do tratamento programado e que seja feito acompanhamento odontológico conjunto para se detectar possível hipertrofia gengival e realizar investigação regular para malignidades.

Seus efeitos colaterais importantes incluem nefrotoxicidade aguda e, possivelmente, crônica; as crianças são menos suscetíveis a lesão renal que os adultos. Há ação tóxica no sistema nervoso central, que é reversível com a diminuição da dose e que pode manifestar-se como cefaleia, confusão mental, parestias, plegias e, mesmo, coma. Hipertensão arterial, hirsutismo, hiperplasia gengival, hiperlipidemia, hiperpotassemia, infecções e erupção acneiforme são outros efeitos adversos possíveis. Além disso, pode favorecer o aparecimento de neoplasias quando usada por longo período, especialmente por mais de 2 anos, com doses superiores a 5 mg/kg/dia e concomitantemente a outras medicações imunossupressoras. A literatura registra aumento de

doenças linfoproliferativas e câncer cutâneo, principalmente se há história de fototerapia. Nesse último caso, o uso concomitante de retinoides tem efeito protetor.

Em relação ao manejo dos efeitos adversos, é importante lembrar que a medicação idealmente deve ser prescrita em sua dose máxima (5 mg/kg/dia) por no máximo 1 ano; deterioração aguda da função renal em função do uso da ciclosporina é normalmente reversível, enquanto disfunção renal crônica tende a ser permanente; se há aumento de 30% da creatinina basal do paciente, confirmada por dois valores consecutivos, com intervalo de 2 semanas, a dose deve ser reduzida; quando há surgimento de hipertensão arterial sistêmica, a dose tem de ser diminuída em 25 a 50% ou introduzidos bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos; em casos de erupção acneiforme, tetraciclinas não podem ser utilizadas, por risco de desenvolvimento de psudotumor cerebral.

A interação com outras substâncias é comum, podendo-se potencializar os efeitos da ciclosporina ao inibir o CYP3A4: amiodarona, bloqueadores do canal de cálcio, cetoconazol, itraconazol, macrolídeos (principalmente a eritromicina), quinolonas, inibidores da protease (ritonavir), fluoxetina e sertralina. Medicamentos como corticosteroides, diuréticos e alopurinol aumentam os níveis séricos da ciclosporina por outros mecanismos. A ciclosporina pode ter sua eficácia reduzida quando medicamentos que induzem CYP3A4 são utilizados concomitantemente: rifampicina, betalactâmicos, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, efavirenz e bexaroteno. Atenção deve ser dada ao uso concomitante de outras medicamentos potencialmente nefrotóxicas capazes de aumentar a toxicidade da ciclosporina: aminoglicosídeos, sulfametoxazol-trimetoprima, anfotericina B, anti-inflamatórios não hormonais.

A ciclosporina é contraindicada em pacientes com hipertensão descontrolada, insuficiência renal, infecções graves e história de malignidades prévias (exceto carcinoma basocelular). Como contraindicação relativa vale destacar a história de alta dose cumulativa de PUVA-terapia. O fármaco é excretado no leite materno e atravessa a barreira placentária. É considerada categoria C na gestação, mas os registros não mostram aumento de teratogenicidade, apesar de apontarem para prematuridade e baixo peso ao nascimento.

## ■ Tacrolimo

O tacrolimo (Prograf®) foi inicialmente isolado do fungo *Streptomyces tsukubaensis* como um antibiótico macrolídeo com propriedades imunossupressoras e efeitos colaterais semelhantes à ciclosporina. É considerado um profármaco, uma vez que somente após se ligar a proteínas intracitoplasmáticas, chamadas imunofilinas, torna-se ativo. Este complexo imunofilina-tacrolimo inibe a calcineurina, impedindo a desfosforilação de fatores nucleares e transcrição gênica. Dessa maneira, inibe a formação de IL-2, bloqueando a ativação de linfócitos T CD4+, CD8+, células natural *killer* e monócitos.

Além disso, diminui a liberação de histamina, reduz a função das células de Langerhans e inibe



os receptores de alta afinidade para IgE. O tacrolimo também inibe os linfócitos B e a produção de citocinas como IL-3, IL-5, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ .

O acompanhamento do paciente em uso de tacrolimo é semelhante ao da ciclosporina, com especial atenção à função renal e à pressão arterial.

Seus efeitos colaterais são semelhantes aos da ciclosporina, sendo mais frequentes os casos de hiperglicemia e sintomas neurológicos e menos comuns alterações mucocutâneas e cardiovasculares (Quadro 86.3).

<b>Quadro 86.3</b>		Perfis de toxicidade do tacrolimo e sirolimo.	
<b>Mecanismo</b>	<b>Tacrolimo – inibidor da calcineurina</b>	<b>Sirolimo – inibidor de mTOR</b>	
Potência imunossupressora	+ + + +	+ + +	
Nefrotoxicidade/metabolismo	+ +	–	
Neurotoxicidade	+ +	–	
Diabetogenicidade	+ +	–	
Supressão da medula	–	++	
Efeitos mucocutâneos	+	+	
Prurido	+	+	
Úlceras orais	+	+++	
Acne/foliculite	+	++	
Retardo da cicatrização	–	+	
Hidrosadenite	–	+	
Distrofia da unha	–	++	
Hirsutismo	+	–	
Alopecia	+	–	

(–) nenhum efeito; (+) leve; (+ +) moderado; (+ + +) alto; (+ + + +) extrema toxicidade/potência/incidência.

Na dermatologia, sua eficácia tem sido relatada no tratamento de psoríase, doença de Behçet, pioderma gangrenoso, linfoma cutâneo de células T e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.

## ■ Sirolimo

O sirolimo (Rapamune®), também conhecido como *rapamicina*, apresenta potente atividade imunossupressora e antiproliferativa. Embora estruturalmente semelhante à ciclosporina e ao tacrolimo, não é considerado um inibidor da calcineurina. Ele inibe a progressão do ciclo celular de G1 para a fase S, reduzindo a atividade e a proliferação de linfócitos T, produção de anticorpos e proliferação de queratinócitos. Além disso, diminui a concentração sanguínea do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), podendo levar à regressão de hamartomas e neoplasias cutâneas.

Dessa maneira, o sirolimo apresenta-se como medicamento promissor no tratamento da psoríase,

esclerose tuberosa, sarcoma de Kaposi, queloides e síndrome de Muir-Torre.

É administrado por via oral e 95% da substância absorvida ligam-se às hemácias, sendo excretado principalmente pelas fezes. Os níveis sanguíneos recomendados para terapia imunossupressora variam de 5 a 15 ng/mL.

Seus efeitos colaterais incluem hipercolesterolemia, erupção cutânea, artralgia, diarreia, hipopotassemia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, febre e angioedema (Quadro 86.3). Quando comparado a outros imunossupressores, apresenta menor risco de nefrotoxicidade, neurotoxicidade e distúrbios linfoproliferativos.

Por apresentar mecanismo de ação diferente da ciclosporina, bem como menos risco de efeitos colaterais, alguns autores sugerem a utilização concomitante do sirolimo e da ciclosporina, ou em substituição desta. O sirolimo tem se mostrado capaz de prevenir o aparecimento de câncer de pele não melanoma e até outras neoplasias em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos ou com história de fototerapia. Alvo de vários estudos recentes, mostra ser um medicamento promissor em vários aspectos no campo dermatológico.

## ■ Talidomida

*Fernanda S. L. Vianna, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

Na década de 1960, a talidomida foi amplamente utilizada em todo o mundo como um sedativo seguro. Estudos de toxicidade falharam em mostrar uma dose letal e esta medicação passou a ser comercializada sem receita médica, alcançando altos índices de venda em todo o mundo. Mas pouco tempo após o início da comercialização, surgiram relatos de nascimentos de bebês com graves malformações congênitas, principalmente defeitos de redução de membros que foram chamados na época de *focomelia* por se assemelharem aos membros de focas. Pouco tempo após sua retirada, a medicação foi descoberta como importante terapia no eritema nodoso da hanseníase (ENH), tornando-se um dos medicamentos de escolha nessa condição. Entretanto, seu uso não ficou restrito a essa condição, pois na década de 1990 foram descobertas outras propriedades farmacológicas: antiangiogênicas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras.

Trata-se de um derivado não polarizado do ácido glutâmico, sendo uma  $\alpha$ -N-ftalimidoglutarimida. Após ingestão oral, é rapidamente absorvida e sua excreção é predominantemente não renal, e menos de 1% da substância é encontrada na urina após 24 h. É hidrolisada no fígado.

O mecanismo de ação se faz pelos seus efeitos nos tecidos neural e vascular (inibe a angiogênese), por efeitos hipnosedativos e suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Dentre estas últimas destacam-se a degradação do RNA mensageiro (mRNA) do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), diminuição de linfócitos CD4 no sangue circulante, com aumento discreto de linfócitos T supressores. Também inibe potencialmente a IL-12, a qual tem participação fundamental na resposta imune celular. A imunidade humoral também é alterada, com

aumento da produção de IL-4 e IL-5 (ativadores de células B) e inibição simultânea de IFN- $\gamma$ . Seus efeitos anti-inflamatórios incluem redução da quimiotaxia de neutrófilos e fagocitose, sendo já demonstrado seu antagonismo a mediadores inflamatórios como histamina, prostaglandinas e serotonina.

O efeito adverso mais importante é a teratogenicidade, sendo a focomelia que se caracteriza por ausência ou hipoplasia grave dos ossos longos dos membros com mãos e pés variando entre o normal e o rudimentar. Entretanto, praticamente todos os órgãos do corpo podem ser afetados pela exposição intraútero à talidomida e os clínicos que prescrevem essa medicação devem estar atentos a esse tipo de fenótipo entre parentes próximos de usuários de talidomida.

Está contraindicada nos casos de hipersensibilidade ao fármaco e em gestantes (categoria X). Essa medicação pode, em casos extremamente necessários, ser prescrita para mulher em idade fértil desde que dois métodos contraceptivos sejam seguramente utilizados, testes de gravidez sejam realizados mensalmente e que a paciente esteja ciente dos riscos teratogênicos e assine um termo de consentimento antes da prescrição. Essas precauções estão disponíveis na Lei n<sup>o</sup> 11 de 22 de março de 2011 que a complementa. Ainda assim, deve-se estar atento, pois mesmo com o conhecimento disponível e as restrições impostas, o Brasil ainda registra casos de embriopatia talidomídica.

Outros efeitos adversos, por ordem de frequência, são sonolência, vertigem, constipação intestinal, xerostomia, náuseas, cefaleia, prurido, edema de extremidades, constipação intestinal, erupções cutâneas e ginecomastia. Essas manifestações quase sempre são toleráveis e tendem a melhorar com a diminuição da dose. Neuropatia sensitiva periférica, a princípio detectada quase exclusivamente por eletromiografia, não é incomum no uso crônico e em altas doses. Caso mantida a medicação, a lesão se torna irreversível por degeneração axônica com perda seletiva de fibras sem desmielinização segmentar. O risco de trombose venosa profunda, assim como arterial, está aumentado.

A apresentação se dá na forma de comprimidos de 100 mg, e a dose diária varia de 100 a 400 mg/dia, em 1 a 4 tomadas diárias. Suas indicações clínicas incluem eritema nodoso hansênico (pela diminuição do TNF- $\alpha$ ); doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, prurigo actínico ou de Hyde, lúpus eritematoso discoide, lesões mucosas da doença de Behçet, aftose recidivante, ulcerações nas mucosas de origem não viral e na AIDS; pioderma gangrenoso, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso profundo, paniculite de Weber-Christian, histiocitose X, infiltrado linfocítico de Jessner, líquen plano generalizado, pênfigo vulgar e penfigoide, entre outras. Entretanto, no Brasil, esta medicação não é comercializada e só pode ser adquirida por programas especiais do governo para o tratamento de ENH, lúpus eritematoso sistêmico, mieloma múltiplo (até 800 mg/dia), doença enxerto-*versus*-hospedeiro e ulcerações idiopáticas (AIDS). Outras indicações podem ser utilizadas excepcionalmente, desde que a eficácia da talidomida nessa condição seja cientificamente comprovada e não haja outra alternativa terapêutica.

Em função da grande utilidade da talidomida no tratamento de doenças refratárias, novas medicações conhecidas como IMiD (imunomoduladores análogos da talidomida) estão sendo desenvolvidas. Entre elas, a lenalidomida (Revlimid®) está sendo testada no tratamento de mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas, leucemia linfocítica crônica, além de muitos tumores sólidos, como o melanoma metastático. Mais recentemente vem sendo estudada a pomalidomida (Actimid®), em doenças como mielofibrose e mieloma múltiplo. É uma promissora classe de imunomoduladores para tratamento de algumas doenças inflamatórias, autoimunes e neoplásicas. Como a talidomida, esses imunomoduladores inibem o TNF- $\alpha$ , interleucinas 1-beta, 6 e 12, e o fator estimulador de colônias de granulócitos; estimulam a proliferação de linfócitos T, produção de citocinas e atividade citotóxica; são antiangiogênicos, antiproliferativos e pró-apoptóticos. Demonstraram maior potência se comparados à talidomida, com grande perfil de segurança, ainda sem evidência de teratogênese. Estudos mostram, ainda, menor efeito sedativo e neurotoxicidade quando comparados à substância precursora. O mecanismo de ação preciso dessas substâncias em cada doença específica não foi totalmente elucidado e pode variar de acordo com a fisiopatologia de cada uma. Por isso, apesar de terem efeitos semelhantes, cada IMiD tem um perfil único de atividade, o que pode indicar aplicabilidade específica para diferentes doenças e condições. Na área dermatológica ainda são necessários novos estudos. Há relatos de usos dessas substâncias para tentativa de tratamento de lúpus cutâneo, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, xantogranuloma necrobiótico, entre outros. Em relação a efeitos colaterais, merece atenção a neutropenia, a trombocitopenia e o tromboembolismo venoso.

## ▪ Inibidores da calcineurina tópicos

*Silmara C. P. Cestari*

Imunomoduladores tópicos, tacrolimo e pimecrolimo, foram desenvolvidos para o tratamento de dermatite atópica, dermatite de contato e algumas formas de psoríase. A descoberta de que essas substâncias não esteroides são efetivas no tratamento das doenças inflamatórias da pele, sem riscos de efeitos colaterais significativos, reflete um novo avanço terapêutico. Atuam de maneira semelhante aos corticosteroides, tendo ação anti-inflamatória e inibindo a liberação de interleucinas, porém de forma mais seletiva e, portanto, sem causar os efeitos colaterais indesejáveis e tão bem conhecidos desses. A ciclosporina A é de uso sistêmico; o seu alto peso molecular impede uma absorção percutânea adequada.

O *tacrolimo* é um macrolídeo imunossupressor, produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*, com apresentações de 0,03 e 0,1% em pomada. Foi aprovado nos EUA para tratamento da dermatite atópica de moderada a intensa, em pacientes com idade superior ou igual a 2 anos. A eficácia e a tolerabilidade do tacrolimo ainda não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 2 anos. A apresentação sistêmica é empregada em transplantados como medicação antirrejeição.

O *pimecrolimo* é um derivado macrolactâmico da ascomicina com apresentação oral e tópica a

1% em creme. Foi aprovado no Brasil para uso em crianças abaixo dos 2 anos de idade. Estudos randomizados e duplos-cegos demonstraram eficácia e segurança da substância em lactentes, crianças e adultos. Quando usado logo no início das crises, nos estudos de tratamentos a longo prazo, reduziu o número de crises e a necessidade de uso de corticosteroides.

Por apresentarem semelhança estrutural, o tacrolimo ( $C_{44}H_{69}NO_{12}$ ) e o pimecrolimo ( $C_{43}H_{68}ClNO_{11}$ ) bloqueiam o mesmo receptor celular nos linfócitos T (principalmente CD4), unindo-se às imunofilinas (macrofilina 12, também denominada proteína FK-BP12) e formando um complexo. Esse complexo inibe de forma competitiva a atividade da enzima calcineurina, um fosfato que sofre ativação somente quando se une ao cálcio e à calmodulina. A inibição da calcineurina é essencial para o início da ativação das células *T-helper* e, conseqüentemente, inibe a transcrição de genes para a formação de linfocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, INF- $\gamma$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ ).

Após a ligação do antígeno com o receptor da célula T, o cálcio intracelular aumenta e, sucessivamente, liga-se à calmodulina para ativar a calcineurina fosforilase. A calcineurina ativada, direta ou indiretamente, desfosforila a subunidade citosólica (e preexistente) do fator nuclear de células T ativadas (NF-ATc), possibilitando a translocação do NF-ATc do citoplasma para o núcleo. Uma vez no núcleo, NF-ATc acopla-se à subunidade nuclear do NF-AT (NF-ATn), que então se liga à unidade promotora de vários genes de citocinas (IL-2, 3, 4, fator estimulador de colônia de macrófago-granulócito, TNF- $\alpha$ ) para induzir a transcrição dos genes das citocinas (Figura 86.1).

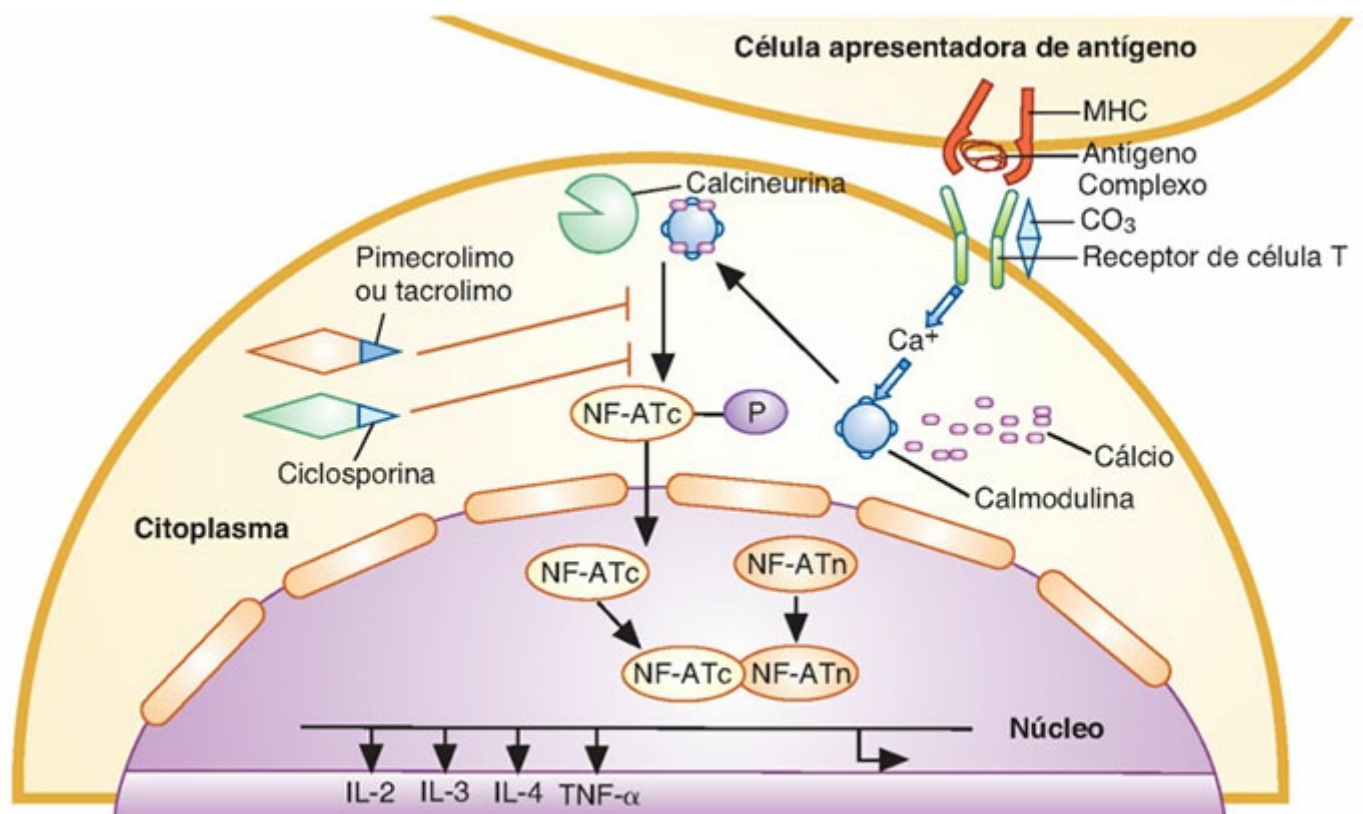


Figura 86.1 Mecanismo de ação dos inibidores da calcineurina. MHC = complexo de histocompatibilidade principal; NF-ATc = fator nuclear de células T ativadas; NF-ATn = subunidade nuclear do NF-AT; IL = interleucina; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa.

Estudos *in vitro* sugerem que os inibidores tópicos da calcineurina atuam também em outras células envolvidas na patogenia da dermatite atópica, como as células de Langerhans, mastócitos e basófilos.

Tem sido demonstrado que o tacrolimo inibe a desgranulação e a síntese de mediadores pró-inflamatórios dos mastócitos, inibindo a liberação de histamina e alterando a expressão de moléculas funcionalmente importantes. Reduz a capacidade das células de Langerhans de ativar células T, reduzindo a expressão de receptores IgE de alta afinidade (FCεRI), diminuindo a capacidade de apresentação de antígenos por parte dessas células dendríticas.

Estudos demonstram que o pimecrolimo atua nos mastócitos inibindo a liberação de substâncias mediadoras como hexaminidase, triptase e histamina. Inibe também a transcrição da citocina da fase tardia, o TNF-α. Também foi descrita a ação do pimecrolimo na inibição da manifestação dos correceptores CD134, CD137 e a manifestação de CD25 e ICAM-1. O pimecrolimo não depleta as células de Langerhans, como ocorre os corticosteroides, nem afeta o eixo hipotálamo-hipofisário ou as glândulas suprarrenais.

Os inibidores tópicos da calcineurina não afetam os queratinócitos, os fibroblastos e a síntese de colágeno, portanto não induzem a atrofia cutânea. Não afetam o endotélio dos vasos sanguíneos cutâneos e, por isso, não produzem telangiectasias. Sua absorção não é cumulativa, e até o momento não foram relatados efeitos colaterais sistêmicos cientificamente comprovados.

Vários ensaios clínicos multicêntricos e duplos-cegos demonstraram a eficácia e a segurança dessas substâncias na dermatite atópica, principalmente nas formas leves e moderadas, tanto em adultos quanto em crianças. Os efeitos adversos mais frequentes foram reações locais na área de aplicação como ardor e sensação de queimação local. Esse sintoma foi de intensidade leve a moderada e de duração transitória, desaparecendo com a continuidade da aplicação (Quadro 86.4). *Flushing* ocorre em cerca de 7% dos pacientes quando da ingestão de álcool.

Eventos adversos	Tacrolimo 0,1% unguento		Pimecrolimo 1% creme	
	Adultos n = 316	Crianças (2 a 15 anos) n = 255	Adultos n = 328	Crianças (2 a 15 anos) n = 272
Ardor	47	26	26	8
Prurido	25	25	5	2
Alergia	22	15	NS	NS
<i>Influenza</i>	22	35	12	15
Infecção	14	8	NS	NS
Eritema	12	9	2	2
Herpes simples	12	5	4	3
Foliculite	11	2	6	2

Piodermite	11	11	6	2
Cefaleia	10	18	7	25
Asma	5	16	2	5
Faringite	5	10	1	8
Tosse	3	15	2	16
Febre	2	18	1	12
Nasofaringite	NS	NS	8	26
Bronquite	3	6	2	11
Reação local	NS	NS	14	3

European Working Group on Atopic Dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;151 (Suppl.70):3-27. NS = não especificado (*not specified*). Obs.: o tacrolimo, na concentração de 0,03%, causa muito menos efeitos colaterais que a 0,1%.

Estudos formais de interação de fármacos ainda não foram feitos. Com base na mínima absorção cutânea, acredita-se que a interação com substâncias administradas sistemicamente seja de ocorrência improvável. No entanto, o uso dos imunomoduladores deve ser feito com muita cautela nos pacientes com doença disseminada ou eritrodérmicos, tendo-se em vista a maior possibilidade de absorção; bem como nos pacientes que estão em uso sistêmico de substâncias inibidoras da isoenzima CYP3A (cetoconazol, itraconazol, fluconazol), inibidoras da isoenzima CYP3A4 (eritromicina, cimetidina) e bloqueadores do canal de cálcio, em função da possibilidade de interação medicamentosa.

Os imunomoduladores tópicos representam um grande avanço em relação às opções terapêuticas para o tratamento de dermatite atópica, dermatite de contato e algumas formas de psoríase. No entanto, estudos comparativos ou associando corticosteroides tópicos e inibidores da calcineurina ainda são necessários para maior contribuição ao controle dessas afecções.

## ■ Imiquimode

*Omar Lupi*

O ácido imiquimódico é um imunomodulador indutor de citocinas, capaz de exercer ação direta sobre as células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans), induzindo a apresentação dos antígenos do HPV de forma mais efetiva aos linfócitos T CD4+. Apresenta também um efeito inibitório direto da replicação do HPV, diminuindo sua carga viral. Tal efeito é obtido por meio da liberação de citocinas IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, além do TNF- $\alpha$  e do IFN- $\alpha$ .

A indicação original do imiquimode recai, portanto, na infecção genital produzida pelo HPV. A substância é capaz de reduzir a carga viral do HPV em 90%, ajudando a prevenir recorrências. Seu efeito sobre a imunidade mimetiza a resposta normal, amplificando a liberação do interferon, substância antiviral de efeito antiproliferativo e antiangiogênico, além de aumentar a produção de mRNA dos linfócitos T CD4+ locais. Parece haver também aumento da memória imunológica anti-HPV, fato que poderia reduzir significativamente recorrências posteriores.

Deve ser aplicado topicamente em forma de creme a 5%, 3 vezes na semana, durante 16 semanas. Aumento na posologia amplifica em muito os parafefeitos locais (edema, eritema e prurido), sem influenciar a resposta terapêutica. A recorrência em até 6 meses após o tratamento é inferior a 15%. A melhor estratégia parece ser a remoção cirúrgica das lesões maiores de condiloma acuminado seguida da aplicação tópica local do imiquimode. Verrugas vulgares e plantares também podem ser tratadas com imiquimode, desde que a camada córnea seja escarificada e a lesão seja previamente submetida a crioterapia ou eletrocoagulação com curetagem. O imiquimode pode ser utilizado em seguida, não devendo ser aguardada a completa reepitelização da lesão.

Outras indicações incluem o tratamento do molusco contagioso e, mais recentemente, de carcinomas basocelulares superficiais, ceratoses actínicas, doença de Bowen, papulose bowenoide, eritroplasia de Queyrat, lentigo maligno, sarcoma de Kaposi e queloides. Diversos estudos já demonstraram a eficácia do imiquimode no tratamento do molusco contagioso, com concentrações de 1 e 5%. Queloides recorrentes podem ser excisados, e a aplicação da medicação já começa no próprio pós-operatório imediato, seguindo por um período de 8 semanas. O esquema terapêutico pode ser feito com aplicações diárias por 5 dias consecutivos por semana por 6 a 8 semanas, sem necessidade de intervenção cirúrgica. Algumas poucas descrições já foram efetuadas envolvendo o tratamento de doença de Paget extramamária e o carcinoma espinocelular *in situ* de pênis, com bons resultados. Tem sido empregado com sucesso como coadjuvante no tratamento do herpes vegetante dos imunodeprimidos assim como nos pacientes com refratariedade aos antivirais de uso corrente (imunossuprimidos) com excelente resposta.

No processo de cura, as lesões exulceram, gerando sintomatologia local variada, raramente inflamação a distância em outras lesões e também raramente sintomatologia sistêmica com quadro gripal-símile.

## ► Bibliografia

### Agentes citotóxicos

- Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. British Association of Dermatologists Therapy, Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151(6):1123-32.
- Assier-Bonnet H, Aractingi S, Cadranel J, Wechsler J, Mayaud C, Saiag P. Stevens-Johnson syndrome induced by cyclophosphamide: report of two cases. *Br J Dermatol*. 1996 Nov;135(5):864-6.
- Bader U, Banyai M, Böni R, Burg G, Hafner J. Leg ulcers in patients with myeloproliferative disorders: disease- or treatment-related? *Dermatology*. 2000;200(1):45-8.
- Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatologic Therapy*. 2007 Jul-Aug;20(4):216-28.
- Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M *et al*. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Med Clin (Barc)*. 2011 Nov 26;137(14):637-9.
- Barbero-Villares A, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, Taxonera C *et al*. Madrid Group for the Study of Inflammatory



Bowel Disease ENICMAD. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):575-9.

Bardek I, Milavec-Puretić V, Lipozencić J. Azathioprine in dermatology. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2007;15(4):264-8.

Berends MA, Snoek J, de Jong EM *et al*. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*. 2007 Jun;27(5):639-45.

Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J Drugs Dermatol*. 2008 Jul;7(7):655-66.

Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):184-91.

Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun; 26(3):379-90.

Boyd AS, Neldner KH. Hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Sep;25(3):518-24.

Breathnach SM, Griffiths CEM, Hay RJ. Systemic therapy. In: Rook's. Textbook of dermatology. 7th ed. Hoboken: Blackwell, 2004.

Burruss JB, Farmer ER, Callen JP. Chlorambucil is an effective corticosteroid-sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996 Nov;35(5 Pt 1):720-4.

Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat*. 2012 Apr;23(2):83-9.

Chalmers RJG, Kirby B, Smith A *et al*. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate therapy: a multi-center audit and routine and health economic analysis. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):444-50.

Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):276-80.

Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):439-41.

Defty CL, Marsden JR. Melphalan in regional chemotherapy for locally recurrent metastatic melanoma. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(1):53-60.

Fox LP, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol Clin*. 2000 Jul;18(3):459-73.

Geilen CC, Orfanos-Boeckel H, Offermann G, Orfanos CE. Mycophenolate mofetila: a new immunosuppressive drug in dermatology and its possible uses. *Hautarzt*. 2000 Feb;51(2):63-9.

Grossberg AL, Gaspari AA. Topical antineoplastic agents in the treatment of mucocutaneous diseases. *Curr Probl Dermatol*. 2011;40:71-82.

Guillevin L. How to treat systemic necrotizing vasculitides? *Presse Med*. 2012 Oct;41(10):1024-30.

Guis S, Mattéi JP, Lioté F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Dec;17(6):877-907.

Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep;32(6 Suppl 1):22-39.

- Handa S, Saraswat A, Kaur I, Kumar B. Excessive drowsiness with low-dose methotrexate. *Inter J Dermatol*. 2004 Sep;43(9):701-2.
- Harris RB, Perry HO, Kyle RA, Winkelmann RK. Treatment of scleromyxedema with melphalan. *Arch Dermatol*. 1979 Mar;115(3):295-9.
- Ivnitskiĭ IuIu, Reĭniuk VL, Shefer TV. Early resorptive effects of highly toxic alkylating substances. *Voen Med Zh*. 2012 Apr;333(4):24-8.
- Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Jun;18(2):163-73.
- Kazlow Stern D, Tripp JM, Ho VC, Lebwohl M. The use of systemic immune moderators in dermatology: an update. *Dermatol Clin*. 2005 Apr;23(2):259-300.
- Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2003 Feb;139(2):165-73.
- Knable Jr AF, Davis LS. Miscellaneous systemic drugs. In: Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Elsevier: Amsterdam, 2007.
- Kozub P, Simaljakova M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):390-4.
- Kruh J, Foster CS. Corticosteroid-sparing agents: conventional systemic immunosuppressants. *Dev Ophthalmol*. 2012;51:29-46.
- Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke T *et al*. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1035-40.
- Lecomte P, de Meeus MC, Lorette G, Lansac J, Soutoul JH. Hypogonadism and alkylating agents (author's transl). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1981;10(6):597-602.
- Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):642-5.
- Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2003 Dec;14(4):203-11.
- McDonald CJ. Cytotoxic agents for use in dermatology. I. *J Am Acad Dermatol*. 1985 May;12(5 Pt 1):753-75.
- Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol*. 1992 Jan;128(1):94-100.
- Menter A, Vamvakias G, Jorizzo J. One-week treatment with once-daily fluorouracil cream 0.5% in participants with actinic keratosis. *Cutis*. 2008 Jun;81(6):509-16.
- Milligan A, Hutchinson PE. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May;22(5 Pt 1):796-801.
- Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2003 Jun;139(6):739-42.
- Montaudié H, Sbidian E, Paul C *et al*. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May;25 Suppl 2:12-8.
- Musto P, D'Auria F. Melphalan: old and new uses of a still master drug for multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Sep;16(9):1467-87.
- Mydlarski PR. Mycophenolate mofetil: a dermatologic perspective. *Skin Therapy Lett*. 2005 Apr;10(3):1-6.
- Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):88-92.

- Oronsky BT, Reid T, Knox SJ, Scicinski JJ. The scarlet letter of alkylation: a mini review of selective alkylating agents. *Transl Oncol*. 2012 Aug;5(4):226-9.
- Orvis AK, Wesson SK, Breza TS *et al*. Nouari HC, Anhat GJ. The role of mycophenolate mofetil in the management of pemphigus. *Arch Dermatol*. 1999;135:853.
- Orvis AK, Wesson SK, Breza TS Jr, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):183-99; quiz 200-2.
- Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):369-89.
- Perlis C, Pan TD, McDonald CJ. Cytotoxic agents. In: Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Elsevier: Amsterdam, 2007.
- Pourquier P. Alkylating agents. *Bull Cancer*. 2011 Nov;98(11):1237-51.
- Renner R, Sticherling M. The different faces of cutaneous lupus erythematosus. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Apr;144(2):135-47.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Mar;38(3):478-85.
- Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J Hematol Oncol*. 2011 Nov 18;4:47.
- Scerri L. Azathioprine in dermatological practice. An overview with special emphasis on its use in non-bullous inflammatory dermatoses. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:343-8.
- Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM, van der Schroeff JG, van Everdingen JJ, Spuls PI; Off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venereology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2011 Apr;147(4):474-88.
- Shaw MG, Burkhart CN, Morrell DS. Systemic therapies for pediatric atopic dermatitis: a review for the primary care physician. *Pediatr Ann*. 2009 Jul;38(7):380-7.
- Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol*. 2012 Feb;53(1):1-18.
- Silvis NG. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol Clin*. 2001 Jan; 19(1):105-18, viii-ix.
- Smith Ch. Use of hydroxyurea in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jan; 24(1):2-6.
- Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy*. 2012 Jul;4(7):735-45.
- Volkmer BG, Seidl-Schlick EM, Bach D, Romics I, Kleinschmidt K. Cyclophosphamide is contraindicated in patients with a history of transitional cell carcinoma. *Clin Rheumatol*. 2005 Aug;24(4):319-23.
- Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Mar;20(3):416-28.
- Wise M, Callen JP. Azathioprine: a guide for the management of dermatologic patients. *Dermatologic Therapy*. 2007 Jul-Aug;20(4):206-15.
- Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology*. 2005;211(4):307-8.
- Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatologic Therapy*. 2007 Jul-Aug;20(4):229-38.
- Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad*

## Agentes imunomoduladores sistêmicos

- Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD *et al.* European Working Group on Atopic Dermatitis. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004 Dec;151 Suppl 70 Dec 2004:3-27.
- Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):925-46; quiz 947-8.
- Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Lei 10.651 de 16 de abril de 2003. Publicada no Diário Oficial da União. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/2003/L10.651.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2003/L10.651.htm). Acessado em 28 de março de 2013.
- Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). R RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) n<sup>o</sup> 11 de 22 de março de 2011. Publicada no Diário Oficial da União. Disponível em: <http://pfdc.pgr.mpf.gov.br/portlets/atuacao-e-conteudos-de-apoio/temas/saude/talidomida/resolucao-rdc-n-11-2011>. Acessado em 28 de março de 2013.
- Aragon-Ching JB, Li H, Gardner ER, Figg WD. Thalidomide analogues as anticancer drugs. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2007;2(2):167-74.
- Barbosa LN, Souto R, Furtado AL, Gripp AL, Daxbacher E. Associação de aciclovir oral e imiquimod no tratamento de herpes simples genital hipertrófico em paciente com sida: relato de dois casos. *An Bras Dermatol.* 2011 Sep-Oct;86(5):1043-5.
- Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised queloids. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Oct;47(4 Suppl):S209-11.
- Bornhövd EC, Schuller E, Bieber T, Wollenberg A. [Immunosuppressive macrolides and their use in dermatology]. *Hautarzt.* 2000 Sep;51(9):646-54.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. *Guia de Controle da Hanseníase*, 6<sup>a</sup> ed. Brasília, 2005.
- Bukvić Mokos Z, Kralj M, Basta-Juzbašić A, Lakoš Jukić I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20(2):98-104.
- Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013 Apr 3.
- Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia *et al.* Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology.* 1996 54:273-7.
- Colucci R, Lotti T, Moretti S. Vitiligo: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Sep;13(13):1885-99.
- Cowen E, Mercurio MG, Gaspari AA. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002 Oct;47(4 Suppl):S240-8.
- Cunha PR, Oliveira Jr, Salles MJ, Jamora J, Bystryń JC. Pemphigus vulgaris with involvement of the cervix treated using thalidomide. *Inter J Dermatol.* 2004;43:682-4.
- Dahl MV. Imiquimod: a cytokine inducer. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Oct;47(4 Suppl):S205-8.
- De Sanctis JB, Mijares M, Suárez A *et al.* Pharmacological properties of thalidomide and its analogues. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010 Jun;4(2):144-8.
- Dehesa L, Abuchar A, Nuno-Gonzalez A, Vitiello M, Kerdel FA. The use of cyclosporine in dermatology. *J Drugs*

*Dermatol.* 2012 Aug;11(8):979-87.

- Fernandez A, Hu S, Kirsner RS. Sirolimus: a potential chemopreventive agent. *J Invest Dermatol.* 2008 Oct;128(10):2352.
- Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician.* 2012 Jul 15;86(2):161-8.
- Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Feb;14(1):27-47.
- Ho VC, Gupta A, Kaufmann R *et al.* Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003 Feb;142(2):155-62.
- Idezuki T. Field cancerization and field therapy – the therapy of actinic keratosis by imiquimod. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013 Jan;40(1):1-5.
- Knight R. IMiDs: a novel class of immunomodulators. *Semin Oncol.* 2005 Aug;32(4 Suppl 5):S24-30.
- Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004 Jun;150(6):1174-81.
- Lakhanpaul M, Davies T, Allen BR, Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%. *Experimental Dermatology.* 2006 Feb;15(2):138-41.
- Lauerma AI, Granlund H, Reitamo S. Use of the newer immunosuppressive agents in dermatology. *BioDrugs.* 1997 Aug;8(2):96-106.
- Lee CS, Koo JYM. Cyclosporine. In: Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* 2nd ed. Elsevier: Amsterdam, 2007.
- Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology.* 1988; 38:203-215.
- Lin AN. Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin.* 2010 Jul;28(3):535-45.
- Madan V, Griffiths CE. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatologic Therapy.* 2007 Jul-Aug;20(4):239-50.
- Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol.* 2002 Nov-Dec;12(6):618-22.
- Mengjun B, Zheng-Qiang W, Tasleem MM. Extramammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing management. *Dermatol Surg.* 2013 Jan;39(1 Pt 1):69-75.
- Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M; CASM-DE-01 study group. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: A six-month study. *Dermatology.* 2002;205(3):271-7.
- Naylor M. Imiquimod and superficial skin cancers. *J Drugs Dermatol.* 2005 Sep-Oct;4(5):598-606.
- Paghdal KV, Schwartz RA. Sirolimus (rapamycin): from the soil of Easter Island to a bright future. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Dec;57(6):1046-50.
- Palumbo A, Freeman J, Weiss L, Fenaux P. The clinical safety of lenalidomide in multiple myeloma and myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jan;11(1):107-20.
- Persaud A, Lebwohl M. Imiquimod cream in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Oct;47(4 Suppl):S236-9.

- Proença NG. Emprego da talidomida em Dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1995;70:61-7.
- Proença NG. Talidomida, uma medicação eclética em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1990;65:11-4.
- Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2013;30(3):183-216.
- Reitamo S, Harper J, Bos JD *et al*. 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a double-blind controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150(3):554-62.
- Reitamo S, Rissanen J, Remitz A *et al*. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. 1998 Sep;111(3):396-8.
- Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE; Sirolimus European Psoriasis Study Group. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2001 Sep;145(3):438-45.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E *et al*. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis: the European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol*. 2000 Aug;136(8):999-1006.
- Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Oct;27(7):555-61.
- Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E *et al*. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis; European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *New Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):816-21.
- Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):949-72; quiz 973-4.
- Sampaio EP, Haplan G, Miranda A, Nery JAC, Miguel SM, Sarno EN. The influence of thalidomide on the clinical and an immunologic manifestation of erithema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 1993;168:408-14.
- Schuler-Faccini L, Soares PC, de Sousa AC *et al*. New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:671-2.
- Staab D, Pariser D, Gottlieb AB *et al*. Low systemic absorption and good tolerability of pimecrolimus, administered as 1% cream (Elidel®) in infants with atopic dermatitis – a multicenter, 3-week, open-label study. *Pediatr Dermatol*. 2005 Sep-Oct;22(5):465-71.
- Stucki L, Piguet V. The paradox of sirolimus-induced immunosuppression and tumor control. *Dermatology*. 2006;213(1):3-5.
- Umezawa Y, Mabuchi T, Ozawa A. Preprandial vs. Postprandial pharmacokinetics of ciclosporine in patients with psoriasis. *Inter J Dermatol*. 2007 Aug;46(8):880-2.
- Vianna FS, Schuler-Faccini, Leite JC *et al*. Recognition of the phenotype of thalidomide embryopathy in countries endemic for leprosy: new cases and review of the main dysmorphological findings. *Clin Dysmorphol*. 2013;22:59-63.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M *et al*. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):e2.
- Wulff BC, Kusewitt DF, VanBuskirk AM, Thomas-Ahner JM, Duncan FJ, Oberyshyn TM. Sirolimus reduces the incidence and progression of UVB-induced skin cancer in SKH mice even with co-administration of cyclosporine A. *J Invest Dermatol*. 2008 Oct;128(10):2467-73.

# Terapia Imunobiológica

*Luna Azulay-Abulafia e Igor Brum Cursi*

Avanços na compreensão dos processos imunológicos e na etiopatogenia de algumas doenças tornaram possível o desenvolvimento de medicamentos cujo alvo são receptores celulares ou citocinas específicas que participam da resposta imune em algumas doenças. Esses medicamentos são proteínas obtidas a partir de organismos vivos pela técnica do DNA recombinante e têm a capacidade de modificar respostas biológicas. Por esse motivo, recebem o nome de *imunobiológicos*, ou apenas *biológicos*. Podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. Nas duas primeiras categorias estão incluídos os novos medicamentos já aprovados para o tratamento da psoríase e da artrite psoriásica. Os agentes biológicos são moléculas grandes, de natureza proteica, suscetíveis à digestão no intestino. Por isso, são administrados por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa), e não oral.

Os *anticorpos monoclonais* podem ser: quiméricos, humanizados ou humanos. Os primeiros são obtidos combinando-se a parte variável de uma imunoglobulina oriunda de rato e a parte constante de origem humana; os humanizados são gerados por meio da substituição de aminoácidos individuais por sequências específicas de anticorpos monoclonais murinos em um arcabouço humano; e os humanos são gerados por engenharia genética em ratos dos quais seriam obtidos sequências específicas de anticorpos humanos.

As *proteínas de fusão* são resultado da união da porção Fc constante de uma IgG humana com o domínio extracelular de um receptor de superfície de células com atividade imune. Essa molécula assim constituída liga-se a receptores complementares da superfície de outras células imunes, bloqueando a ligação da verdadeira molécula participante do curso da resposta normal. Desse modo, não possibilitam a emissão dos sinais necessários para propagação da resposta imune.

A nomenclatura dos biológicos baseia-se na utilização de sufixos que identificam a sua natureza: anticorpo monoclonal ou proteína de fusão (Quadro 87.1).

Quadro 87.1		Nomenclatura dos biológicos.	
Nomenclatura		Sufixos	
Ximabe		Anticorpo monoclonal quimérico	
Zumabe		Anticorpo monoclonal humanizado	
Humabe		Anticorpo monoclonal humano	
Cepte		Proteína de fusão	

Esquemáticamente, os biológicos podem ser representados conforme a Figura 87.1.



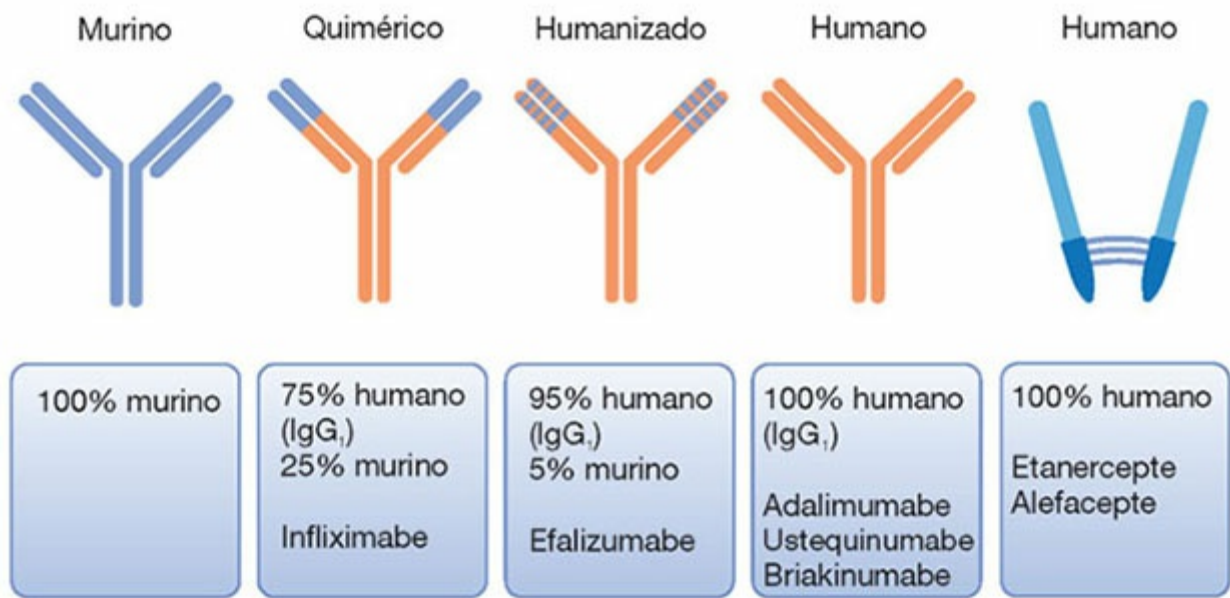


Figura 87.1 Agentes imunobiológicos. (Efalizumabe e briakinumabe estão citados nesta figura apenas como exemplos de anticorpos monoclonais e não representam medicamentos.)

Esses agentes biológicos foram desenhados para agir segundo diferentes estratégias:

- estratégia I: depleção das células T e de seus subconjuntos
- estratégia II: bloquear a ativação das células T e/ou sua migração até o tecido cutâneo
- estratégia III: desvio imune das células T e modificação do equilíbrio Th1/Th2
- estratégia IV: bloqueio das citocinas inflamatórias, entre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e algumas interleucinas, como IL-12 e IL-23.

Os principais agentes, sua estratégia de ação e indicações clínicas são apresentados de maneira sucinta no Quadro 87.2.

Na psoríase, as proteínas de fusão atuam tanto no bloqueio da ativação linfocitária (alefacepte) quanto no bloqueio de receptores de superfície para citocinas como o TNF- $\alpha$  (etanercepte). Os anticorpos monoclonais também podem ligar-se tanto a citocinas (infiximabe) quanto a receptores da superfície de células (efalizumabe).

Estratégia		Tipo de agente		Usos clínicos	
<b>Agentes cujo alvo são células T ou antígenos presentes nas células (estratégia I)</b>					
Alefacepte (anti-CD2)		Proteína de fusão		Aprovado para PsO na Europa e nos EUA	
<b>Agentes cujo alvo são citocinas (estratégia IV)</b>					
Adalimumabe (anti-TNF- $\alpha$ )		Anticorpo monoclonal humano		Aprovado para PsA, PsO e AR	
Etanercepte (anti-TNF- $\alpha$ )		Proteína de fusão		Aprovado para PsO, PsA, ARJ, AR e espondilite anquilosante	
Infiximabe (anti-TNF- $\alpha$ )		Anticorpo monoclonal quimérico		Aprovado para PsO e PsA; aprovado para doença de Crohn, AR e espondilite anquilosante	
Ustequinumabe (anti IL-12/IL-23)		Anticorpo monoclonal humano		Aprovado para o tratamento da psoríase em placa	

Aumenta, a cada dia, o número de indicações dessa nova classe de medicamentos. Outras indicações são: pênfigo e outras buloses, lúpus eritematoso, dermatite atópica, hidradenite supurativa, pioderma gangrenoso e líquen plano generalizado.

Esses medicamentos anti-TNF- $\alpha$  são classificados quanto à teratogenicidade como categoria B, segundo a Food and Drug Administration (FDA).

## ▶ **Agentes imunobiológicos usados na psoríase e artrite psoriásica no Brasil**

### ■ **Adalimumabe (Humira®)**

É um anticorpo monoclonal totalmente humano, anti-TNF- $\alpha$ , pronto para uso, não necessitando de reconstituição. Pacientes com artrite reumatoide não responsiva ao etanercepte ou ao infliximabe podem ser tratados com adalimumabe, obtendo resposta significativa. Deve ser usado por via subcutânea, na dose inicial de 80 mg (duas injeções); 1 semana depois deve ser feita a 2ª aplicação com 40 mg. Essa mesma dose será dada, então, a cada 2 semanas. Em psoríase, nos estudos clínicos de fase III, 59% dos pacientes atingiram o PASI 75 após 24 semanas de uso. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato.

### ■ **Etanercepte (Enbrel®)**

É uma proteína de fusão humanizada, consistindo em uma porção extracelular do receptor de 75 kDa do TNF- $\alpha$ , ligada à porção Fc de uma IgG<sub>1</sub>. Sua função é bloquear o TNF- $\alpha$ . Desde 1998 é empregado na artrite reumatoide. No Brasil, está aprovado para adultos e crianças a partir de 8 anos. Sua administração é por via subcutânea, autoaplicada, com intervalo de 72 a 96 h, 2 vezes/semana, na dose de 50 mg por aplicação por 12 semanas, seguidos de 25 mg 2 vezes/semana. Para crianças, a dose é de 0,8 mg/kg 1 vez/semana. É comercializado em frascos de 25 mg para reconstituição, ou seringas prontas de 25 e 50 mg. O etanercepte pode funcionar precocemente em alguns pacientes, porém a melhora vai sendo obtida durante os 6 meses seguintes ao início da terapêutica. Produz resposta efetiva tanto para a artrite quanto para as lesões cutâneas. O efeito colateral mais frequente foi o de reação no local da injeção. Infecções de vias respiratórias superiores e outras podem ocorrer, devendo-se ter cautela em pacientes propensos a essas complicações, como em portadores de diabetes melito. Os casos de tuberculose foram raros. Seu uso é compatível com a administração simultânea de metotrexato.

### ■ **Infliximabe (Remicade®)**

É um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente ao TNF- $\alpha$ . A dose é de 5 mg/kg, com aplicação intravenosa. Depois da sua diluição adequada, deve ser infundido

lentamente por, no mínimo, 2 h, repetindo-se a infusão 2 e 6 semanas após, na fase de indução, e a cada 8 semanas em esquema de manutenção. A melhora da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do uso do infliximabe. Pode ser usado juntamente com o metotrexato, sendo até mesmo recomendada essa associação para evitar a formação de anticorpos contra o biológico. Durante a infusão podem ocorrer febre ou calafrios, prurido ou urticária, reações cardiopulmonares (dor torácica primária, hipotensão, hipertensão ou dispneia), entre outros. Em geral, as reações agudas estão relacionadas com a velocidade da infusão. Os pacientes que produzirem anticorpos contra o infliximabe têm maior chance de desenvolver reações durante a infusão. Raramente pode ocorrer o desenvolvimento de síndrome lúpus-símile, inclusive com aumento de FAN. Passados 3 a 4 dias da infusão, ainda podem surgir mialgia; febre; prurido; edema na face, nas mãos e nos pés; urticária, entre outros.

Foi observado o aumento da incidência de tuberculose nos pacientes submetidos ao infliximabe como aos outros anti-TNF, o que é relevante em dermatologia.

Os anti-TNF são contraindicados em pacientes com sepse, tuberculose, insuficiência cardíaca congestiva e doença desmielinizante.

## ■ Ustequinumabe (Stelara®)

Foi o último a ser incorporado no arsenal terapêutico dos imunobiológicos no Brasil. É um anticorpo monoclonal que atua contra a porção p40 das IL-12 e IL-23, de aplicação subcutânea, para uso hospitalar segundo instrução de bula. Como os demais imunobiológicos, pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outras modalidades terapêuticas (fototerapia/fotoquimioterapia) ou outros medicamentos além do metotrexato.

Na dermatologia, as indicações desses imunobiológicos são as resumidas no Quadro 87.3.

<b>Quadro 87.3</b>	Indicações de imunobiológicos na dermatologia.	
	<b>Psoríase</b>	<b>Artrite psoriásica</b>
Adalimumabe	✓	✓
Etanercepte	✓	✓
Infliximabe	✓	✓
Ustequinumabe	✓	–

## ► Indicações dos imunobiológicos

No Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 da Sociedade Brasileira de Dermatologia,\* a terapia biológica deve ser considerada nos seguintes casos:

- psoríase recalcitrante
- intolerância ou fracasso à terapia sistêmica clássica
- contraindicação à terapia sistêmica clássica

- pacientes com grave deterioração da qualidade de vida e/ou incapacidade física
- artrite psoriásica, especialmente nos casos com destruição articular.

## ▶ **Avaliação do paciente pré-tratamento**

Para a administração de um medicamento imunobiológico, devem ser obedecidos alguns passos (Consenso Brasileiro de Psoríase – Guias de Avaliação e Tratamento – SBD, 2012).

### ▪ **História clínica completa e exame físico**

Devem ser excluídos: tuberculose, infecções crônicas, doença neurológica desmielinizante, esclerose múltipla, neurite óptica, insuficiência cardíaca congestiva, malignidade nos últimos 5 anos, exceto câncer cutâneo não melanoma tratado adequadamente.

### ▪ **Exames complementares**

Devem ser realizados exame de urina e de sangue – hemograma completo, creatinina, ureia e eletrólitos, função hepática, hepatites B e C, HIV (pacientes de risco), autoanticorpos negativos, além das investigações com referência ao perfil de toxicidade de cada biológico.

É essencial efetuar um cuidadoso *screening* para tuberculose, devendo-se seguir os passos descritos na Figura 87.2.

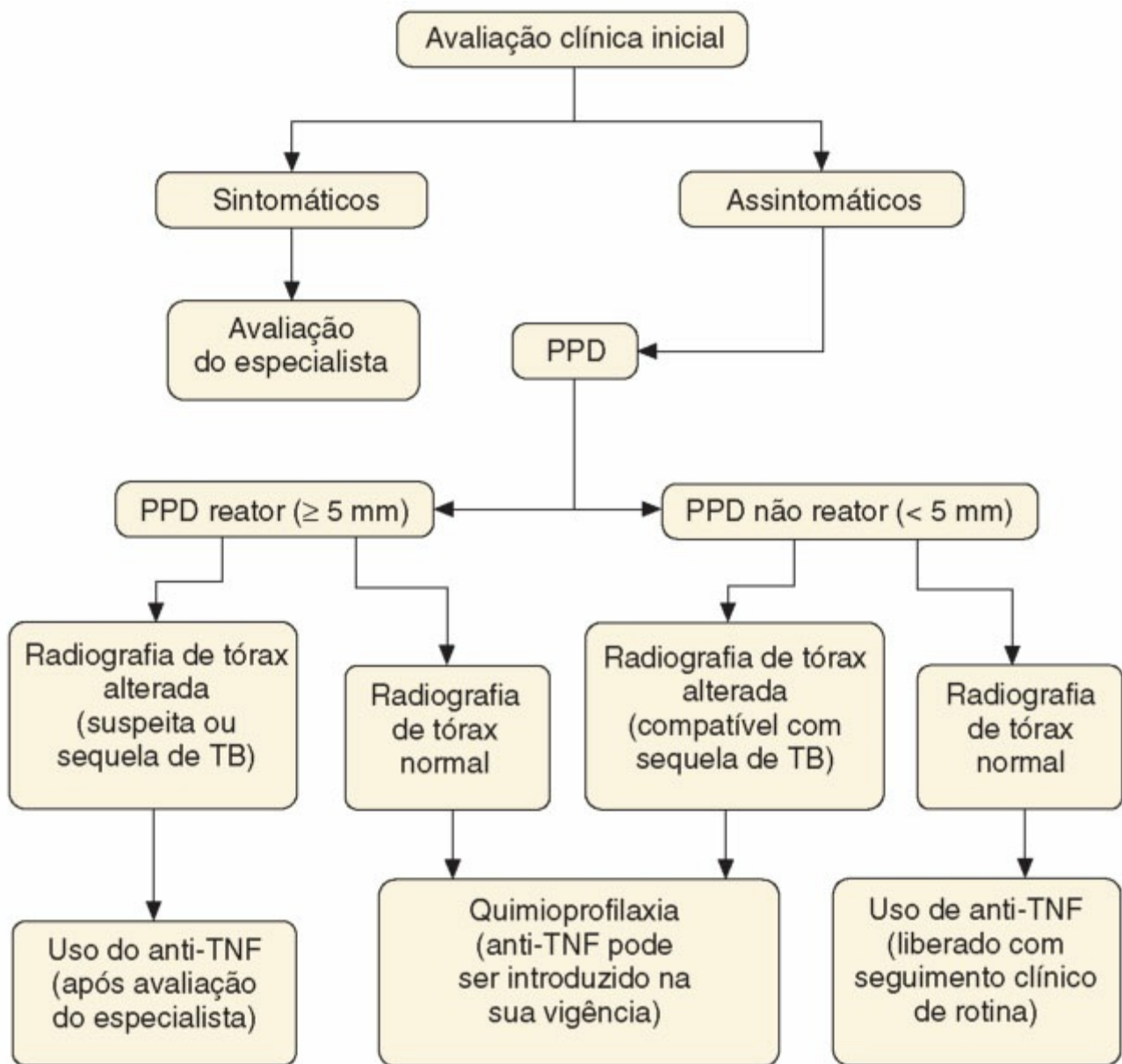


Figura 87.2 Screening para tuberculose no uso de biológicos. PPD = derivado de proteína purificada; TB = tuberculose; TNF = fator de necrose tumoral.

Para a investigação da tuberculose latente, pode ser utilizada a intradermoreação com o PPD ou testes mais modernos, como a avaliação da produção de interferon- $\gamma$  nos testes denominados IGRA (*interferon gamma release assay*), como o Quantiferon gold<sup>®</sup> e o Tb-Spot<sup>®</sup> (Capítulo 40, item *Tuberculose cutânea*).

## ► Acompanhamento clínico

No acompanhamento dos pacientes, deve ser realizado hemograma com contagem de plaquetas a cada 3 ou 6 meses. Essa frequência era necessária principalmente para aqueles que usavam efalizumabe, pelo risco de plaquetopenia. Enzimas hepáticas também devem ser dosadas em intervalos regulares, a cada 3 ou 6 meses. Deve haver reavaliação para tuberculose a cada ano, ou em qualquer momento, dependendo da sintomatologia. Suas manifestações não necessariamente são pulmonares, podendo ocorrer em localização extrapulmonar. Não existe consenso com relação às medidas necessárias para o acompanhamento dos pacientes em uso de biológicos, e o tempo

relativamente curto do seu uso ainda não viabiliza conclusões sobre sua segurança a longo prazo. Ainda não existem estudos suficientes que comparem os diferentes imunobiológicos em termos de eficácia ou segurança.

Convém assinalar o alto custo desses medicamentos; entretanto, seus resultados mostram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, promovendo não somente a melhora física como o bem-estar psicossocial.

## ► Bibliografia

- Arruda L, Ypiranga S, Martins GA. Tratamento sistêmico da psoríase – Parte II: imunomoduladores biológicos. *An Bras Dermatol*. 2004 Jul-Ago;79(4):393-408.
- Böhm M, Luger TA. Lichen planus responding to efalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2007 May;56(5 Suppl):S92-3.
- Charles CA, Lun A, Banta MR, Kisner RS. Etanercepte for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol*. 2007 Oct;46(10):1095-9.
- Fardet L, Dupry A *et al*. Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):624-8.
- Gardem M, Keystone E, Menzie R. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003 Mar;3(3):148-55.
- Guhl G, Díaz-Ley B, Fernández-Herrera J. Off label use of biologic agents in the treatment of dermatosis. Part 2. Etanercept, efalizumab, alefacept, rituximab, daclizumab, eclizumab and cetuximab. *Acta Dermosifiliogr*. 2008 Jan-Feb;99(1):5-33.
- Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):870.
- Keystone E, Schiff M, Kremer J, Kafka S, Lovy M, DeVries T, Burge DJ. Once weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):353-63.
- Krueger GG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jan;46(1):1-23.
- Krueger GG, Langlei RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):580-92.
- Menter A (ed.). Psoriasis for the clinician: a new therapeutics era (“the Biologics”) beckons. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S39-142.
- Moschella SL. Is this a role for infliximab in the current therapy of hidradenitis suppurativa? A report of three treated cases. *Int J Dermatol*. 2007 Dec;46(12):1287-91.

---

\*Atualmente, comprometimento articular axial, dactilite e entesite também são indicações do uso precoce dos anti-TNF em razão da baixa resposta ao metotrexato e à ciclosporina.

# Outras Medicações de Grande Valor na Terapêutica Dermatológica

*Beatriz Reis, David R. Azulay e Rubem D. Azulay*

## ► Antimaláricos

O tratamento da malária baseou-se, por muitos anos, no uso de substâncias pertencentes à classe das *quinolinas*. Dentre essas, a primeira a ser utilizada efetivamente foi a quinina, derivado alcaloide da árvore conhecida como *cinchona*, nativa da América do Sul. Há registros de que os índios peruanos utilizavam o extrato dessa planta no tratamento de quadros febris, o que foi percebido por padres jesuítas, os quais difundiram seu uso na Europa, por volta do ano de 1640.

Com o tempo, outros derivados quinolínicos foram identificados na natureza ou artificialmente sintetizados, dentre os quais destacam-se a cloroquina (CL) e a hidroxicloroquina (HCL), de especial interesse para a dermatologia.

## ■ Metabolismo e posologia

A CL (6-cloro-4-[4-dietil-amino-1-metilbutilamino]-quinolina) é bem absorvida a partir do trato gastrointestinal, assim como pelas vias intramuscular e subcutânea, distribuindo-se amplamente nos tecidos, principalmente no fígado, no baço, nos rins, nos pulmões e nos tecidos contendo melanina. Essa afinidade pela melanina ajuda a explicar os efeitos oculares e, embora se ligue à epiderme em concentrações relativamente altas, não altera a dose eritematosa mínima.

Desse modo, a concentração tecidual da CL é muitíssimo maior do que no plasma. Isso implica a necessidade de uma “dose de ataque”, para que se possam alcançar concentrações efetivas da

substância no plasma, nos casos em que se necessite de uma ação imediata do fármaco (como no tratamento da malária).

A administração intravenosa deve ser feita de maneira cuidadosa, pois a rápida entrada da substância na corrente sanguínea não é proporcional à velocidade de distribuição. Isso pode resultar em níveis transitoriamente altos e potencialmente letais do fármaco no plasma. Assim, deve-se administrar a CL de modo lento ou fracionado por via subcutânea ou intramuscular.

A via oral é muito mais segura, pois as taxas de absorção e distribuição são mais próximas. O pico de concentração plasmática é de cerca de 5 h para esta via, e a meia-vida oscila entre 30 e 60 dias, com a eficácia máxima sendo alcançada após 3 a 4 meses do início do tratamento. A CL sofre biotransformação (via CYP) em dois metabólitos ativos: desetilcloroquina e bisdesetilcloroquina. Cerca de 50% da substância inalterada sofre eliminação renal, podendo ser encontrada na urina anos após a interrupção do tratamento.

A diferença entre a CL (Aralen®) e a HCL (Plaquinol®, Reuquinol®) reside na presença do radical hidroxila nesta última (Figura 88.1 A e B); no entanto, todo o metabolismo é semelhante. Em função de sua menor toxicidade ocular, deve-se dar preferência ao uso de HCL nos tratamentos de longa duração ou nos quais sejam empregadas altas doses.

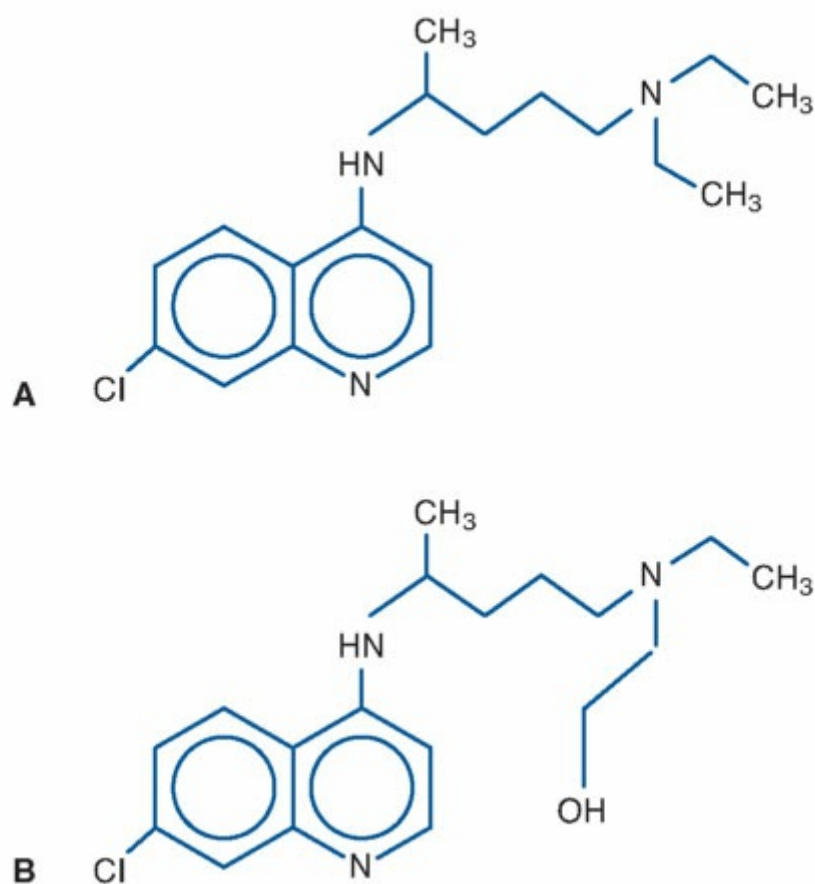


Figura 88.1 Estrutura química dos antimaláricos. A. Cloroquina. B. Hidroxicloroquina.

A cimetidina eleva os níveis dos antimaláricos, e estes potencializam a ação da digoxina e diminuem os níveis dos anticonvulsivantes. O uso concomitante de amiodarona e CL aumenta o



risco de arritmia. Fumantes com lúpus apresentam resposta diminuída aos antimaláricos.

Os exames laboratoriais que devem ser solicitados antes do início da terapia com antimaláricos são: hemograma completo, hepatograma e dosagem de G6PD em casos selecionados. A dose equivalente de CL e HCL é: CL, 250 mg; HCL, 400 mg; e quinacrina, 100 mg. Pode-se iniciar a terapia com CL, 250 mg, 1 ou 2 vezes/dia e reduzir após melhora clínica para 1 vez/dia; a HCL é feita na dose de 400 mg/dia e após resposta clínica inicial pode ser reduzida para 200 mg/dia. Nesta fase, a quinacrina pode ser acrescentada na dose de 100 mg/dia para potencializar o efeito terapêutico da HCL sem aumentar o risco da toxicidade ocular, ao contrário do que ocorre no caso de associação CL e HCL. Na porfiria cutânea tardia (PCT), a CL deve ser administrada em doses menores, pois, do contrário, pode levar à eliminação maciça das uroporfirinas na urina, com conseqüente agravamento da doença com febre, mal-estar, cefaleia etc. Nesse caso, a dose é de 125 mg de cloroquina, 2 vezes/semana, acompanhada das outras medidas terapêuticas da PCT, como flebotomia, e evitar, se houver, os fatores desencadeantes.

## ■ Mecanismo de ação

Há vários mecanismos de ação propostos para justificar os efeitos clínicos dos antimaláricos: ligação ao DNA; inibição da atividade das enzimas DNA e RNA polimerases, inibindo a replicação do DNA e a transcrição do RNA; estabilização das membranas lisossomais; inibição de enzimas hidrolíticas; redução da síntese de prostaglandinas e inibição da quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e eosinófilos, assim como diminuição da agregação plaquetária. Atuam também na inibição da liberação da IL-2 pelos linfócitos T-*helpers*. Desse modo, apresentam ação antiproliferativa, anti-inflamatória e imunomoduladora, sem produzir imunossupressão.

Em relação à ação fotoprotetora, o mecanismo não é por completo conhecido. Em primeiro lugar, é possível que os antimaláricos funcionem absorvendo alguns comprimentos de ondas solares. Por outro lado, inibem a resposta inflamatória desencadeada pela apoptose e conseqüente exposição de antígenos dos queratinócitos, ambos os processos induzidos pela radiação. Além disso, potencializariam um mecanismo natural de fotoproteção da epiderme, induzindo a transcrição do gene *c-jun*.

Na PCT, seu efeito benéfico deve-se, provavelmente, à formação de complexos com as uroporfirinas, promovendo sua excreção na bile.

Ainda são atribuídos a essas medicações efeitos hipolipemiantes, hipoglicemiantes, antitrombóticos e de aumento da densidade mineral óssea.

## ■ Indicações clínicas

Além do uso tradicional no tratamento da malária, a CL e a HCL são indicadas no tratamento da artrite reumatoide, do lúpus eritematoso (tanto da forma discoide quanto da sistêmica), dermatomiosite, erupção polimorfa à luz solar, sarcoidose, granuloma anular, estomatite crônica ulcerativa, mucinose reticular eritematosa, doença enxerto *versus* hospedeiro e PCT. No lúpus

eritematoso sistêmico (LES), as manifestações cutâneas respondem melhor que as sistêmicas.

## ▪ Efeitos colaterais

Considerando-se o uso por tempo limitado e em doses adequadas, a CL e a HCL são medicações bastante seguras. A maior parte dos efeitos colaterais graves dos antimaláricos ocorre quando da administração intempestiva da substância por via parenteral, e incluem toxicidade cardíaca (arritmia, hipotensão, vasodilatação, disfunção miocárdica e eventualmente parada cardíaca) e alterações do sistema nervoso central (neuropatia, convulsões e coma). Doses de CL acima de 5 g administradas por via parenteral costumam ser fatais.

Efeitos incomuns são náuseas, vômitos, cefaleia, irritabilidade, psicose, depressão, insônia, leucopenia, alterações visuais, urticária e, excepcionalmente, anemia aplásica. Estes efeitos estão mais relacionados com altas doses administradas por via oral.

O uso prolongado de doses diárias acima de 250 mg, comuns na prática dermatológica, pode levar a miopatia tóxica, cardiopatia, neuropatia periférica, ototoxicidade e, mais frequentemente, a alterações oculares; daí a necessidade do exame oftalmológico prévio ao tratamento, após o início do tratamento por 2 semestres e, então, anualmente. Após administração por longos períodos, pode ocorrer deposição reversível na córnea, que se manifesta sob a forma de halos claros em torno dos objetos. A retinopatia irreversível é dose-dependente e, por isso, os pacientes que fazem uso crônico do medicamento devem ser acompanhados periodicamente por um oftalmologista. A eletrorretinografia é capaz de detectar alterações precoces. Algumas vezes, após suspensão do medicamento, ocorre reversão do quadro. Outras manifestações oculares incluem fotofobia, diplopia e borramento da visão, que estão relacionadas com alterações da musculatura ocular. A deposição do fármaco na córnea está mais associada à CL do que à HCL e ocorre em cerca de 90% dos pacientes em uso de CL, embora na maior parte das vezes seja assintomática. Na pele, após meses de uso, em cerca de 25% dos casos ocorre pigmentação azul-enegrecida na região pré-tibial, no palato, na face e no leito ungueal, reversíveis após meses da interrupção da terapia; a quinacrina causa pigmentação amarelada da pele. Descoloração de fâneros ocorre em menos de 10% dos pacientes. Exacerbação da psoríase, incluindo evolução para eritrodermia esfoliativa, é bem conhecida, assim como erupção liquenoide.

Tanto a CL quanto a HCL enquadram-se na categoria C em relação ao risco fetal e podem, portanto, ser utilizadas na gestação, avaliando-se a relação risco-benefício. Em estudos realizados com pacientes lúpicas, verificou-se que é aceitável o uso de antimaláricos na gestação, situação em que o benefício de continuar o tratamento durante a gravidez supera o risco para o feto cuja mãe sofreu complicações da doença. Embora excretadas no leite, podem ser administradas durante o período de lactação.

## ▪ Contraindicações

▶ **Absolutas.** Epilepsia, miastenia *gravis*, doença hepática avançada, retinopatia prévia,

hipersensibilidade conhecida, terapia supressora de medula óssea concomitante.

► **Relativas.** Psoríase e outras dermatoses esfoliativas, deficiência de G6PD, doença renal, hepática, hematológica, neuromuscular ou psiquiátrica prévia.

## ► Colchicina

Trata-se de um alcaloide extraído das plantas do gênero *Colchicum*, principalmente da *Colchicum autumnale* (conhecida popularmente como “narciso-do-outono” ou “açafreão-do-campo”). Desde 1793, a colchicina é empregada com sucesso no tratamento das crises agudas de gota. No entanto, já no século 6 a.C. os gregos conheciam a sua eficácia no tratamento das dores articulares. Há cerca de 40 anos foi “redescoberta” e vem sendo utilizada com êxito em um grande número de doenças, não somente na dermatologia.

### ■ Metabolismo e posologia

A colchicina é um alcaloide solúvel em água de cor amarelada que escurece e se converte em diferentes fotoisômeros quando exposta à irradiação ultravioleta. Os comprimidos devem ser armazenados em frascos à prova de luz e firmemente fechados.

É rapidamente absorvida por via oral, sendo o pico da concentração plasmática atingido entre meia hora e 2 h e a meia-vida é de aproximadamente 9 h. Cerca de 50% da substância circula ligada a proteínas plasmáticas e a concentração no interior de leucócitos é bem superior à plasmática; tem ampla distribuição, excetuando-se o cérebro e o tecido cardíaco. A colchicina apresenta baixo índice terapêutico (dose tóxica muito próxima da dose terapêutica). Assim, os efeitos gastrintestinais funcionam como um marcador da toxicidade sistêmica (item *Efeitos colaterais*, adiante).

A colchicina sofre desacetilação hepática pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), e é também um substrato da glicoproteína-P (a qual participa do mecanismo de efluxo de fármacos das células). Assim, os níveis de colchicina podem ser alterados quando na presença de substâncias inibidoras da CYP3A4 e/ou glicoproteína-P. A maior parte do metabólito é excretada nas fezes e em quantidade bem menor pela via renal.

A colchicina encontra-se comercialmente disponível em comprimidos de 0,5 mg e 1 mg. A solução estéril para administração parenteral teve seu uso descontinuado, em função dos riscos associados à administração venosa. As doses empregadas habitualmente variam de 0,5 a 2 mg/dia, preferentemente em duas tomadas. É de custo baixíssimo e, nas doses habituais, muito mais segura do que a maioria dos agentes imunossupressores. As seguintes avaliações mensais devem ser solicitadas: hemograma, função renal e eletrólitos.

### ■ Mecanismos de ação

A colchicina e seus análogos apresentam propriedades antimitóticas, por meio da interrupção do

ciclo celular na metáfase. Ao se ligar às proteínas microtubulares, a colchicina causa despolimerização e desaparecimento dos microtúbulos fibrilares, inibindo a formação dos fusos na placa metafásica e levando a alterações nucleares importantes que resultam em morte celular. Esse processo ocorre preferencialmente nas células com alta taxa de divisão celular, como as células da mucosa do trato gastrointestinal, os granulócitos e outras células móveis. Desse modo, a colchicina inibe também a quimiotaxia de polimorfonucleares, além de estabilizar a membrana lisossômica. Ao inibir a migração de granulócitos para a área inflamada, interrompe o ciclo da inflamação. A colchicina, ainda, reduz a síntese de pró-colágeno e estimula a produção de colagenase, o que justifica sua eventual indicação no tratamento da esclerodermia.

## ▪ Indicações clínicas

Além da gota, suas principais indicações são: psoríase vulgar, palmoplantar e pustulosa; urticária vasculite; doença de Schamberg; estomatite aftosa recorrente; doença de Behçet; dermatite herpetiforme; dermatose bolhosa por IgA linear; epidermólise bolhosa adquirida; síndrome de Sweet; pioderma gangrenoso; vasculites; esclerodermia; fibromatoses e amiloidose e, em especial, febre familiar do Mediterrâneo.

O mecanismo de ação da colchicina explica, com facilidade, a sua indicação de uso no grupo das doenças denominadas “neutrofílicas” assim como nas doenças em que há participação relevante de neutrófilos. É verdade que, na maioria das vezes, está indicada como segunda ou terceira opção. Na esclerodermia, mesmo na forma sistêmica, pode ser útil, sobretudo se empregada ao início da doença. A sua utilização nas fibromatoses segue o mesmo racional do seu uso na esclerodermia e está justificada por alguns dos seus mecanismos de ação. Em relação à febre familiar do Mediterrâneo, o uso da colchicina tem papel fundamental ao prevenir a deposição de amiloide e, assim, retardar a evolução da doença.

## ▪ Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns são: dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. Ocorrem em até 80% dos pacientes que fazem uso de dose plena e que guardam certa proporcionalidade com a quantidade ingerida. Essas manifestações podem servir de parâmetro para que o nível de toxicidade esteja se aproximando. Alimentação prévia antes da ingestão do medicamento pode mitigar esses efeitos.

Toxicidade aguda e de monta é rara e está associada à falência múltipla de órgãos, levando à insuficiência renal. A causa *mortis* mais frequente é o choque. Hemodiálise não altera de forma efetiva a eliminação da substância, que é reconhecidamente lenta.

Alopecia, miopatia com rabiomiólise e neuropatia ocorrem com certa frequência e, em geral, são reversíveis com a suspensão do medicamento.

Alterações hematológicas incluem pancitopenia, que surge, em geral, poucos dias após uma superdosagem, mas também pode ser observada a longo prazo. Agranulocitose e anemia aplásica

são raras.

Efeitos colaterais na pele são incomuns. Já foram descritos: urticária, angioedema, sensação de queimação e um caso de necrólise epidérmica tóxica.

## ▪ **Contraindicações**

▶ **Absolutas.** Disfunção hepática, renal ou cardiovascular grave.

▶ **Relativas.** Alcólatras, portadores de doenças gastrintestinais, pacientes que usam medicações inibidoras da P-glicoproteína e da CYP3A4 (em especial a ciclosporina), antibióticos macrolídeos (claritromicina, azitromicina), bloqueadores do canal de cálcio (diltiazem, verapamil), cetoconazol e ritonavir, uma vez que essas medicações potencializam a toxicidade da colchicina, podendo, inclusive, levar ao óbito. Nesses casos, deve-se considerar interrupção da medicação ou redução da dose de colchicina.

## ▶ **Pentoxifilina**

A pentoxifilina (PTX) é derivada da metilxantina, também conhecida como oxipentifilina, com propriedades semelhantes, porém com bem menos efeitos sobre o coração do que as demais xantinas (teofilina, cafeína e teobromina).

## ▪ **Metabolismo e posologia**

A absorção intestinal da PTX é rápida, com pico plasmático em 3 h e 20 min; é metabolizada pelo fígado e pelas hemácias e tem meia-vida de 3 h e 40 min. Cerca de 90% do fármaco absorvido é excretado na urina na forma de seis metabólitos inativos que, anteriormente, fizeram o ciclo êntero-hepático.

A PTX pode ser administrada por via oral ou intravenosa. Para adultos, a dose recomendada é de 400 mg em drágeas 3 vezes/dia, às refeições. Para doença vascular periférica grave, pode ser indicada a via intravenosa com dose inicial de 100 mg/dia em infusão lenta e aumentando 50 mg/dia até 300 mg/dia.

## ▪ **Mecanismo de ação**

A PTX apresenta propriedades hemorreológicas importantes, ou seja, é capaz de restaurar ou aumentar a capacidade de deformação de células como hemácias e leucócitos e, portanto, favorecer a diminuição da viscosidade e o aumento do fluxo sanguíneo, sendo indicada primordialmente no tratamento de doenças isquêmicas. Por meio de numerosos estudos, verificou-se uma ação fisiológica celular, que serve de base para várias outras indicações.

Como imunomodulador, atua aumentando a deformidade e a quimiotaxia de leucócitos; diminui a adesão endotelial de leucócitos e a degranulação e a liberação de superóxidos. Diminui também a produção de TNF- $\alpha$  pelos monócitos e a responsividade de leucócitos à IL-1 e ao TNF- $\alpha$ , assim

como inibe a ativação de linfócitos T e B e diminui a atividade da célula *natural killer*. Atua sobre a coagulação e a fibrinólise por reduzir a agregação e adesão plaquetárias, aumentar a ação do ativador de plasminogênio, plasmina, antitrombina III e 2 $\alpha$ -macroglobulina. Nos processos de regeneração, atua aumentando a síntese de colagenase por fibroblastos e diminuindo a produção de fibronectina, glicosaminoglicanos e colágeno.

## ▪ Indicações clínicas

As principais e clássicas indicações são para doenças vasculoclusivas, que incluem úlceras de perna, doença cerebral isquêmica, policitemia *vera*, distúrbios auditivos e circulatórios dos olhos e anemia falciforme. Outras indicações são para furunculose de repetição, psoríase, síndrome por hiper-IgE, complicações trombóticas pós-operatórias, tromboflebite superficial, crioglobulinemia e eritema nodoso hansênico (bem menos eficiente que a talidomida). Há registro de alguns relatos de casos, ou mesmo estudos iniciais, relacionados com as seguintes doenças: doença do enxerto *versus* hospedeiro, morfeia, necrobiose lipoídica, livedo reticular, vasculite leucocitoclástica, parestesia diabética, astenozoospermia idiopática normogonadotrópica, paralisia facial, síndrome de Sweet e prevenção de nefrotoxicidade por ciclosporina.

Um estudo realizado em pacientes com leishmaniose cutaneomucosa que apresentaram falha no tratamento isolado com antimonial demonstrou completa melhora e resposta ao tratamento associando-se PTX ao glucantime em doses mais baixas. A PTX potencializa o efeito do antimônio, apresentando ação antileishmânia e anti-inflamatória.

## ▪ Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais ocorrem com menor frequência e intensidade quando a PTX é administrada na forma de tabletes com liberação mantida do que com drágeas, e, em geral, é dose-dependente. As alterações gastrintestinais mais frequentes (65%) são dispepsia, náuseas, vômitos, diarreia, sensação de plenitude e flatulência. No sistema nervoso central podem ocorrer vertigens e cefaleia (63%), enquanto tremor, ansiedade e confusão mental são raros. Alterações cardiovasculares incluem taquicardia, arritmia, angina, *flushing* facial e hipotensão. Manifestações alérgicas cutâneas são raras. Alterações laboratoriais são incomuns, à exceção da diminuição dos níveis de fibrinogênio. Embora não tenha sido constatada teratogenicidade em animais, é recomendável evitar sua administração nos 3 primeiros meses de gravidez. É necessário um ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal, bem como para hipotensos.

## ▪ Interações medicamentosas

A associação de anti-hipertensivos e antidiabéticos, inclusive insulina com PTX, deve ser feita com cautela, pois pode levar à hipotensão e à hipoglicemia. A cimetidina potencializa a PTX, enquanto esta potencializa a teofilina, a cisplatina, os agentes alquilantes e a anfotericina B, bem

como a radioterapia. A PTX parece ter um efeito protetor sobre o rim quando usada concomitantemente com a ciclosporina.

## ► Bibliografia

### Antimaláricos

- Askanase A, Shum K, Mitnick H. Systemic lupus erythematosus: an overview. *Soc Work Health Care*. 2012;51(7):576-86.
- Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010 Dec;49(12):1351-61.
- Goerz G, Krieg T, Eichenauer MG. Accident in treatment of porphyria cutanea tarda by chloroquine (Resochin). *Arch Dermatol Res*. 1976 Apr 21;255(2):169-76.
- Green PJ, Pasternak S. Hypertrophic and ulcerated discoid lupus erythematosus. *J Cutan Med Surg*. 2012 Nov-Dec;16(6):453-7.
- Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007 Jul-Aug;20(4):160-74.
- Kiedrowicz M, Kacalak-Rzepka A, Bielecka-Grzela S, Maleszka R. Antimalarial drugs in contemporary dermatologic therapy. *Ann Acad Med Stetin*. 2011;57(1):38-44.
- Kordac V, Papezová R, Semrádová M. Chloroquine in the treatment of PCT. *N Engl J Med*. 1977 Apr 21;296(16):949.
- Mackenzie AH. An appraisal of chloroquine. *Arthritis Rheum*. 1970 May-Jun; 13(3):280-91.
- Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Oct;8(10):829-44; quiz 845.
- Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Dec 19.
- Scholnick PL, Epstein J, Marver HS. The molecular basis of the action of chloroquine in porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol*. 1973 Oct;61(4): 226-32.
- Thareja S, Paghdal K, Lien MH, Fenske NA. Reticular erythematous mucinosis: a review. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):903-9.
- Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001 Jan;19(1):147-60.
- Vinetz JM, Clain J, Bounkeua V, Eastman RT, Fidock D. Chemotherapy of malaria. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12<sup>+</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Disponível em: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=16676038>. Acessado em 12 de maio de 2013.
- Weiss JS. Antimalarials medications in dermatology. *Dermatol Clin*. 1991 Apr;9(2):377-85.

### Colchicina

- Campagnolo AO, Sabatovich, OD, Azulay MM, Carneiro SCS, Azulay RD. Colchicina em dermatologia. *An Bras Dermatol*. 1989;64:329-33.
- Carther JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin*. 2001 Jan;19(1):119-37.
- Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):71-92.

- Grosser T, Smyth E. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12<sup>+</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Disponível em: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=16670422>. Acessado em 12 de maio de 2013.
- Halverstam CP, Lebwohl M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):546-53.
- Harris ED Jr., Krane SM. Collagenase. *N Eng J Med*. 1974 Sep 26;291(13):652-61.
- Karadaglić D, Popović M. Colchicine in dermatology. *Vojnosanit Pregl*. 2003 Nov-Dec;60(6):715-24.
- Konda C, Rao AG. Colchicine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Mar-Apr;76(2):201-5.
- Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: a state of the art review. *Pharmacotherapy*. 1991;11(3):196-211.
- Margulis L. Colchicine-sensitive microtubules. *Int Rev Cytol*. 1973;34:333-61.
- Miyachi Y. Pharmacologic modulation of neutrophil functions. *Clin Dermatol*. 2000 May-Jun;18(3):369-73.
- Péter I, Schneider I. Pharmacology of colchicine and its use in dermatology. *Orv Hetil*. 1994 Feb 6;135(6):283-6.
- Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol*. 2002 Jan;138(1):99-105.
- Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):993-9.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2226-37.
- Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after administration of a single dose. *Metabolism*. 1973 May;22(5):749-53.
- Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(3):149-58.
- Yesudian PD, Edirisinghe DN, O'Mahony C. Behçet's disease. *Int J STD AIDS*. 2007 Apr;18(4):221-7.
- Yi S, Bhate C, Schwartz RA. Sweet's syndrome: an update and review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Oct;144(5):603-12.
- Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med*. Apr 17;314(16):1001-5.

## Pentoxifilina

- Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Sep;21(8):1019-26.
- Báfica A, Oliveira F, Freitas LA, Nascimento EG, Barral A. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucanamine antimoniate plus pentoxifylline. *Int J Dermatol*. 2003 Mar;42(3):203-7.
- Berman B, Wietzerbin J, Sanceau J, Merlin G, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits certain constitutive and tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced activities of human normal dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1992 May;98(5):706-12.
- Bruynzeel I, Stoof TJ, Willemze R. Pentoxifylline and skin inflammation. *Clin Exp Dermatol*. 1998 Jul;23(4):168-72.
- de Sá Oliveira T, Capp Neto M, Martins BJ, Rodrigues HA, Antonino RM, Magalhães AV. Action of pentoxifylline on experimental cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo*



Cruz. 2000 Jul-Aug;95(4):477-82.

Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol*. 1994 Apr;30(4):639-42.

Ely H. Pentoxifylline therapy in dermatology. A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. *Dermatol Clin*. 1988 Oct;6(4):585-608.

Prasad PV, Kaviarasan PK. Leprosy therapy, past and present: can we hope to eliminate it? *Indian J Dermatol*. 2010 Oct;55(4):316-24.

Sadeghian G, Nilforoushzadeh A. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2006 Jul;45(7):819-21.

Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Apr; 30(4):603-21.

Trent JT, Falabella A, Eaglstein WH, Kirsner RS. Venous ulcers: pathophysiology and treatment options. *Ostomy Wound Manage*. 2005 May;51(5):38-54; quiz 55-6.

Zargari O. Pentoxifylline: a drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatol Online J*. 2008 Nov 15;14(11):2.

## Parte 22 ■ Dermatologia Cirúrgica

- 89 ■ Fundamentos da Cirurgia Dermatológica, 1024
- 90 ■ Métodos Cirúrgicos, 1035

# Fundamentos da Cirurgia Dermatológica

*Cássio Martins Villaça Neto*

Poucos campos na dermatologia progrediram tanto nos últimos anos quanto a cirurgia dermatológica. Além de melhores equipamentos (*lasers*, radiofrequência, criocautério etc.), os dermatologistas tomaram para si a responsabilidade de vários procedimentos que ficavam na fronteira com a cirurgia plástica. Com a devida capacitação, mediante treinamento adequado, é possível realizar praticamente todos esses procedimentos.

O dermatologista deve estar familiarizado com todas as técnicas cirúrgicas básicas e, preferencialmente, também com as avançadas.

## ► **Preparo pré-operatório**

O preparo para cirurgia em consultório ou centro cirúrgico é realizado em várias etapas, desde a avaliação inicial do paciente até os procedimentos relacionados com a cirurgia propriamente ditos, como o preparo adequado da pele, a escolha do material cirúrgico e os cuidados com ele, a escolha da técnica mais adequada etc. É também de suma importância assegurar as condições de atendimento a possíveis situações de emergência.

### ■ **Avaliação do paciente**

Na avaliação do paciente, deve-se realizar uma anamnese para verificar as condições de saúde dele de maneira geral: possíveis comorbidades (hipertensão, diabetes, doença coronariana, valvulopatia e outras), uso de medicações (em especial, ácido acetilsalicílico e anticoagulantes), de marca-passo cardíaco, alergias medicamentosas conhecidas etc. A partir desse histórico, o médico cirurgião deverá considerar a necessidade ou não de exames pré-operatórios e de

antibioticoprofilaxia antes do procedimento.

Esse é o momento ideal não só para a avaliação clínica, mas também para o planejamento cirúrgico, que engloba: escolha da melhor técnica cirúrgica para o caso, opções de reparo do defeito cirúrgico e até mesmo escolha do local da cirurgia (se em ambiente ambulatorial ou hospitalar). Tais medidas garantem a realização de um procedimento mais seguro para o paciente e o médico.

## ▪ Preparo da pele

A pele deve ser adequadamente preparada para a cirurgia de modo a diminuir a possibilidade de contaminação da lesão e subsequente infecção. A dimensão dos preparativos antissépticos e as respectivas precauções variam consideravelmente de acordo com o procedimento cirúrgico. Biopsias simples e pequenas excisões tipo *shaving* raramente infeccionam, e as consequências de uma infecção secundária geralmente não são significativas.

Cirurgiões dermatológicos que realizam procedimentos complexos envolvendo áreas extensas de tecido subcutâneo, como grandes retalhos e enxertos, devem redobrar os cuidados. Por isso, certas precauções para evitar infecções são padronizadas e devem ser seguidas tanto no ambiente hospitalar como no ambulatorial.

## **Agentes antissépticos**

O agente antisséptico ideal deveria destruir rapidamente todos os microrganismos, sem risco de toxicidade, irritação ou alergenicidade. Deveria, ainda, ser pouco dispendioso, facilmente aplicável e cosmeticamente aceitável. Nenhum agente antisséptico atende a todos esses critérios, mas alguns se enquadram mais do que outros.

### **Sabões**

Os sabões comuns têm pouquíssimo efeito bactericida. Entretanto, sua ação mecânica emulsificante remove grande parte das bactérias superficiais transientes e patogênicas. Por isso, esfregação adequada com sabão ou detergente, combinada, de preferência, com o poder bactericida de um antisséptico, é a primeira e mais importante etapa na preparação da pele.

### **Clorexidina**

O gluconato de clorexidina é um agente biguanida muito eficaz contra uma gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. É encontrado em preparações alcoólicas a 0,5% ou em base espumante de 2 a 4%. Ele destrói rapidamente as bactérias e junta-se às proteínas da camada córnea, manifestando certo grau de ação residual; não irrita a pele, não é absorvido e não provoca toxicidade sistêmica.

A clorexidina tem se mostrado segura para uso na mucosa oral, porém a base espumante deve ser evitada nos olhos, pois pode causar irritação na conjuntiva; também é tóxica para a orelha média, por isso não deve ter contato com o canal auditivo, caso haja possibilidade de lesão no tímpano.

No momento, a clorexidina parece o melhor agente antisséptico para o preparo operatório.

## Iodo

O iodo puro é um agente antisséptico poderoso e de ação rápida. Contudo, tende a ser instável e, com frequência, causa irritações na pele. A maioria dos problemas relacionados com ele foi solucionada pelo desenvolvimento dos iodóforos, combinação de iodo com um polímero. O complexo solúvel em água libera iodo livre lentamente. Nesse caso, a concentração mais baixa de iodo é menos irritante para a pele e, embora menos eficaz que o iodo puro, continua sendo excelente antisséptico.

A polivinil pirrolidona iodo a 1% em solução aquosa é um dos mais populares complexos iodóforos (Povidine®). Essa solução é aplicada na área a ser operada e é também encontrada em preparações espumantes para o preparo da pele e a escovação do cirurgião. Esses agentes têm grande espectro de atividade antibacteriana, inclusive destruindo vários esporos.

Os iodóforos podem, ocasionalmente, causar reações na pele de pessoas sensíveis ao iodo. Embora signifique pequeno risco em cirurgia cutânea, a toxicidade do iodo pode resultar da absorção de iodóforos aplicados em grandes áreas de pele desnuda. Apesar de alguns relatos de resistência a esses agentes, eles ainda são muito úteis e eficazes.

## Alcoóis

Os alcoóis são excelentes antissépticos com amplo espectro de ação. O álcool etílico a 70% pode destruir 90% das bactérias cutâneas em apenas 2 min, mas isso só é possível se a hidratação do álcool se mantiver constante, o que é muito difícil; por esse motivo, sua utilização como antisséptico pré-operatório deve ser limitada. Entretanto, uma única esfregadela com uma mecha de algodão embebida em álcool etílico reduz em cerca de 75% as bactérias cutâneas.

O álcool também é eficaz como solvente orgânico, removendo gorduras e resíduos que, normalmente, apresentam grandes quantidades de bactérias. O efeito de uma esfregada rápida provavelmente não é maior que o efeito de água e sabão comum.

O álcool não deve ser aplicado a uma ferida aberta, pois, como o iodo, desnatura e danifica as proteínas do tecido, o que facilita a proliferação bacteriana e retarda o tempo de cicatrização.

## Tricotomia

Durante anos, depilou-se a pele em torno da área a ser operada, o que geralmente era feito muitas horas antes da cirurgia; no entanto, foi demonstrado que a tricotomia traumatiza a pele, promovendo o crescimento bacteriano. O resultado é maior incidência de infecções; assim, a depilação deve ser evitada, se possível. Caso seja necessária, a pele deverá primeiro ser preparada com solução antisséptica, e a tricotomia deverá ocorrer imediatamente antes da cirurgia, para que não haja tempo para a proliferação bacteriana.

### ▪ Marcação das linhas de incisão

Como já mencionado, a escolha da técnica cirúrgica mais adequada deve ser feita preferencialmente quando se der a avaliação inicial do paciente. No momento da cirurgia, a marcação das linhas de incisão propostas deve ser realizada antes da injeção da solução anestésica local. O paciente tem de estar sentado ou em pé para que a postura considere os efeitos gravitacionais sobre as linhas de tensão da pele. Primeiro, é necessário retirar a oleosidade da pele com álcool e secá-la com gaze. Tinturas, como violeta de genciana a 2% ou verde brilhante, podem ser aplicadas com palitos de dente esterilizados ou podem ser usadas canetas com tinta indelével.

## ■ Preparo do cirurgião

O cirurgião também deve estar preparado para entrar no ambiente cirúrgico. As mãos devem estar cobertas com luvas cirúrgicas estéreis e, como as luvas podem ser perfuradas ou podem ter defeitos, deve haver o mínimo de bactérias nas mãos. Estudos mostram que uma rápida esfregação com agentes bactericidas pode ser tão eficaz quanto escovações rotineiramente adotadas nos centros cirúrgicos.

A escovação regular com detergente antisséptico antes e entre os casos a serem tratados deve manter a contaminação bacteriana das mãos em um grau muito baixo.

O uso de luvas para controlar infecções não se limita a procedimentos cirúrgicos complexos. O cirurgião, para sua proteção, deve usar luvas em qualquer procedimento secundário. Luvas de exame não estéreis podem ser usadas para desbridamento de úlceras, cirurgia de acne, cauterizações e curetagens.

A paramentação cirúrgica completa, que inclui touca, máscara e avental, raramente se aplica aos pequenos procedimentos de consultório; contudo, máscaras e luvas, como foi dito, são indispensáveis.

## ■ Esterilização

Todos os instrumentos e materiais usados para cirurgia incisional devem estar esterilizados. Nos procedimentos cirúrgicos em salas de cirurgia hospitalares ou em centros ambulatoriais dentro de hospitais, a esterilização fica a cargo de especialistas na área. Em instalações para pacientes externos, como em clínicas privadas, o clínico pode delegar o gerenciamento da esterilização a um assistente, mas é responsabilidade do cirurgião verificar se estão sendo mantidos os padrões.

Há dois métodos básicos para manter instrumentos estéreis: o *sistema aberto* e o *sistema fechado*. A técnica aberta envolve a colocação de instrumentos cirúrgicos estéreis em bandejas, das quais são retirados quando necessário. Essas bandejas podem ser de metal, secas ou com solução desinfetante. A técnica fechada consiste no armazenamento de instrumentos cirúrgicos separados ou em grupo em recipientes abertos apenas uma vez, quando de sua utilização.

Ao longo dos anos, nos consultórios particulares, a técnica aberta tem sido substituída pela

fechada. Essa é uma boa mudança, pois os instrumentos em recipientes abertos correm o risco de contaminação.

Há inúmeros métodos de esterilização. A maioria destrói, de maneira muito eficiente, as formas vegetativas de bactérias. Entretanto, é importante usar um método que destrua também todos os esporos bacterianos e vírus.

O método considerado “padrão-ouro” é a esterilização em autoclave a vapor. O vapor a 100°C destrói as formas vegetativas de todas as bactérias, porém muitos esporos podem resistir a isso. A autoclave a vapor funciona como uma panela de pressão para que esta seja aumentada em 2 atm. Nessa pressão, a temperatura do vapor é de 121°C; quando esse ambiente é mantido por mais de 15 min, todos os microrganismos são destruídos. Os tempos de ciclo recomendados para a maioria das autoclaves são um pouco mais longos; o tempo de exposição de 15 min começa quando o vapor tiver penetrado em todas as áreas, o que pode exigir tempo adicional de 5 a 15 min, dependendo do tamanho do conjunto cirúrgico.

A autoclave a vapor pode ser usada para a esterilização da maioria dos materiais cirúrgicos, inclusive metal, tecido, papel, vidro e plásticos resistentes ao calor. É o equipamento mais rápido de esterilização; é também o mais fácil, mais seguro e mais confiável, o que o torna ideal para consultórios particulares.

Outros métodos, como o calor seco das estufas e a esterilização química, não são tão eficientes nem tão práticos quanto a autoclave, além de não serem aceitos pela Anvisa.

## ▪ **Sala cirúrgica**

Uma sala deve ser especificamente reservada para procedimentos cirúrgicos; o ideal é que não seja utilizada para consultas de rotina nem para avaliação ou tratamento de lesões infectadas, o que minimiza a possibilidade de contaminação. O complexo cirúrgico geralmente contém mais equipamentos que uma sala de exames; assim, deve ser amplo para possibilitar fácil movimentação do pessoal e dos equipamentos normalmente envolvidos nos procedimentos.

Todo ato cirúrgico realizado no consultório pelo dermatologista não pode prescindir de cuidados pré-operatórios clínicos e laboratoriais. Na análise da história do paciente, deve-se indagar sobre o uso de ácido acetilsalicílico ou anticoagulantes. O intervalo de tempo entre a última ingestão desses medicamentos e a cirurgia deve ser de, pelo menos, 10 dias.

## ▶ **Material cirúrgico**

A seguir, sugestões de materiais básicos para a realização de cirurgias de pequeno porte:

▪ instrumental:

- cabo de bisturi para lâmina 15
- tesoura de Mayo para fios

- o tesoura delicada para pele
- o pinça de Addison-Brown (ou dente de rato)
- o ganchos
- o pinças hemostáticas (mínimo de 3, tipo mosquito)
- o porta-agulha
- o seringa *carpule*

■ material descartável:

- o gazes
- o lâminas de bisturi (10, 11, 15)
- o agulhas descartáveis para *carpule*
- o seringas hipodérmicas de 1, 3 e 5 cm<sup>+</sup>
- o xilocaína simples a 0,5% e/ou 1% (tubetes e frascos)
- o xilocaína c/epinefrina
- o Citanest® 3% (cloridrato de prilocaína/felipressina em tubetes)
- o Micropore® (1 e 2 cm)
- o fios de sutura (ver adiante no item *Fios de sutura*)
- o soro fisiológico.

Importante ressaltar que qualquer ato cirúrgico praticado em consultório deve considerar um esquema para possíveis emergências, como depressões respiratórias, parada cardíaca, choque anafilático etc.

Materiais básicos para esse fim são: aparelho de pressão e estetoscópio, Ambu (e, se possível, oxigênio), soro fisiológico, soro glicosado e lactato de Ringer com equios, *intracat* e/ou *scalp*, e determinados medicamentos como analépticos respiratórios, epinefrina, cardiotônicos, corticoides e diazepam (ver item *Emergências em cirurgia dermatológica*, adiante).

## ► Fios de sutura

*Tiago Silveira Lima e Cássio Martins Villaça Neto*

### ■ Características dos fios de sutura

Dentre as características dos fios de sutura destacam-se:

- configuração: mono ou multifilamentar
- força de tensão
- tamanho
- diâmetro
- degradação: absorvível e não absorvível
- origem do material
- reação tecidual: reconhecimento do organismo como corpo estranho



- memória: maior tendência a retornar a sua configuração original após ser manipulado, tornando o manuseio mais difícil, com possibilidade de desarranjo dos nós
- elasticidade
- capilaridade: capacidade de absorver e transferir fluidos
- coeficiente de fricção: facilidade de atravessar o tecido
- plasticidade: capacidade de manter-se no novo formato após manuseado
- maleabilidade: facilidade no manuseio e na feitura do nó.

O fio ideal deve ser de fácil manuseio, ter boa resistência e flexibilidade, oferecer nós seguros (que mantêm bordas aproximadas), ser uniforme, de calibre fino e regular, ter baixo índice de fricção, baixa reação tecidual e baixo custo, não deve ser carcinogênico nem favorecer ou manter infecção.

## ■ **Classificação dos fios de sutura**

Os fios de sutura são classificados de acordo com os seguintes critérios (Figura 89.1):

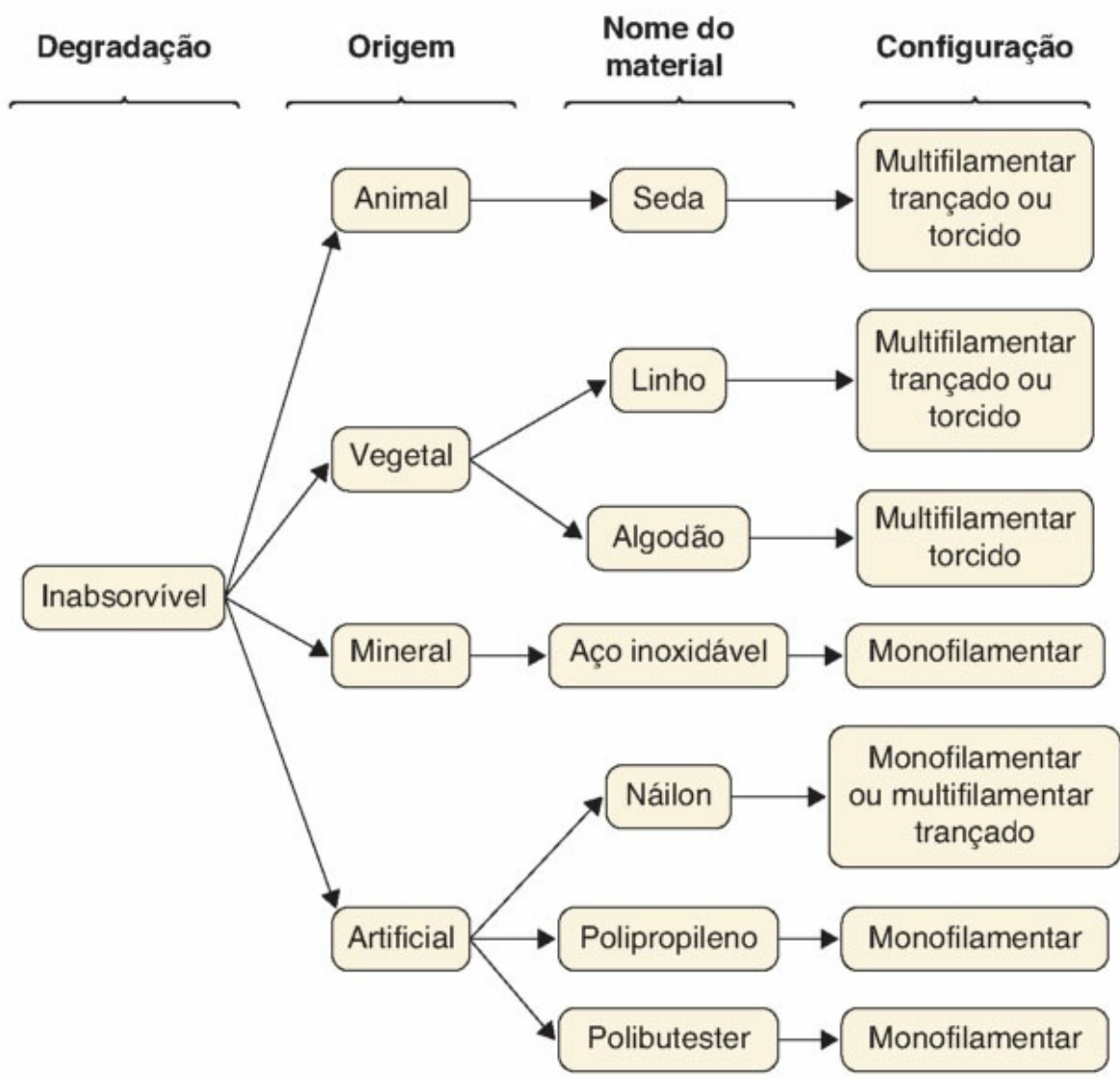
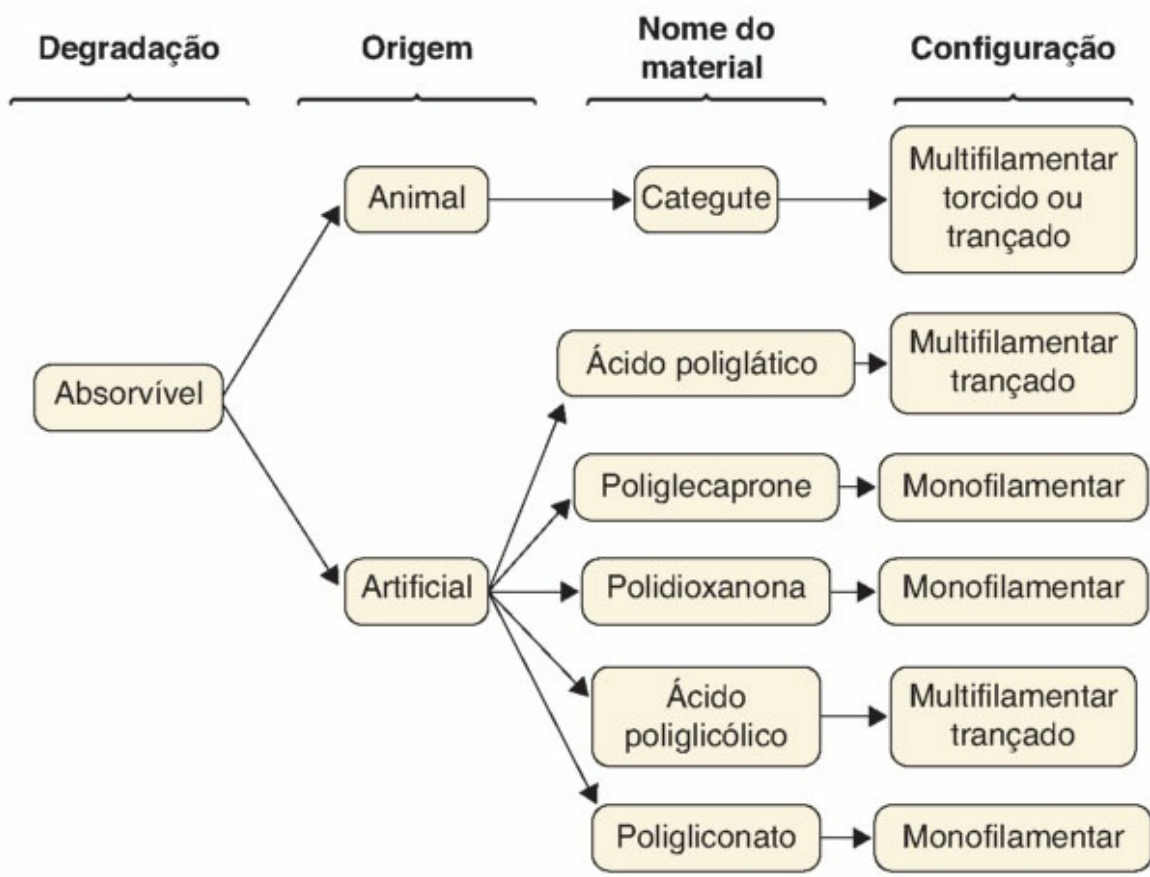


Figura 89.1 Classificação dos fios de sutura.

- quanto à origem:
  - orgânicos
  - sintéticos
  - minerais
  - mistos
- quanto à configuração física:
  - monofilamentados: formam-se com um só filamento
  - multifilamentados:
    - torcidos: formam-se retorcendo os filamentos uns ao redor dos outros
- trançados: formam-se trançando três ou mais filamentos
  - encapados paralelos: formam-se com fibras paralelas envoltas por uma capa de material atóxico, como os fios elétricos
- quanto à força tensora:
  - quantidade de peso necessária para romper a sutura dividida por sua área de corte transversal: dígito – hífen – zero
- quanto à degradação
  - absorvíveis
  - não absorvíveis.

## **Fios absorvíveis**

### **Categute**

Multifilamento trançado ou torcido produzido com submucosa de intestino delgado de carneiro ou boi. Pode ser simples ou cromado.

O categute simples tem sua absorção entre 10 e 14 dias e mantém a força tênsil por até 7 a 10 dias. O categute cromado é banhado por sais de cromo, o que prolonga o tempo de absorção, em torno de 70 a 90 dias, e mantém força tênsil entre 14 e 28 dias.

### **Ácido poliglático, poliglactina 910 ou Vicryl®**

Multifilamento trançado, de cor violeta ou incolor, com cobertura lubrificante que proporciona melhor manuseio e qualidade do nó. Estável em feridas contaminadas.

Em 2 semanas mantém 75% de sua força tênsil, que diminui progressivamente: em 3 semanas, cai para 50%, e, em 4 semanas, 25%. Completa absorção entre 60 e 90 dias.

### **Poliglecaprone ou Monocryl®**

Copolímero de glicolídeo associado a e-caprolactone. Mantém 30 a 40% da força tênsil até 2 semanas, e, em 21 dias, perde essa força. Absorção completa entre 90 e 120 dias.

### **Polidioxanona ou PDS II®**

Monofilamento de poliéster associado a p-dioxanona. Mantém 70% de sua força tênsil em 2 semanas; com 4 semanas, ainda mantém 50%, e, em 6 semanas, 25%. Absorção total em 6 meses. Força tensora maior que a do Vicryl® e a do Dexon®, com mínima reação de corpo estranho. Por tudo isso, é o fio escolhido quando se espera resistência prolongada em uma sutura absorvível. Desvantagens: difícil manuseio e preço elevado.

### **Ácido poliglicólico ou Dexon®**

Primeira sutura sintética absorvível. É um monopolímero de ácido glicólico (ácido hidroxiacético) multifilamentado. Apresenta excelente força tensora e de nó, absorção lenta e pequena reação tecidual. Absorção de 40% após 7 dias e total entre 90 e 120 dias. A versão Dexon Plus oferece cobertura sintética.

### **Poligliconato ou Maxon®**

É um monofilamento com excelente força tensora, fácil manuseio e mínima reação tecidual. Completa absorção entre 180 e 210 dias. Muito mais flexível e de mais fácil manuseio do que o PDS (60% menos rigidez). Tem superfície lisa, que facilita o uso em suturas delicadas e dificulta a aderência de bactérias.

## **Fios não absorvíveis**

### **Seda**

Multifilamentado natural (torcido ou trançado), com a mais baixa força tensora, alto grau de capilaridade e grande reação tecidual. É o fio de melhor manuseio.

### **Náilon, Ethilon® ou Dermalon®**

Polímero de poliamida, monofilamentar. É o fio de sutura mais usado pelos dermatologistas.

Vantagens: alta força tensora, mínima reação no tecido, excelente propriedade elástica, baixo custo, sem capilaridade.

Desvantagens: alto grau de memória (pouco flexível, difícil manuseio, requer muitos nós).

### **Polipropileno, Prolene®, Surgilene®, Trulene® ou Premilene®**

Fio monofilamentar com alta força tensora e baixa reação tecidual (semelhante ao náilon), porém de difícil manuseio, escorregadio, com baixa aderência e alto custo.

Tem alta plasticidade, raramente fica enfraquecido pela ação de enzimas teciduais e é a sutura menos tromboembólica; por isso, é muito utilizado em cirurgias vasculares.

### **Outros fios não absorvíveis menos utilizados em dermatologia**

São também não absorvíveis: linho, algodão, aço inoxidável e polibutester.

## **▶ Anestesia local**

*Cássio Martins Villaça Neto e Zarrir Abede Jr.*

A maioria das cirurgias dermatológicas é realizada sob anestesia local. Por isso, é essencial que o dermatologista tenha conhecimento dos agentes anestésicos disponíveis, assim como de seu mecanismo de ação, metabolismo e possíveis efeitos colaterais.

## ▪ Mecanismo de ação dos anestésicos locais

Os anestésicos locais exercem seus efeitos pela depressão da excitação das terminações nervosas ou pela inibição do processo de condução nos nervos periféricos. O fluxo de íons de sódio no axoplasma é importante para iniciar a ação e a propagação subsequente de um impulso junto a um nervo. Os anestésicos locais reduzem a condução nos nervos periféricos, diminuindo a permeabilidade dos canais aos íons de sódio, modo de bloqueio nervoso não despolarizante denominado inibição.

## ▪ Agentes anestésicos

Todos os anestésicos locais são anfipáticos, ou seja, apresentam um componente lipofílico e um hidrofílico nas terminações opostas de sua molécula. As duas terminações da molécula são ligadas por uma cadeia intermediária de hidrocarbono. Ela contém uma ligação éster e uma amida e pode ser classificada em dois grupos: o ligado à amida inclui lidocaína, bupivacaína e prilocaína; o ligado ao éster pode ser representado pela procaína.

Comparados aos ésteres, os anestésicos do grupo amida têm incidência muito menor de reações tóxicas, sendo, portanto, a primeira opção de medicamento para anestesia local. São metabolizados primeiro por enzimas microssomais no fígado; conseqüentemente, devem ser usados com certa precaução em pacientes com distúrbios graves do fígado ou em terapia com betabloqueador, que diminui o fluxo sanguíneo para esse órgão.

Já os anestésicos tipo éster são hidrolisados no plasma pela enzima pseudocolinesterase. Pacientes com defeito genético raro dessa enzima podem não conseguir metabolizar anestésicos locais desse tipo, o que torna a toxicidade maior para tais indivíduos.

É interessante dispor de uma variedade de anestésicos de cada grupo, visto que, se os do grupo amida, que são os mais comuns, não puderem ser usados, a anestesia poderá ser feita empregando-se um medicamento do grupo éster. As propriedades dos agentes anestésicos geralmente utilizados são mostradas no Quadro 89.1.

**Quadro 89.1**

Agentes anestésicos locais.

Agente	Classe	Concentração disponível (%)	Vasoconstritor	Início de ação (min)	Duração de ação		Dosagem máxima de segurança		Comentários e cuidados especiais
					Sem V/C (min)	Com V/C (horas)	Sem V/C	Com V/C (mg)	
Lidocaína	Amida	0,5-1-2	Epinefrina 1/50.000 a 1/200.000	Rápido 2 a 3	30 a 120	1 a 7	200 mg (6,6 mg/kg)	500	–
Bupivacaína	Amida	0,25-0,5-0,75	Epinefrina 1/200.000	Lento 15	120 a 240	2 a 8	150 mg (1,3 mg/kg)	150	Para anestesia prolongada e pós-operatório
Prilocaína	Amida	0,5-1-2-4 (3%)	Felipressina 0,03	Rápido 2 a	30 a 120	1 a 6	400 mg (6	600	Contraindicações:

		com felipressina)	unidade/mL ou epinefrina 1/200.000	4			mg/kg)		meta-hemoglobinemia, estados de anemia, insuficiência cardíaca ou respiratória, pacientes em tratamento com paracetamol
Mepivacaína	Amida	1-1,5-2-3	Levonordefrina 1/200.000	Rápido 2	30 a 120	1 a 6	350 mg (4,4 mg/kg)	350	Início de ação um pouco mais rápido do que a lidocaína
Etidocaína	Amida	0,5-1-1,5	Epinefrina 1/200.000	Rápido 2 a 3	200	2 a 6	300 mg (8 mg/kg)	400	Início rápido, anestesia prolongada
Procaína	Éster	0,5-1-2-4	Epinefrina 1/50.000 a 1/100.000	Lento 6 a 10	15 a 30	0,5 a 2	500 mg (6 mg/kg)	600	Vasodilatador potente, opção de medicamento para reversão de injeção intra-arterial acidental de vasoconstritor Incidência alérgica relativamente alta
Clorprocaína	Éster	0,5-1-2	Epinefrina 1/200.000	Lento 6 a 12	30 a 45	45 a 60	800 mg (8,8 mg/kg)	1.000	Sensação desconfortável de ardência durante a injeção, curta duração, meia-vida extremamente curta no plasma

V/C = vasoconstrição.

## **Anestésicos do grupo amida**

São os mais utilizados. O medicamento protótipo é a *lidocaína*, que apresenta rápida ação inicial com período de anestesia de média duração. Encontra-se disponível em concentrações de 0,5, 1 e 2%, com ou sem epinefrina, adicionada para promover vasoconstrição. O efeito anestésico é obtido poucos minutos após a injeção intradérmica. Sem a epinefrina, o efeito máximo alcançado normalmente não ultrapassa 30 min.

A duração da anestesia local com lidocaína associada à epinefrina é de 60 a 120 min em média (podendo estender-se, raramente, por até 6 h, segundo alguns autores), tempo suficiente para o término da maioria das cirurgias dermatológicas. Em cirurgias mais longas, administra-se a bupivacaína, pois seu tempo de ação é maior (4 a 8 h). A principal desvantagem desse agente é sua ação inicial lenta, com o efeito máximo tardio entre 15 e 30 min. Essa desvantagem pode ser superada misturando-se bupivacaína com quantidades iguais de solução de lidocaína a 2%, associando-se, assim, o efeito rápido anestésico da lidocaína com a prolongada duração da bupivacaína. A duração da anestesia pode ser prolongada ainda mais com a adição de epinefrina como vasoconstritor. A bupivacaína encontra-se disponível nas concentrações de 0,25, 0,5 e

0,75%, com ou sem epinefrina.

## **Anestésicos tipo éster**

A procaína é agente anestésico do tipo éster com rápido início de ação, mas de curta duração. Encontra-se disponível em concentrações de 0,5, 1 e 2%, com ou sem epinefrina. É hidrolisada no organismo pela pseudocolinesterase plasmática. O conservante ácido para-aminobenzoico (PABA) nas soluções impede seu uso em pacientes que sejam alérgicos a ele. A melhor indicação para esses anestésicos é a utilização em pacientes cujo uso de anestésicos do grupo amida é contraindicado.

### **■ Vasoconstritores**

A adição de agente vasoconstritor à solução de anestésico local reduz o sangramento intraoperatório, prolonga o tempo de anestesia e, por retardar sua absorção, também diminui os riscos de toxicidade sistêmica. A epinefrina é o mais comum vasoconstritor utilizado em anestesia local e pode ser encontrada já adicionada a anestésicos locais em concentrações de 1:50.000 até 1:500.000. Muitos autores preconizam a diluição de 1:200.000, com que se consegue excelente hemostasia com baixos riscos de toxicidade.

Como a epinefrina é rapidamente degradada por luz ultravioleta, oxigênio e pH alcalino, soluções contendo essa substância são preparadas em pH ácido e antioxidantes para aumentar seu tempo de validade. Paralelamente, a natureza ácida dessa mistura parece aumentar a dor que acompanha a injeção do anestésico local.

Sendo a própria lidocaína fármaco vasodilatador, o efeito total vasoconstritor da epinefrina pode levar de 10 a 15 min para ser obtido.

Uma desvantagem do uso da epinefrina é o possível surgimento de sangramento pós-operatório (com conseqüente formação de hematomas), pois, devido à intensa vasoconstrição, vasos sanguíneos podem ser privados de adequada hemostasia intraoperatória, sangrando ao fim do efeito da epinefrina.

O pH mais baixo dessas soluções é o que aumenta o período de latência do bloqueio. A utilização de epinefrina está contraindicada em pacientes com feocromocitoma, hipertireoidismo, cardiopatias e hipertensão graves. Contraindicações relativas incluem: arritmia cardíaca conhecida, gravidez ou terapia concomitante com inibidores monoaminoxidase, uso de antidepressivos tricíclicos ou betabloqueadores. Para pacientes deste último grupo, é possível empregar menores quantidades de anestésico local com epinefrina ou concentrações mais diluídas desta, como a 1:300.000 ou 1:400.000.

Os efeitos colaterais adversos da anestesia local atribuídos a agentes vasoconstritores envolvem, entre outros, o aumento da dor local durante a administração, como foi dito, devido à natureza ácida do anestésico. Existe também o risco de necrose local do tecido pelo excesso de epinefrina decorrente, levando a intensa vasoconstrição. A utilização de epinefrina em áreas de

extremidades, como dedos e pênis, e durante a reparação com retalhos deve ser evitada em virtude da possibilidade de indução à necrose do tecido. Isso é particularmente importante em pacientes com problemas cardiovasculares conhecidos e outras condições vasoespásticas.

## ■ Pré-medicação

Alguns pacientes ficam muito ansiosos antes de qualquer cirurgia, mesmo sob anestesia local. Eles podem beneficiar-se com o uso de medicação pré-anestésica, geralmente por via oral, como benzodiazepínicos (diazepam, midazolam), ingeridos 1 ou 2 h antes da cirurgia. De maneira alternativa, relaxamento rápido (dentro de 10 a 15 min) pode ser obtido pela administração sublingual de diazepam (um comprimido de 10 mg). Esses pacientes devem estar sempre acompanhados para que possam voltar para casa em segurança.

No caso de crianças muito excitadas, a melhor solução é que sejam acompanhadas por parentes, para que fiquem mais confiantes e se acalmem. Quanto a bebês e crianças pequenas que precisem de sedação pré-operatória, o hidrato de cloral e o pimetixeno são fármacos seguros e amplamente utilizados como sedativos. Pode ser administrada dose de 75 mg/kg de 30 a 60 min antes do procedimento, com dose adicional de 25 a 30 mg/kg caso a criança não apresente sinais de sonolência 30 min após a primeira administração.

Midazolam é um benzodiazepínico de curta ação que tem a vantagem adicional de induzir à amnésia. Pode ser administrado em doses de 0,5 a 0,75 mg/kg, por via oral, e também misturado ao suco de fruta concentrado para aumentar a tolerância. Para crianças acima de 10 anos, o diazepam por via oral pode ser usado com segurança.

## ■ Administração do anestésico local

A anestesia local pode ser administrada por meio de seringa descartável com agulhas de diâmetros e comprimentos variáveis, desde 22G 1 (2537) até 30G 1/2, utilizadas para aplicação subcutânea de insulina, ou ainda por meio de seringas tipo *carpule* e agulhas gengivais (utilizadas rotineiramente pelos dentistas). Estas devem ser reservadas para pequenos procedimentos, em que menores volumes de solução anestésica são utilizados e de modo superficial. Já em cirurgias mais extensas, que exigem quantidade maior de anestésico e infiltrações mais profundas, devem ser utilizadas seringas de 5, 10 ou 20 mL, que favoreçam a aspiração à medida que se infiltra o anestésico, diminuindo assim a possibilidade de injeções intravasculares.

Concluída a injeção anestésica, deve-se aguardar tempo suficiente para que a anestesia se complete. Em caso de dúvida, pode-se testar com uma agulha a área em que se pretende atuar; a infiltração intradérmica de lidocaína produz anestesia praticamente imediata, que, entretanto, é mais dolorosa do que a infiltração subcutânea.

A dor da infiltração pode ser reduzida injetando-se lentamente o anestésico aquecido a 37°C, ou resfriando-se o local da infiltração com compressas de gelo. No caso de anestésicos associados à epinefrina, aguarde de 10 a 15 min, tempo necessário para efetiva vasoconstrição.



## ▪ **Anestesia tumescente**

A *anestesia tumescente*, preconizada a princípio por Klein, favorece a utilização de quantidades maiores de anestésico local, porém muito diluídas em solução fisiológica. Aplicada no tecido celular subcutâneo, possibilita que grandes áreas de tecido sejam tratadas. Esse tipo de anestesia pode ser empregado em cirurgias excisionais extensas (como, por exemplo, a retirada de grandes tumores) e tem demonstrado sua importante utilidade revolucionando a lipoaspiração (feita com bastante segurança por causa dessa modalidade de anestesia).

A diminuta toxicidade observada à utilização dessa técnica provavelmente se origina da combinação de alguns fatores, como vascularidade relativamente baixa do tecido adiposo, maior absorção de lidocaína pelas células gordurosas e gradiente de menor concentração entre a solução e a corrente sanguínea. Outro fator que merece destaque é a utilização de epinefrina nessa solução, levando a intensa vasoconstrição no tecido gorduroso e concorrendo para diminuir a absorção do anestésico.

As vantagens da técnica de tumescência são:

- menor sangramento no tecido subcutâneo (como resultado da pressão que o tecido gorduroso sofre, absolutamente cheio de solução, e da ação da epinefrina)
- tempo prolongado de anestesia (até 16 h), reduzindo a necessidade de analgesia pós-operatória
- aumento da turgescência da pele, facilitando a realização de procedimentos como dermoabrasão
- menor possibilidade de formação de hematomas, seromas e edemas, o que proporciona recuperação muito rápida em comparação às técnicas que não utilizam esse tipo de anestesia (principalmente em lipoaspiração).

Segue sugestão de solução para anestesia tumescente:

- 25 mL de solução de lidocaína a 2%
- 1 mL de solução de epinefrina 1:1.000
- 12,5 mL de bicarbonato de sódio (1 mmol/mL)
- 1.000 mL de cloreto de sódio em solução a 0,9%.

## **Aplicação da anestesia tumescente**

Para anestesia de áreas não muito extensas, utiliza-se agulha 22G 1 (2537) acoplada a seringa de 10 ou 20 mL, de preferência com rosca para encaixe (Luer-Lock). Em cirurgias mais extensas, como lipoaspiração, utilizam-se agulhas de infusão tipo Klein com 2 mm de diâmetro externo e 15 a 30 cm de comprimento. Em sua extremidade distal, apresentam, em média, 20 orifícios de 1 mm contornando suas paredes, o que possibilita difusão bem uniforme do anestésico.

É importante que a injeção seja aplicada lentamente no tecido gorduroso e que transcorram pelo menos 15 min antes do início da cirurgia, pelas razões já mencionadas.

## ▪ **Anestesia tópica**

## **Anestesia tópica da pele**

EMLA® é um creme anestésico tópico, produzido combinando-se 2,5% de lidocaína com 2,5% de prilocaína. Sua aplicação na área a ser tratada se dá sob curativo oclusivo 2 h antes do procedimento cirúrgico. Usado dessa maneira, pode proporcionar anestesia relativamente efetiva para cirurgias como remoção de pequenos nevos por *shaving*, curetagem de molusco contagioso, crioterapia superficial e desbridamento de úlceras de perna.

Outra opção é o Dermomax® creme (lidocaína a 4%). Ambos são úteis também quando utilizados como “pré-anestésicos”, com o intuito de diminuir a dor da picada da agulha, principalmente em crianças.

## **Anestésicos para mucosas**

Anestésicos tópicos disponíveis para superfícies mucosas, como bucal e nasal, incluem a lidocaína e a benzocaína. A primeira, em concentração entre 2 e 5%, pode ser encontrada na forma de líquido, gel, pomada e *spray*; a anestesia pode ser obtida em até 15 min. A segunda encontra-se na forma de pastilhas.

## **Anestésicos oftálmicos**

A metacaína e o cloridrato de tetracaína são usados em concentrações de 0,5 a 1% para anestesia da córnea e conjuntiva, tendo ação de curta duração (30 a 45 min).

### **■ Toxicidade dos anestésicos locais**

A anestesia local na prática diária da cirurgia dermatológica é, de modo geral, muito segura. Pode, entretanto, ocorrer toxicidade quando a dosagem recomendada é excedida (Quadro 89.1) ou quando há superdosagem relativa em pacientes com capacidade reduzida de metabolização do agente anestésico, como os acometidos de doença hepática grave. Geralmente, o risco dessas complicações aumenta por não se obedecer a um planejamento cirúrgico adequado ou à avaliação pré-operatória rigorosa do paciente. Assim, um procedimento mal planejado pode tornar-se demasiadamente demorado, e, à medida que o efeito do anestésico acaba, o cirurgião é obrigado a utilizar doses crescentes do medicamento, aumentando, assim, o risco de intoxicação.

A dose administrada de agente anestésico pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{volume (mL)} \times \% \text{ de concentração} \times 10 = \text{dose (mg)}$$

Geralmente, os efeitos colaterais no sistema nervoso central são mais evidentes e precoces do que os cardiovasculares, e incluem entorpecimento circum-oral, zumbidos, tonturas, náuseas e vômitos. Esses sintomas ocorrem com níveis sanguíneos de 1 a 5 mg/mL de lidocaína. Sonolência, pronúncia indistinta, alucinações, contração muscular e convulsões podem ocorrer com níveis sanguíneos acima de 5 a 8 mg/mL da substância.

Diante desses sintomas, o paciente deve ser mantido em decúbito dorsal horizontal, com máscara de oxigênio, e deve ser administrada injeção lenta intravenosa (IV) de diazepam, 5 mg/min. A

administração de diazepínicos tem de ser econômica e criteriosa, pois são fármacos que deprimem o sistema nervoso central, podendo provocar parada respiratória.

Os efeitos colaterais cardiovasculares da anestesia local são nitidamente mais graves e posteriores aos do SNC, podendo ser resultado de efeitos colaterais tóxicos dos próprios anestésicos locais ou dos efeitos hemodinâmicos da epinefrina. Os anestésicos locais podem induzir à vasodilatação e à hipotensão, bem como prejudicar a contratilidade do miocárdio, especialmente a bupivacaína, mais cardiotóxica que a lidocaína. São possíveis bloqueio atrial ou ventricular e arritmias, provocando depressão do miocárdio e parada cardíaca. Assim, é importante ressaltar que a injeção intravascular acidental de anestésico pode colocar o paciente em grande risco.

É possível evitar os efeitos no sistema cardiovascular interrompendo imediatamente a administração do anestésico. Entretanto, qualquer médico que utilize anestesia local deve estar preparado para executar reanimação cardiopulmonar caso seja necessário. O contato verbal médico-paciente durante o procedimento é fundamental para evitar esse extremo. Ver mais detalhes adiante, no item *Emergências em cirurgia dermatológica*.

## ▪ **Alergia a anestésicos locais**

A alergia a anestésicos locais, especialmente aos da classe amida, é rara e responsável por menos de 1% de todas as reações alérgicas identificadas. Reações alérgicas a anestésicos ocorrem geralmente por hipersensibilidade imediata do tipo I e podem variar de urticária moderada a colapso cardiorrespiratório grave.

Pacientes alérgicos a anestésicos do grupo amida normalmente não apresentam reatividade cruzada ao grupo de anestésicos ésteres, exceto se forem alérgicos a um dos conservantes da solução anestésica, como parabenos ou metabissulfito de sódio.

É difícil distinguir apenas pelo histórico as reações alérgicas verdadeiras das reações psicogênicas, que são muito mais frequentes. Em pacientes realmente alérgicos a todos os tipos de agentes anestésicos locais disponíveis, é possível utilizar preparação injetável alternativa de anti-histamínico, como difenidramina, à qual pode ser adicionada 1:100.000 de epinefrina como vasoconstritor. A desvantagem desse modo de anestesia local é que tais agentes produzem dor no momento da injeção, têm meia-vida curta e são sedativos.

A injeção intradérmica de solução salina normal também pode produzir anestesia temporária suficiente para a realização de procedimentos menores e rápidos, como biopsias ou curetagens.

## ▪ **Anestesia em crianças**

A anestesia geral, mesmo em crianças saudáveis, apresenta risco de morbidade elevado em relação à anestesia local. Por isso, é pouco usada em procedimentos dermatológicos. Mesmo agentes anestésicos locais têm margem reduzida de segurança para crianças, e a dose deve ser

precisamente calculada à base de miligramas por quilograma. A dose máxima recomendada de lidocaína pura são 3 mg/kg; portanto, para uma solução a 2%, apenas 0,75 mL devem ser administrados a uma criança que pese 5 kg.

## ► **Emergências em cirurgia dermatológica**

### ■ **Abordagem das situações de emergência em pacientes adultos**

#### **Anafilaxia**

Em caso de reação anafilática, deve-se administrar inicialmente solução de epinefrina 1:1.000 na dose de 0,3 a 0,5 mg/mL, IM, com intervalos de 5 a 15 min entre as doses. A epinefrina IV é uma opção para pacientes com hipotensão grave ou falência cardíaca não responsiva à epinefrina IM e fluidos intravenosos.

Nos casos de obstrução das vias respiratórias superiores, urticária, angioedema e hipersecreção brônquica, os anti-histamínicos H<sub>1</sub> e/ou H<sub>2</sub>, como a prometazina, podem ser úteis. A dose, no caso, é de 0,25 a 1,0 mg/kg 12/12 h IM ou IV, infundindo 25 mg/min. Eles também têm pequeno efeito sobre a pressão arterial.

Os corticosteroides podem reduzir o risco de recorrência ou de prolongamento da anafilaxia. Suprimem a progressão do angioedema associado ao quadro, mas o estabelecimento da ação se dá após 4 a 6 h da primeira dose. Utiliza-se hidrocortisona 5 a 10 mg/kg/dose a cada 6 h IM ou IV. A dose média para adultos são 500 mg. O paciente hipotenso deve ser colocado deitado com as pernas elevadas.

A intubação endotraqueal poderá ser necessária se houver edema de glote ou laringe que esteja causando obstrução respiratória. Caso ocorra dispneia, deverá ser assegurada oxigenação adequada mantendo-se o paciente em decúbito dorsal, com o pescoço em extensão. O oxigênio deverá ser administrado umidificado por máscara (100% – 4 a 6 L/min) evitando fibrilação ventricular e sofrimento cerebral. Se houver sintomas de asma, deverá ser utilizada solução de NaCl a 0,9% (3 mL) e fenoterol (solução para inalação 0,5 a 1 gota/5 kg, máximo de 8 gotas) e repetida até 2 vezes, com intervalo de 20 a 30 min.

Se os medicamentos da terapêutica inicial não forem efetivos para o choque, fluidos intravenosos deverão ser utilizados para restaurar a perda de líquido para o espaço extravascular. No caso de NaCl a 0,9% IV 1.000 a 2.000 mL, 5 a 10 mL/kg deverão ser infundidos nos primeiros 5 min. Vasopressores potentes, como a norepinefrina ou a vasopressina, poderão ser necessários se a epinefrina e os fluidos tiverem falhado em manter a pressão arterial sistólica maior que 90 mmHg.

#### **Convulsões**

Quando ocorrem convulsões, tanto por toxicidade anestésica quanto por epilepsia, a respiração deve ser monitorada e deve ser fornecido suporte respiratório com 100% de oxigênio. A medicação de escolha é o diazepam, 10 mg, administrado lentamente (devido ao risco de depressão respiratória) por via intravenosa até as convulsões cessarem. A possibilidade de hipoglicemia precisa ser considerada, e, se confirmada, o ideal é introduzir lentamente 50 mL de glicose a 50% por via intravenosa.

## **Hipotensão**

Na ausência de hipovolemia:

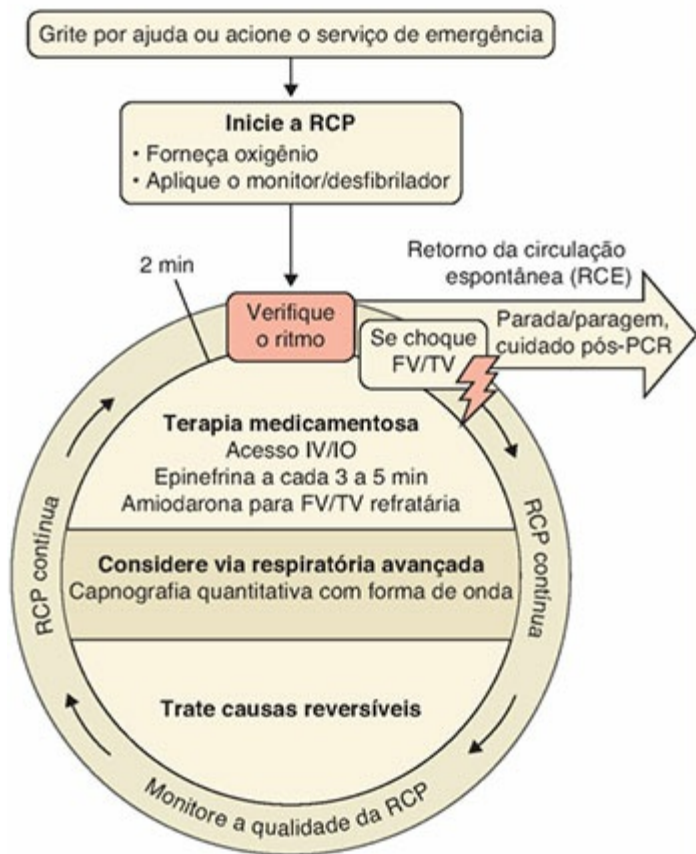
- administrar, lentamente, 0,5 a 1 mg IV de metaraminol ou 1 a 2 mg de norepinefrina em 500 mg de solução salina a 0,9% até atingir o ritmo cardíaco de 60 bpm (em gotejamento).

Se houver hipovolemia (por perda excessiva de sangue durante a cirurgia):

- estabelecer infusão de 0,9% de solução salina, através de veia calibrosa
- estabelecer infusão de solução de coloide (p. ex., Haemaccel®).

## **Parada cardíaca**

As seguintes providências devem ser tomadas de imediato (Figura 89.2):



#### Qualidade da RCP

- Comprima com força (> 2 pol [5 cm]) e rapidez ( $\geq 100/\text{min}$ ) e aguarde o retorno total do tórax
- Minimizar interrupções nas compressões
- Evite ventilação excessiva
- Alterne a pessoa que aplica as compressões a cada 2 min
- Se sem via respiratória avançada, relação compressão-ventilação de 30:2
- Capnografia quantitativa com forma de onda
  - Se  $\text{PETCO}_2 < 10 \text{ mmHg}$ , tente melhorar a qualidade da RCP
- Pressão intra-arterial
  - Se a pressão na fase de relaxamento (diastólica)  $< 20 \text{ mmHg}$ , tente melhorar a qualidade da RCP

#### Resumo da circulação espontânea (RCE)

- Pulso e pressão arterial
- Aumento abrupto prolongado na  $\text{PETCO}_2$  (normalmente,  $\geq 40 \text{ mmHg}$ )
- Variabilidade espontânea na pressão arterial com monitoramento intra-arterial

#### Energia do choque

- Bifásica: recomendação do fabricante (120 a 200 J); se desconhecida, use o máximo disponível. A segunda carga e as subsequentes devem ser equivalentes, podendo ser consideradas cargas mais altas
- Monofásicas: 360 J

#### Terapia medicamentosa

- Dose IV/IO de epinefrina: 1 mg a cada 3 a 5 min
- Dose IV/IO de vasopressina: 40 unidades podem substituir a primeira ou a segunda dose de epinefrina
- Dose IV/IO de amiodarona: primeira dose – bolus de 300mg; segunda dose – 150 mg

#### Via respiratória avançada

- Via respiratória avançada supraglótica ou intubação endotraqueal
- Capnografia com forma de onda para confirmar e monitorar o posicionamento do tubo ET
- 8 a 10 ventilações/min, com compressões torácicas contínuas

#### Causas reversíveis

- |                         |                                   |
|-------------------------|-----------------------------------|
| - Hipovolemia           | - Tensão do tórax por pneumotórax |
| - Hipoxia               | - Tamponamento cardíaco           |
| - Hidrogênio (acidose)  | - Toxinas                         |
| - Hipo/hiperpotasseemia | - Trombose pulmonar               |
| - Hipotermia            | - Trombose coronária              |

Figura 89.2 Algoritmo de suporte avançado de vida. Adaptada de Hazinski MF (2013). RCP = reanimação cardiopulmonar; IV = via intravenosa; IO = via intraóssea; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular;  $\text{PETCO}_2$  = pressão expiratória final de dióxido de carbono; ET = endotraqueal.

- colocar o paciente sobre superfície firme
- verificar se o paciente responde e se está sem respiração ou com respiração anormal
- se não estiver respondendo nem respirando, ou se apresentar respiração anormal (*i. e.*, apenas *gaspings* agônico), o profissional deverá acionar o serviço de emergência/urgência e buscar o desfibrilador automático externo (DEA/DAE), se disponível (ou encarregar alguém disso)
- se não houver pulso central (carotídeo, femoral) palpável em 10 segundos, deverá ser iniciada a reanimação cardiopulmonar (RCP), usando o DEA/DAE, quando disponível
- iniciar imediatamente as compressões torácicas antes de aplicar ventilações de resgate. Iniciar a RCP com 30 compressões. Manter frequência de compressão de no mínimo 100/min, com profundidade de compressão de 5 cm

- se houver dois socorristas presentes: o primeiro iniciará as compressões torácicas, e o segundo abrirá a via respiratória e se preparará para aplicar respirações tão logo o primeiro complete a primeira série de 30 compressões torácicas. Quer haja um ou mais socorristas, o início da RCP com compressões torácicas garante que o paciente receba logo essa intervenção crítica
- desobstruir as vias respiratórias e iniciar a respiração artificial (2 ventilações com Ambu-bag® com 100% de oxigênio). Manter a proporção de 30 compressões para 2 ventilações
  - realizar intubação orotraqueal. A partir daqui, manter 1 ventilação a cada 6 a 8 segundos (8 a 10 ventilações/min), assíncronas com as compressões torácicas, com duração de cerca de 1 segundo por ventilação e elevação visível do tórax
  - estabelecer via intravenosa com solução salina
  - posicionar as pás do DEA/DAE no tórax desnudo na posição esternoapical (anterolateral) convencional. A pá torácica (esterno) direita é colocada no tórax anterossuperior (infraclavicular) direito do paciente; a pá apical (esquerda) é colocada no tórax inferolateral esquerdo
  - verificar o ritmo cardíaco. Ritmos chocáveis: fibrilação ventricular (FV) e taquicardia ventricular (TV)
  - caso não haja retorno e reversão da parada, prosseguir a RCP
  - terapia medicamentosa: epinefrina 1 mg IV a cada 3 a 5 min; amiodarona para FV/TV refratária: primeira dose em *bolus* de 300 mg; segunda dose em *bolus* de 150 mg.

Uma vez estabilizada a condição do paciente, interromper as manobras e providenciar transporte para unidade de terapia intensiva, sob supervisão do médico assistente.

## ■ **Abordagem das situações de emergência em pacientes pediátricos**

### ***Estados asmáticos ou anafiláticos***

Perante estados asmáticos ou anafiláticos, devem ser adotadas as seguintes medidas:

- oferecer oxigênio a 100%
- administrar epinefrina em solução 1:1.000, na dose de 0,01 mg/kg, no máximo 0,3 mg por dose IM a cada 5 min, se necessário, para controlar os sintomas e elevar a pressão arterial
- considerar acesso venoso para reposição de fluido, de preferência com solução de NaCl a 0,9%. Nas crianças, 1.000 a 2.000 mL devem ser administrados na taxa de 30 mL/kg na primeira hora. Pode ser preparada solução de epinefrina 0,01 mg/kg em uma solução de 1:10.000 para ser administrada em bomba IV. Dependendo da resposta clínica, recomenda-se que a epinefrina só seja administrada por via intravenosa durante falência cardíaca ou hipotensão grave
- os anti-histamínicos H<sub>1</sub>, como difenidramina, podem ser usados como agentes de segunda linha, na dose de 1 a 2 mg/kg
- a ranitidina (1 mg/kg) pode ser usada diluída em dextrose a 5% em um volume total de 20 mL e

injetada por via intravenosa em 5 min

- no broncospasma resistente à epinefrina, podem ser usados os bloqueadores beta-adrenérgicos, como o albuterol 2,5 a 5 mg em NaCl a 0,9%, 3 mL, nebulização, repetindo se necessário
- hipotensão refratária pode requerer o uso de vasopressores
- os corticosteroides devem ser considerados em pacientes com anafilaxia grave ou prolongada.

## Crise hipertensiva

Pressão sanguínea diastólica superior a 120 mmHg:

- diazóxido 5 mg/kg IV, repetido de acordo com a resposta.

## Convulsões

Perante convulsões, devem ser adotadas as seguintes medidas:

- desobstruir as vias respiratórias e administrar oxigênio (100%)
- administrar diazepam 0,25 mg/kg IV (abaixo de 1 ano), 2,5 mg (1 ano) a 5 mg (7 anos)
- considerar hipoglicemia, hipomagnesemia e outros distúrbios metabólicos.

## Vômitos

No caso de vômitos, administrar a seguinte medicação:

- metoclopramida intramuscular: 1 mg (1 ano), 5 mg (7 anos).

## Parada cardíaca

As medidas iniciais adotadas são basicamente as mesmas que as adotadas em pacientes adultos, com algumas diferenças, mostradas no Quadro 89.2.

Quadro 89.2

Resumo dos principais componentes de suporte básico de vida para adultos, crianças e bebês.\*

Componente	Adultos	Crianças	Bebês
Não responsivo (para todas as idades)			
Reconhecimento	Sem respiração ou com respiração anormal ( <i>i. e.</i> , apenas com <i>gasping</i> )	Sem respiração ou apenas com <i>gasping</i>	
	Sem pulso palpado em 10 segundos, para todas as idades (apenas para profissionais de saúde)		
Sequência da RCP	C-A-B		
Frequência de compressão	No mínimo, 100/min		
Profundidade da compressão	No mínimo, 2 polegadas (5 cm)	No mínimo 1/3 do diâmetro AP Cerca de 2 polegadas (5 cm)	No mínimo 1/3 do diâmetro AP Cerca de 1 e 1/2 polegada (4 cm)
Retorno da parte torácica	Possibilitar retorno total entre as compressões Profissionais de saúde, alternar as pessoas que aplicam as compressões a cada 2 min		
Interrupções nas compressões	Minimizar interrupções nas compressões torácicas Tentar limitar as interrupções a menos de 10 segundos		



Vias respiratórias	Inclinação da cabeça-elevação do queixo (profissionais de saúde que suspeitem de trauma: anteriorização da mandíbula)	
Relação compressão-ventilação (até a colocação da via respiratória avançada)	30:2 1 ou 2 socorristas	30:2 1 socorrista 15:2 2 socorristas profissionais de saúde
Ventilações: quando socorrista não treinado ou treinado e não proficiente	Apenas compressões	
Ventilações com via respiratória avançada (profissionais de saúde)	1 ventilação a cada 6 a 8 segundos (8 a 10 ventilações/min) Assíncronas com compressões torácicas Cerca de 1 segundo por ventilação Elevação visível do tórax	
Desfibrilação	Colocar e usar o DEA/DAE assim que estiver disponível. Minimizar as interrupções nas compressões torácicas antes e após o choque; reiniciar a RCP começando com compressões imediatamente após cada choque	

Adaptado de Hazinski MF (2013). DEA/DAE = desfibrilador automático externo; AP = anteroposterior; RCP = reanimação cardiopulmonar. \*Excluindo-se recém-nascidos, cuja etiologia da PCR é, quase sempre, asfíxica.

### Observações:

- em bebês, deve-se preferir o uso de desfibrilador manual a DEA/DAE para desfibrilação. Se não houver um disponível, prefira DEA/DAE equipado com atenuador de carga pediátrico. Se não houver nenhum dos dois, use DEA/DAE sem atenuador de carga pediátrico
- dose de epinefrina a ser administrada por via intravenosa: 0,01 mg/kg por dose, com dose máxima de 1 mg.

## ► Bibliografia

- Auletta MJ, Grekin RC. *Local anesthesia for dermatologic surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1991.
- Eedy DJ, Breathnach SM, Walker NPJ. *Surgical Dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1996.
- Gadelha AR, Costa IMC. *Cirurgia Dermatológica em Consultório*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.
- Hazinski MF (ed.). Destaques das Diretrizes da American Heart Association 2010 para Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) e Atendimento Cardiovascular de Emergência (ACE). Acesso em: 18/06/2013. Disponível em: [http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@ecc/documents/downloadable/ucm\\_317343.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@ecc/documents/downloadable/ucm_317343.pdf).
- Klein J. Tumescent technique for local anaesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 1993 Nov;92(6):1085-98.
- Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosm Surg*. 1987;4:263-7.
- Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM *et al*. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S876-908.
- Roenigk HH, Roenigk RK. *Dermatologic surgery: principles and practice*. New York: Marcel Dekker, 1988.
- Villaça Neto CM, Abede Jr. Z. Anestesia – parte I. *An Bras Dermatol*. 1999 Mai-Jun;74(3):213-9.

Weber PJ, Weber M, Dzubow LM. Sedation for dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 1989 May;20(5 Pt 1):815-26.

Winton GB. Anesthesia for dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988 Jan;14(1):41-54.

## Métodos Cirúrgicos

A dermatologia atual é uma especialidade clinicocirúrgica. São vários os métodos cirúrgicos que o especialista deve dominar; alguns, de fato, requerem um treinamento mais aprofundado para praticá-los com a devida segurança e para obter resultados por meio de tais técnicas. Antes de abordá-los, cabe relembrar as regiões anatômicas do corpo (Figuras 90.1 a 90.3).

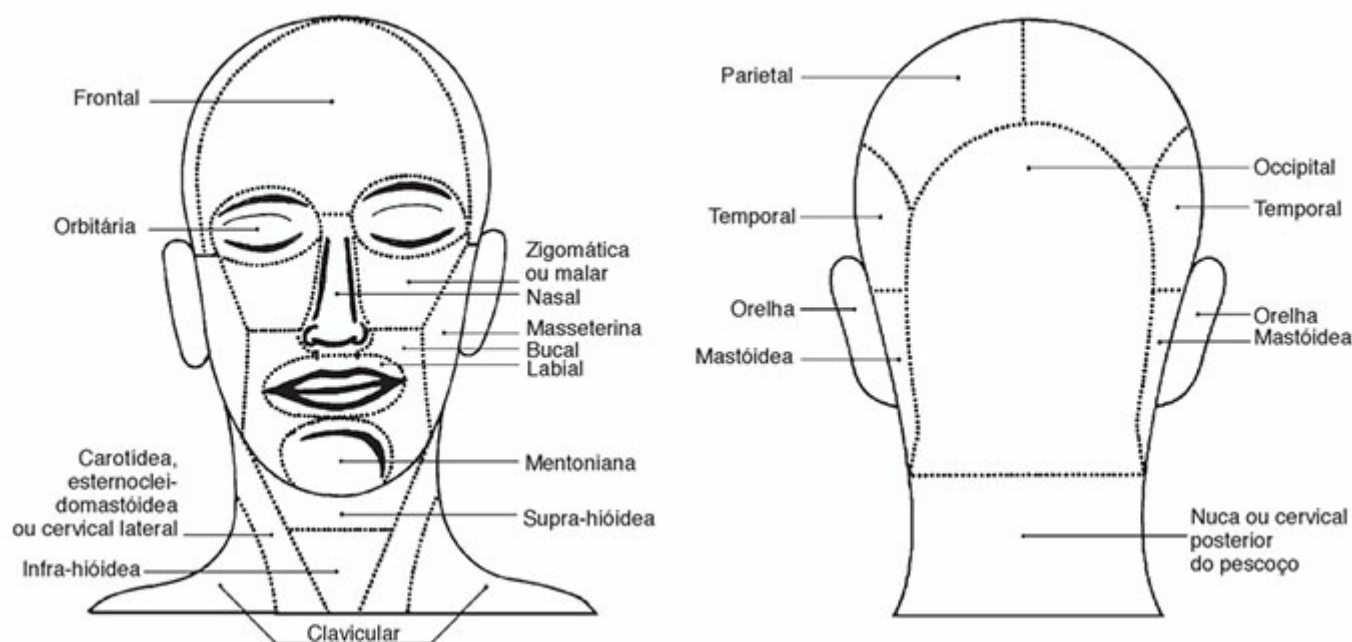
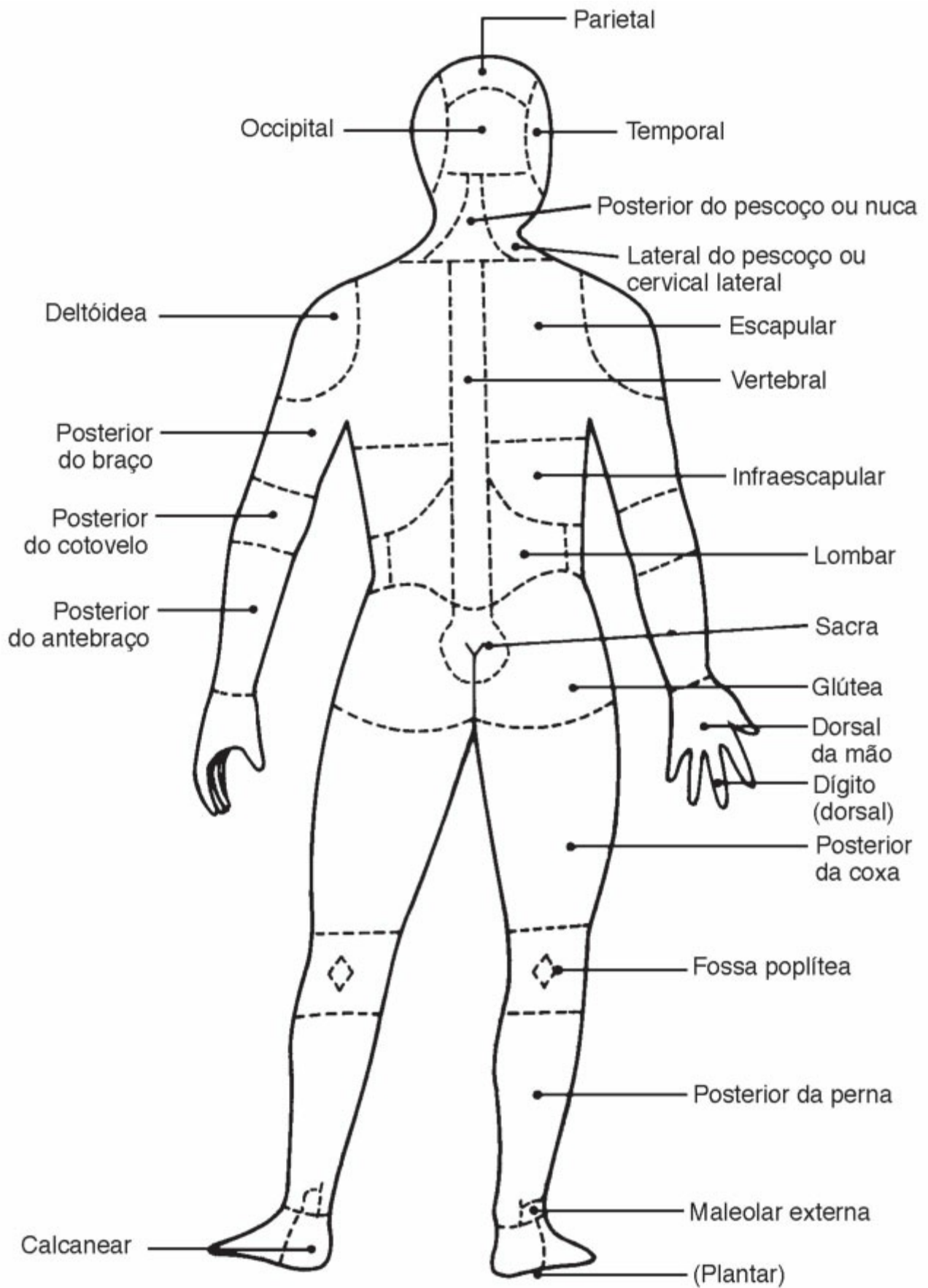


Figura 90.1 Regiões anatômicas da cabeça e do pescoço.

### ► Excisocirurgia

*Cássio Martins Villaça Neto*



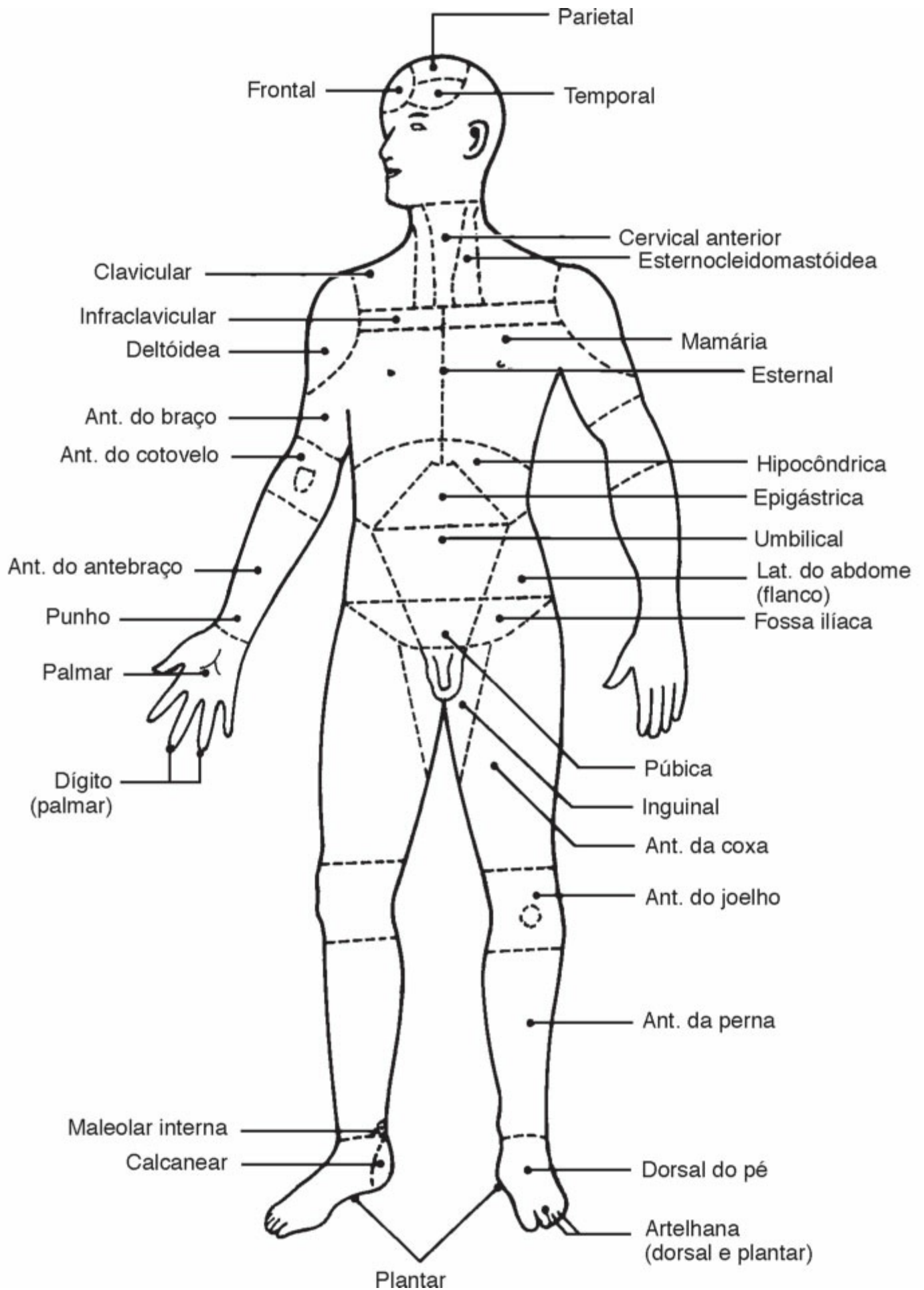


Figura 90.2 Regiões cutâneas. (continua)

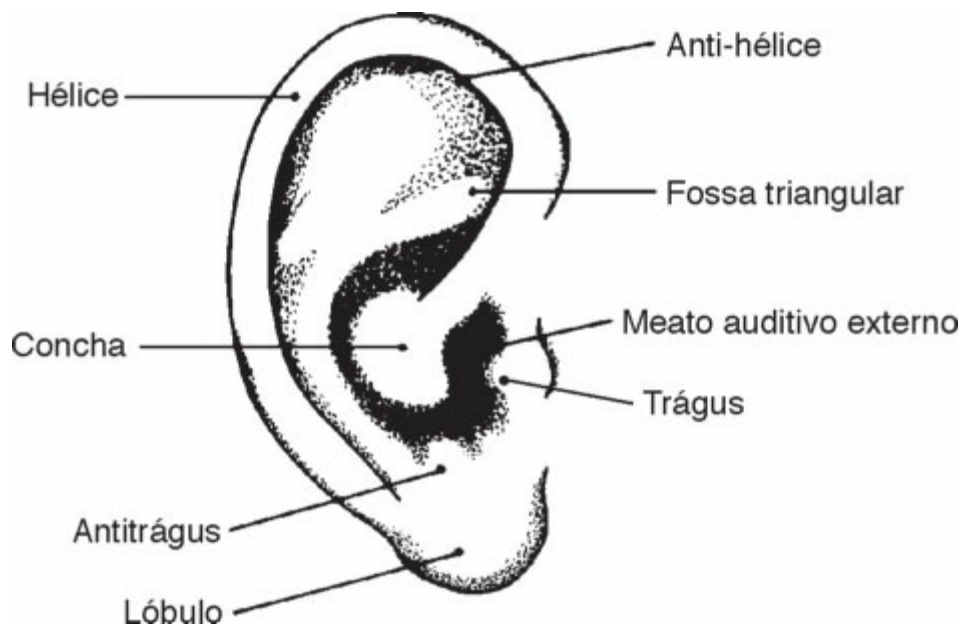


Figura 90.3 Regiões anatómicas da orelha externa.

A boa qualidade do tratamento é determinada pelos princípios de esterilização, adequação do instrumental e dos fios de sutura, correção da medicação e cuidados pós-operatórios.

Os procedimentos cirúrgicos mais utilizados são:

- Biopsia
- exérese e sutura direta
- exérese e enxertia cutânea (total ou parcial)
- exérese e reconstrução com retalhos.

## ■ Biopsia

Tem por objetivo o diagnóstico mais preciso de determinadas lesões. As biopsias e as retiradas totais de pequenas lesões podem ser feitas por 2 métodos: pelo *punch*, isto é, instrumento cortante cilíndrico, ou pela incisão fusiforme com bisturi (em geral, com lâmina 15). Os *punchs* são de tamanhos variados (2 a 10 mm). Com movimentos circulares por pressão discreta, chega-se ao nível desejado e, então, com uma pinça, procura-se suspender levemente a peça, que é destacada, afinal, após um golpe de tesoura em seu polo inferior. Em geral, conforme o tamanho, não há necessidade de sutura; e a cicatrização, embora por segunda intenção, ocorre de maneira estética. Em lesões maiores, podemos distender a pele em determinada direção e usar o *punch*, de modo que a pele, ao retornar ao seu estado primitivo, apresente uma ferida fusiforme e, nesse caso, está indicada a sutura. O manejo do tecido a ser retirado deve ser o mais atraumático possível, a fim de não comprometer o exame histopatológico posterior.

Existem 2 tipos de biopsias: (1) biopsia incisional, que consiste na retirada de parte da lesão, havendo necessidade, muitas vezes, de incluir uma área de pele sã. Está indicada na maioria das dermatoses (buloses, anetodermias, parapsoríases etc.); (2) biopsia excisional, que inclui toda a lesão. É o método de escolha no caso de lesões de pequeno porte – neoplásicas ou não – e, sobretudo, nas lesões com suspeita de melanoma. É importante para o patologista que se proceda

a um mapeamento da peça retirada, a fim de tornar possível uma referência espacial correta da lesão.

## ▪ Exérese e sutura direta

Em geral, é feita em forma de fuso, procurando seguir uma relação de 1:3 entre os diâmetros menor e maior e ângulo de 30° em cada extremidade. Deve ser demarcada – quando possível –, seguindo as denominadas RSTL (*relaxed skin tension lines*), e não as linhas de Langer, como antigamente. Muitas vezes, após a retirada da lesão, é necessário o descolamento das bordas, para que se realize a sutura sem grande tensão (Figura 90.4).



Figura 90.4 Excisão e sutura direta de xantelasma na pálpebra inferior. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

## Pontos e suturas

A principal finalidade da utilização de suturas no fechamento das feridas é proporcionar suporte ao tecido durante as primeiras fases da cicatrização. As suturas são utilizadas para eliminar espaço morto nos tecidos subcutâneos, minimizar a tensão e reaproximar gradualmente as bordas da ferida.

A escolha da técnica de sutura a ser utilizada para o fechamento de determinada ferida depende da força e da direção das tensões sobre a ferida, da espessura dos tecidos envolvidos e da região anatômica que está sendo tratada.

### Nó quadrado

É o principal nó utilizado em cirurgia dermatológica. Quando feito adequadamente, acomoda-se na superfície da pele sem se desfazer. É de fácil execução, útil e eficaz (Figura 90.5).



Figura 90.5 A configuração final do nó quadrado mostra a colocação inicial de 2 nós de material de sutura seguidos por 2 camadas de um nó de sutura.

Para dar um nó quadrado, o cirurgião começa removendo a parte solta da extremidade longa a ser atada (a que está presa à agulha). Em seguida, passa o porta-agulhas pela ferida, da extremidade mais curta em direção à ponta mais longa, e, com ele fechado, faz 2 nós em torno da extremidade longa da sutura.

### Ponto simples

É o principal ponto utilizado em cirurgias na pele. Pode ser aplicado para aproximar grandes quantidades de tecido, quando feito ampla e profundamente, ou para uma aproximação mais delicada dos tecidos, quando feito mais superficialmente e próximo às bordas da ferida.

Com a alteração da profundidade ou do ângulo da agulha de um lado ou dos 2 lados da ferida, é possível utilizar essa técnica para reaproximar bordas de feridas de espessuras desiguais, ou ajustar a tensão entre as bordas.

Para posicionar uma sutura simples adequadamente, a agulha deve entrar perpendicularmente por um lado da ferida e penetrar na derme profunda e/ou no tecido subcutâneo (Figura 90.6). Conforme a agulha penetra mais profundamente, afasta-se um pouco da borda da ferida, englobando assim um volume maior de tecido. Passa-se, então, a agulha pelo tecido subcutâneo para o lado oposto da ferida. Ao passar a agulha pela borda oposta da ferida, tire-a mais próximo da borda da ferida, de modo que a configuração final da sutura tenha o formato de um frasco. Um nó quadrado deverá, então, ser utilizado para fixar a sutura na superfície da pele.

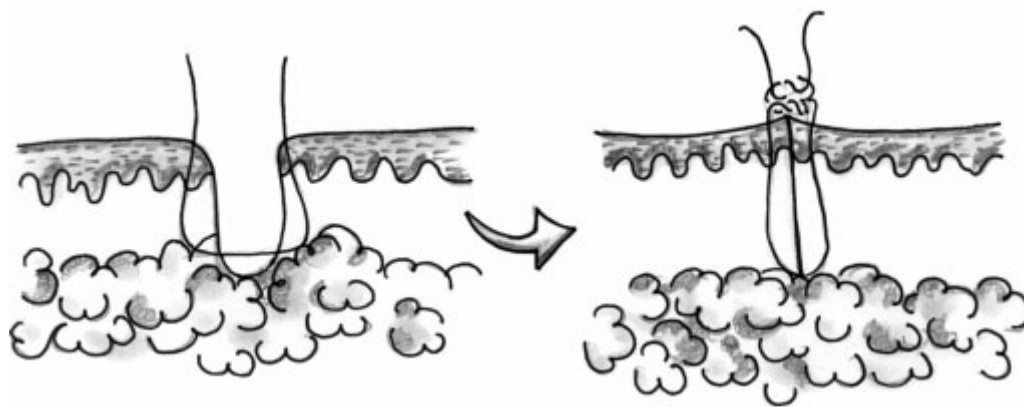


Figura 90.6 O ponto simples separado, quando realizado corretamente, deve causar a eversão das bordas da ferida.

### Ponto vertical

Os pontos verticais são utilizados para fechar espaços mortos e quando é necessário um ponto que proporcione maior suporte em lesões com grande tensão nas bordas da ferida. Além disso, são excelentes para everter as bordas da ferida e, simultaneamente, suportar a tensão.

O ponto vertical é iniciado lateralmente, entre 0,5 e 1,0 cm de distância da margem da ferida, e a agulha é inserida no fundo da ferida para fechar o espaço morto (Figura 90.7). Quanto maior a



tensão na borda da ferida, mais ampla a inserção da agulha, que, então, é passada pelo tecido subcutâneo para a borda oposta da ferida, e sai da pele no lado oposto equidistante à inserção. Reverte-se a agulha no porta-agulhas e penetra-se na pele novamente, no lado pelo qual a agulha acabou de sair, no entanto, em um local mais próximo da borda da ferida. Passa-se a agulha mais superficialmente para o lado oposto, tirando-a próximo à margem da ferida.

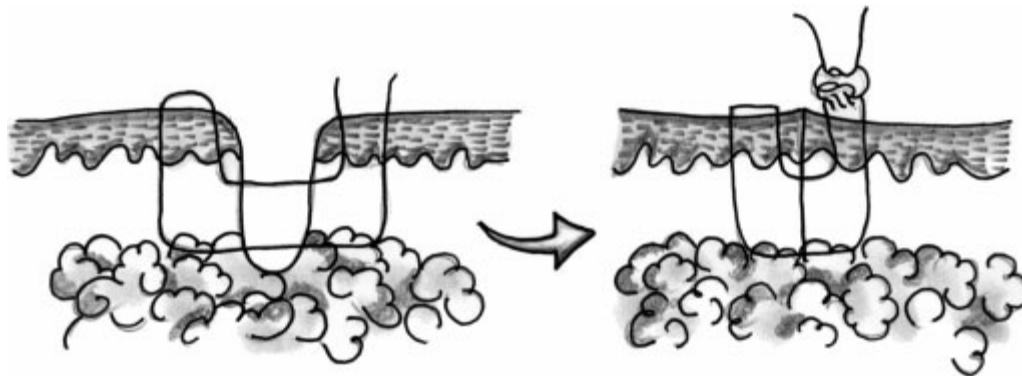


Figura 90.7 Ponto vertical.

### Ponto horizontal

Os pontos horizontais são úteis para minimizar a tensão da ferida, fechar espaço morto e facilitar a eversão da borda da lesão. Além disso, fornecem hemostasia significativa, embora não devam ser utilizados primordialmente para essa finalidade.

Para fazer um ponto horizontal, penetre a agulha na pele a uma distância de 5 a 10 mm da borda da ferida (Figura 90.8). Passe-a pela derme ou pela região subcutânea, na direção da borda oposta da ferida, e insira-a no mesmo nível no tecido dérmico ou subcutâneo. Tire-a pela borda oposta da ferida, através da epiderme, em um ponto equidistante à inserção. Insira a agulha novamente na pele, no mesmo lado e na mesma distância da borda da ferida, mas vários milímetros lateralmente. Passe-a, então, pela região da derme ou subcutânea para o lado da penetração inicial.

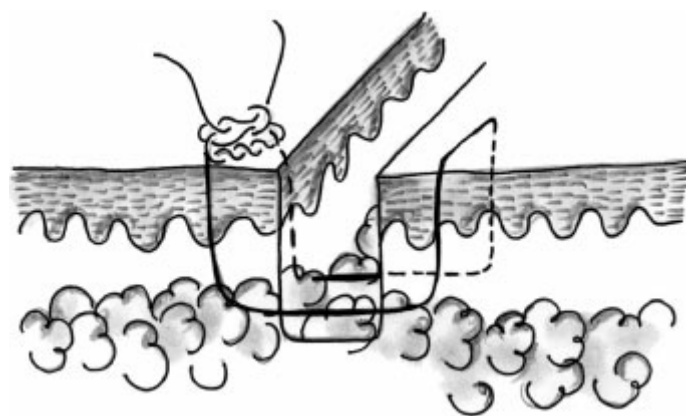


Figura 90.8 Ponto horizontal.

### Ponto de canto

O ponto de extremidade é uma modificação do ponto horizontal em que metade do ponto é sepultada. É utilizado para firmar a extremidade de retalhos de pele sem comprimir o tecido

epidérmico, a fim de evitar necrose isquêmica. No caso de um retalho simples, inicialmente, penetre a agulha na pele, no lado da ferida em que o retalho será colocado (Figura 90.9); passe então a agulha pela derme e subcutâneo em direção à extremidade do retalho.

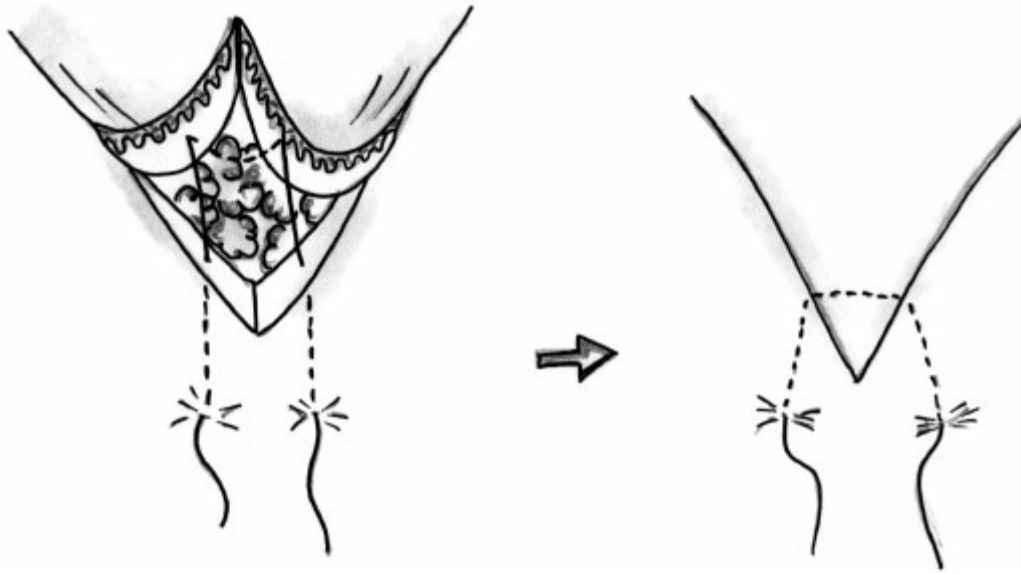


Figura 90.9 Ponto de canto ou extremidade.

Feito isso, insira a agulha na derme da extremidade do retalho. A extremidade do retalho é posicionada de modo que a agulha possa passar ao longo do mesmo plano, possibilitando a entrada e a saída no mesmo nível da derme. Finalmente, retorne com a agulha à borda da ferida e dê um nó quadrado.

### **Sutura contínua**

A utilização da sutura contínua simples é um modo rápido para fechar feridas em que as bordas opostas têm aproximadamente a mesma espessura e nas quais há pouca tensão ou tensão não significativa ou, ainda, espaço morto. A sutura contínua pode ser utilizada em conjunto com as suturas subcutâneas, e sua principal vantagem é relativa facilidade e rapidez de realização.

A sutura contínua é iniciada pela colocação de um ponto simples em uma extremidade da ferida. Os pontos são colocados no comprimento da ferida, penetrando de modo sequencial a epiderme e passando pela derme e subcutâneo (Figura 90.10). A tensão ao longo da sutura deve ser ajustada continuamente, de maneira que seja distribuída igualmente ao longo do comprimento da ferida. É importante espaçar cada intervalo da sutura contínua igualmente, e a sutura é terminada com um ponto simples.

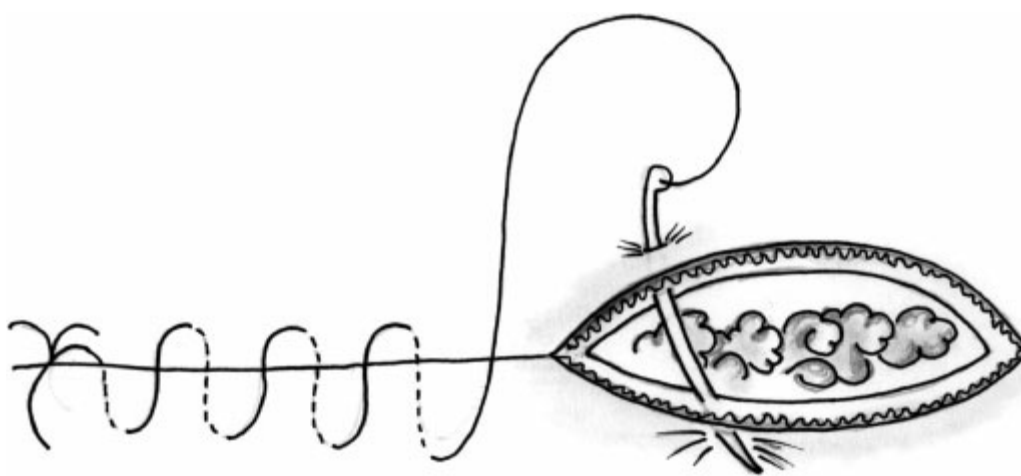


Figura 90.10 Sutura contínua.

## Sutura subcutânea

Os pontos no subcutâneo são utilizados para amenizar a tensão sobre as bordas da ferida e para diminuir a formação de espaço morto no subcutâneo.

Para fazer uma sutura subcutânea, insira a agulha nas bordas descoladas das feridas, próximo à base da ferida (Figura 90.11); passe-a pela derme e tire-a pela borda da ferida mais superficialmente. Insira novamente a agulha do lado oposto da ferida, superficialmente, e passe-a pelo aspecto mais profundo da ferida, no mesmo nível do lado oposto. Aperte a sutura de modo que o nó permaneça no aspecto mais profundo da ferida.

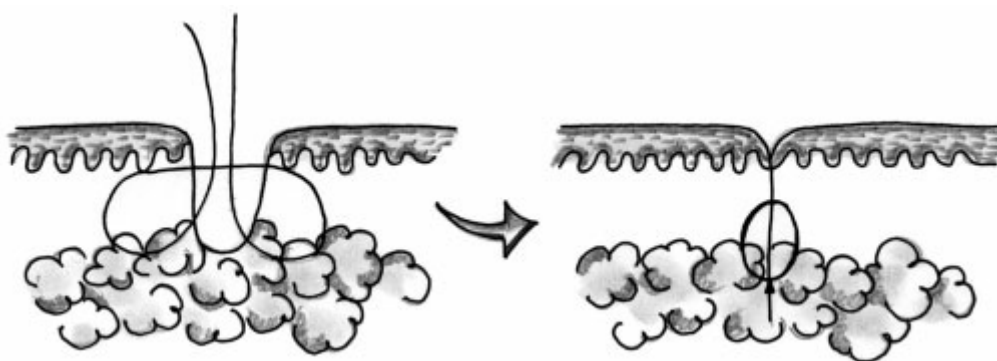


Figura 90.11 Sutura subcutânea interrompida.

## Sutura intradérmica

A sutura intradérmica contínua requer maior sutileza. É utilizada principalmente para melhorar o resultado cosmético e é útil para fechar feridas que tenham a espessura de tecido aproximadamente igual nos 2 lados, desde que não exista tensão. O ideal é que as bordas da ferida já estejam aproximadas com pontos no subcutâneo.

A sutura intradérmica contínua é iniciada colocando-se a agulha de modo paralelo a uma das bordas da ferida e perfurando a derme; a borda oposta deve ser evertida e a agulha, colocada horizontalmente pela derme superior (Figura 90.12).

A sutura é terminada de modo similar à sutura subcutânea contínua, na extremidade distal da ferida.

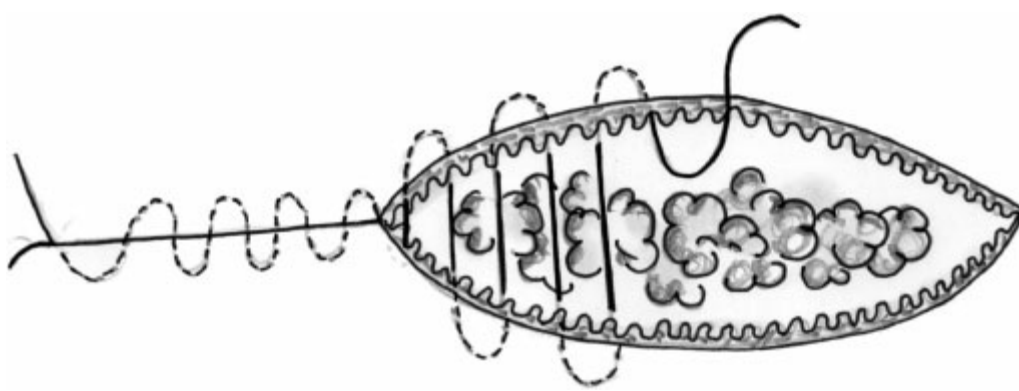


Figura 90.12 Sutura intradérmica ou ponto intradérmico.

## ▪ Enxertos de pele

Os enxertos de pele já eram usados há 3.000 anos pelos hindus na reconstrução de defeitos nasais; no entanto, apenas em 1869 Reverdin publicou sua experiência com pequenos enxertos para o tratamento de uma variedade de defeitos cutâneos. É muito importante que o cirurgião dermatológico domine essa técnica de reconstrução para defeitos cirúrgicos, pois é de grande utilidade e, por vezes, a única opção de reparo.

Os enxertos de pele são usados quando não se consegue uma correção primária, isso devido ao tamanho da lesão, local ou tensão sobre as bordas de sutura. Além disso, são indicados quando a reparação com um retalho pode resultar em significativo desfiguramento ou morbidade. Os enxertos de pele causam menor distorção dos tecidos moles, o que é muito útil quando tratamos de defeitos ao redor dos orifícios faciais, como pálpebras ou lábios; também diminuem o tempo de cicatrização com relação ao período necessário para a cicatrização por segunda intenção. Por fim, podem ser usados como cobertura temporária para um defeito após a retirada de um tumor que precisa ser mais bem avaliado histologicamente e, se necessário, reoperado (Figura 90.13).

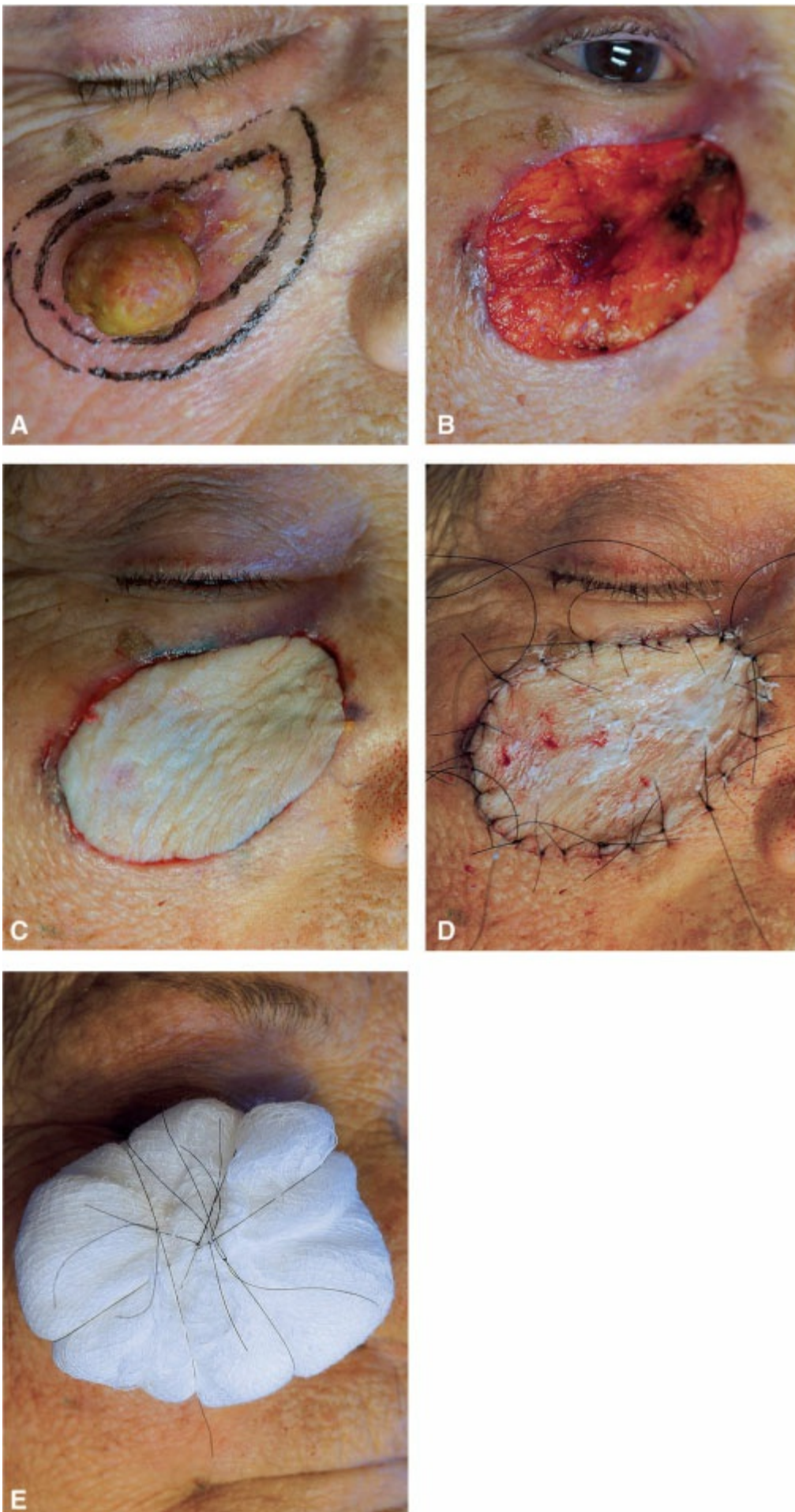


Figura 90.13 A. Carcinoma basocelular nodular excisado por cirurgia com congelação, o qual apresentava margens cirúrgicas livres. B. Ferida cirúrgica. C. Posterior fechamento com enxerto de pele total, retirado da parte interna da coxa. D. Após a sutura. E. Fixação com curativo compressivo de Brown. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

Há basicamente 3 tipos de enxerto de pele (Quadro 90.1): *parcial*, consiste em epiderme com espessura total e derme de espessura parcial; *total*, composto pela epiderme e espessura total da derme (Figura 90.14); *composto*, formado de pele e algum outro tipo de tecido como, por exemplo, uma cartilagem.

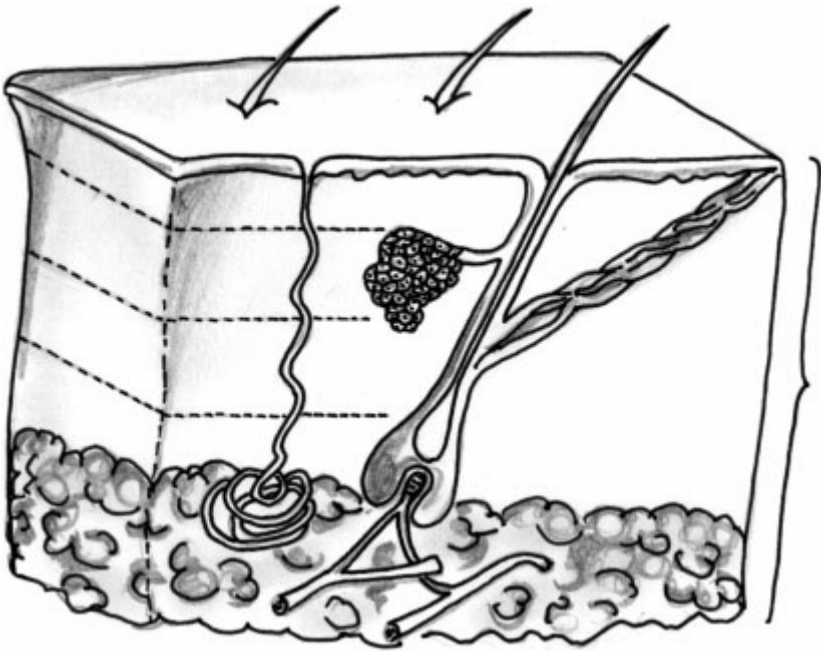


Figura 90.14 Espessura dos enxertos de pele: espessura parcial, à esquerda, e espessura total, à direita.

Quadro 90.1		Tipos de enxerto.		
	Espessura total	Espessura parcial	Composto	
Requisitos nutricionais	Altos	Baixos	Altos	
Cor	Boa	Ruim	Boa	
Retração	Baixa	Alta	Baixa	
Longevidade	Adequada	Baixa	Adequada	

### Enxerto de pele parcial

Um enxerto de pele de espessura parcial consiste na transferência livre de epiderme e de uma parte da derme de um local para outro.

Os enxertos de pele de espessura parcial são usados para cobrir grandes defeitos ou como cobertura provisória em cirurgia oncológica, por possibilitarem visualização melhor e mais rápida de recorrências. A grande vantagem dos enxertos de espessura parcial é que não há quase nenhuma limitação com relação ao tamanho do defeito que pode ser tratado; além disso, praticamente qualquer parte do corpo pode ser usada como área doadora. As áreas doadoras típicas mais comuns são as coxas, nas faces anterior e lateral, a região glútea, o abdome e o dorso (Figura 90.15).

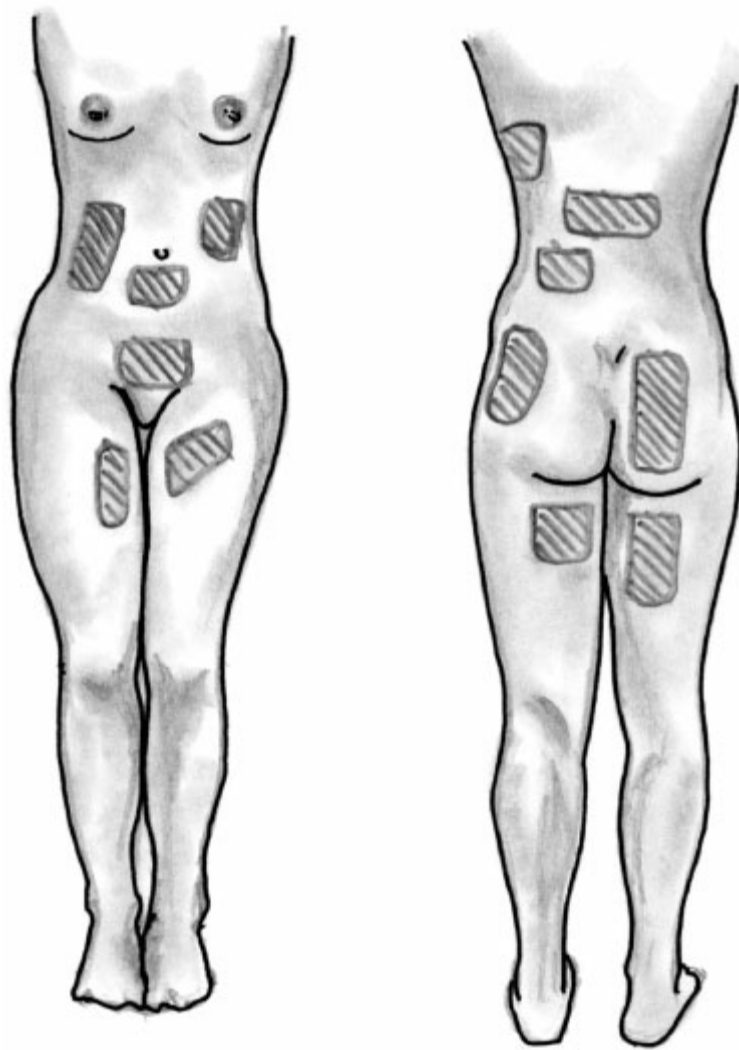


Figura 90.15 Áreas doadoras mais frequentes para enxerto de pele parcial.

## ***Enxerto de pele total***

Um enxerto de pele de espessura total envolve a livre transferência da epiderme e a espessura total da derme de um local para outro, com interrupção do suprimento vascular. Esse tipo de enxerto é usado nos defeitos de pequeno e médio portes, nos quais não é possível fazer o fechamento direto borda a borda, ou quando a utilização de um retalho de pele local produz um efeito indesejável. Cosmeticamente, o resultado é superior ao dos enxertos de pele parciais, já que, nos enxertos de espessura total, a cor, espessura e a textura do enxerto são mais naturais.

Uma desvantagem dos enxertos de pele de espessura total é que existe um número limitado de áreas doadoras e as características da pele da área doadora devem ser o mais semelhantes possível às da pele ao redor do defeito a ser reparado. As necessidades metabólicas desse enxerto são relativamente altas, e a falência não é incomum; assim, os enxertos desse tipo devem ser de tamanho limitado.

As áreas receptoras dos enxertos de espessura total devem estar livres de tecidos necróticos e de infecção e ser bem vascularizadas. Os enxertos de pele de espessura total não devem ser colocados diretamente sobre ossos, cartilagens, tendões ou gordura, pois esses tecidos não apresentam suprimento vascular suficiente. Apesar disso, a falência do enxerto pode ser devido à

formação de hematoma ou seroma e é importante que tenha sido feita hemostasia meticulosa na área receptora antes da colocação do enxerto.

## Técnica

Feita a coleta do enxerto, toda a gordura subcutânea da base do enxerto deve ser retirada antes da sua fixação na área receptora. Para realizar a retirada de um enxerto no tamanho e formato apropriados, pode ser feito um modelo em gaze semelhante ao defeito. Esse modelo é apenas uma aproximação, pois o enxerto contrai cerca de 30% depois da retirada; assim, é necessário levar isso em consideração antes da excisão do enxerto. Depois de determinar o tamanho do enxerto, seleciona-se a melhor área doadora de acordo com a cor, textura, espessura e existência ou ausência de estruturas suplementares, como folículos capilares. O enxerto é retirado, assim como toda a gordura da base, com o auxílio de uma tesoura (Figura 90.16 A). Depois, ele é cortado para se encaixar no defeito, de modo que possa ser colocado sem tensão ou excesso de tecido em qualquer uma das margens.

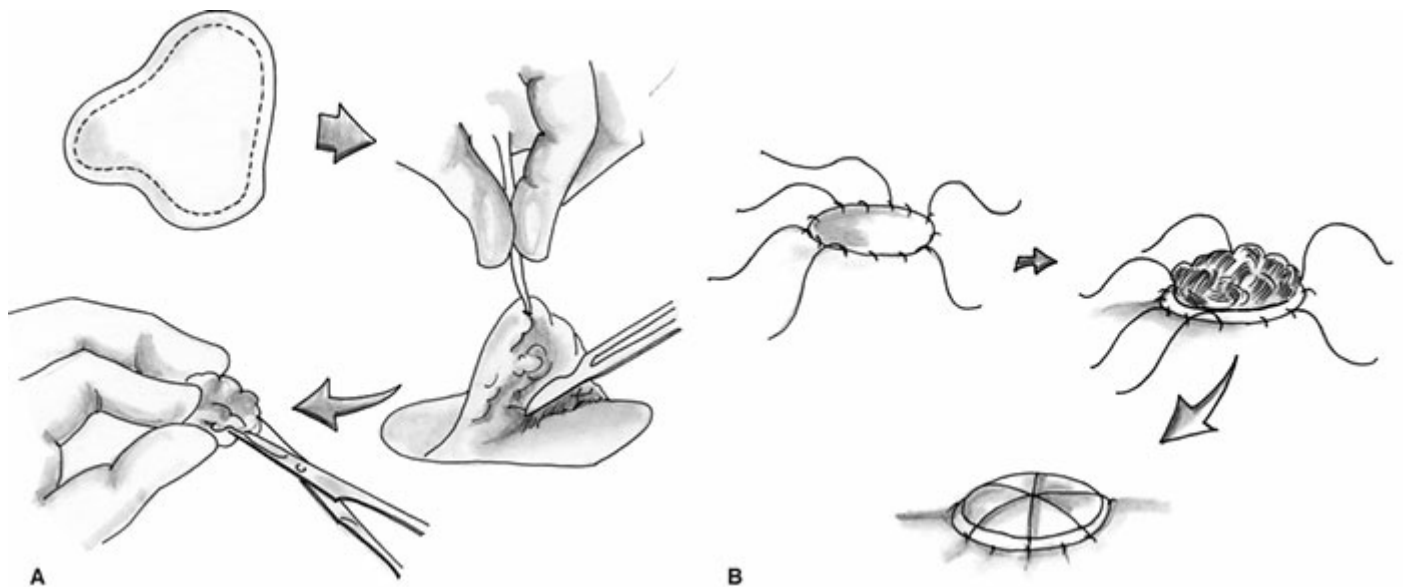


Figura 90.16 Enxerto de pele total. A. Retirada do enxerto e da gordura da base. B. Fixação do enxerto.

O enxerto é suturado na posição com pontos simples; alguns fios são deixados mais longos para a amarração do curativo (Figura 90.16 B). Feito isso, com o auxílio de uma seringa de 10 mL, o espaço sob o enxerto é irrigado com soro fisiológico para lavar o sangue residual e retirar possíveis detritos que possam ter ficado durante a hemostasia e fixação do enxerto.

Para que não ocorra interferência na cicatrização e neovascularização, o enxerto fica imobilizado por 5 a 7 dias. Após a retirada do curativo, o enxerto pode apresentar um aspecto cianótico, o que é característico de uma boa vascularização. Não se deve mexer nesse tecido; aplica-se uma pomada antibiótica na superfície do enxerto e coloca-se um curativo protetor menor, que deve ser trocado diariamente, durante mais 1 semana. Os pontos ao redor do enxerto são retirados em 7 dias.

## Enxertos compostos



Os enxertos compostos são formados por mais de um tipo de tecido. Esses enxertos são geralmente usados para defeitos nas asas nasais, pavilhão auricular e pálpebras (Figura 90.17). A principal desvantagem dos enxertos compostos é o alto índice de falência devido às demandas metabólicas, que são maiores, e à grande retração que apresentam; isso será especialmente verdadeiro se o diâmetro do enxerto for maior que 1 cm. A orelha é o principal local de doação para muitos dos enxertos compostos de pele e cartilagem, o que, por vezes, acarreta distorções na área doadora.

O tamanho do defeito é determinado e marcado nos prolongamentos anteriores da hélice, no caso de um enxerto proveniente da orelha (Figura 90.17). Essa área é escolhida porque seu contorno se presta muito bem para a reconstrução de defeitos nas asas nasais; além disso, apresenta similaridade de textura, cor e espessura. O enxerto é retirado em forma de cunha, como mostra a Figura 90.17, e então é suturado com pontos simples, respeitando-se os planos anatômicos no local do defeito, o que deve ser feito muito cuidadosamente para evitar danos às estruturas vasculares. Em geral, a área doadora na orelha é reparada com um retalho de avanço pré-auricular inferior ou borda a borda.

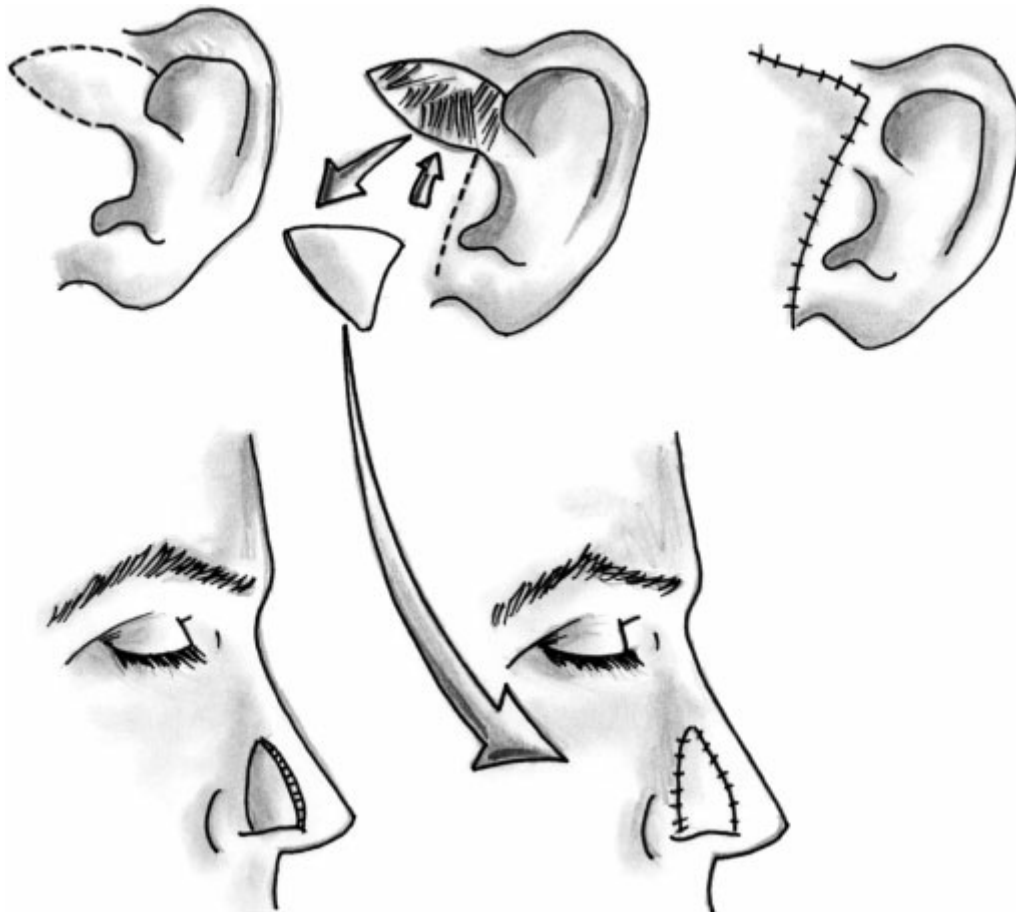


Figura 90.17 Exemplos clínicos de aplicação de enxerto composto.

### ***Causas de falência do enxerto***

Embora existam muitos motivos (Quadro 90.2) para que um enxerto não tenha êxito, a causa mais comum é a ruptura dos vasos sanguíneos recém-formados, provocada por movimentos ou torção.

Assim, vários e diferentes curativos, tipos de sutura e pontos são utilizados para minimizar a movimentação do ferimento em cicatrização e auxiliar na adesão do enxerto. Outro motivo para a perda de enxertos é a infecção secundária, principalmente por causa de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Pseudomonas*. O dano temporário à circulação após o ferimento ou a cirurgia predispõe ao surgimento de contaminação bacteriana e necrose.

## Quadro 90.2

### Causas de falência do enxerto.

#### Erros técnicos

Inadequação de tamanho ou espessura

Tensão

Hemostasia incompleta, resultando em hematoma

Erro quanto ao período de tempo adequado para o reparo cirúrgico

#### Curativo impróprio

Muito apertado

Não imobilizante

#### Cuidados inadequados ao paciente

Posição dependente

Movimento

#### Vascularidade insuficiente do leito

Leito inadequado (gordura, osso, cartilagem, tendão)

Detritos necróticos

Hematoma

Seroma

#### Infecção

*Staphylococcus*

*Streptococcus*

*Pseudomonas*

#### Trauma

#### Movimentação

#### Doenças sistêmicas

Diabetes

Disfunção imunológica

O hematoma e o seroma também podem causar falência do enxerto. Os hematomas interferem na neovascularização do enxerto, dando a impressão de que os produtos da quebra do coágulo sanguíneo sejam tóxicos. De maneira similar, os seromas podem predispor à inoculação e infecção da lesão. Por esse motivo, antes da aplicação do enxerto, a lesão deve ser meticulosamente examinada com realização de hemostasia eficaz. Em seguida, deve ser suficientemente comprimida no defeito por meio de suturas ou curativos para minimizar o acúmulo

de soro ou sangue sob o enxerto.

Outra causa comum para o insucesso de enxertos é sua colocação em recipientes inadequados. Osso exposto, cartilagem e tendões não fornecem vascularização suficiente para suportar um enxerto. Nessas circunstâncias, caso seja possível, é preferível o fechamento primário. Se um retalho não for viável e se, por causa do tamanho ou da localização do defeito, o fechamento da lesão for desejável, será preciso dar tempo suficiente para o desenvolvimento de uma base bem vascularizada da ferida, a fim de assegurar a sobrevivência do enxerto. Há quem considere que a gordura subcutânea não é adequadamente vascularizada para a enxertia, recomendando que essa gordura seja removida, e o enxerto aplicado na fáscia adjacente ou músculo, a fim de melhorar a sua sobrevivência. Se um enxerto de espessura total for usado para reparar um defeito, toda a gordura na base do enxerto deverá ser removida. O objetivo é minimizar a possibilidade de infecções secundárias e maximizar a chance de sobrevivência do enxerto.

Além disso, tensão excessiva sobre o enxerto prejudica o suprimento vascular, pois o calibre dos vasos dentro do enxerto é reduzido pela tensão por meio da superfície, causada pelo fechamento da ferida.

Desse modo, além de a tensão diminuir a chance de sobrevivência, também predispõe à falência do enxerto, aumentando o risco de infecção secundária.

## ■ Retalhos cutâneos

Um cirurgião dermatológico deve saber que a correção mais simples e mais fácil de uma lesão cutânea geralmente resulta em menos complicações, cicatrização mais rápida e cicatriz mínima. Contudo, há muitos casos em que o fechamento borda a borda não é possível, levando a distorções dos tecidos ou complicações funcionais. Nesses casos, muitas vezes, os retalhos cutâneos são a única opção de fechamento.

Um retalho é definido quando a pele e o tecido subcutâneo, com o respectivo suprimento vascular intacto, se deslocam da localização original para outro local. Movimentos desse tipo são possíveis graças à elasticidade ou à redundância da pele. A terminologia usada para descrever os diferentes tipos de retalhos não é muito clara, pois muitos nomes diferentes têm sido usados para descrever o mesmo tipo de retalho.

## ***Descolamento do retalho***

O descolamento correto dos retalhos é importante para movimentar o tecido de maneira adequada. O suprimento vascular de retalhos de padrão aleatório baseia-se no plexo dérmico profundo; conseqüentemente, o risco de danos ao suprimento vascular deve ser mínimo. O descolamento deve ser feito no nível do tecido subcutâneo, especialmente quando o local é a face; já no descolamento de couro cabeludo, o melhor plano é o subgaleal.

## ***Técnicas de fechamento das lesões***

## Correção de lesões com comprimento desigual

Para usar retalhos, é preciso conhecer técnicas avançadas de sutura e fechamento de lesão, pois os retalhos quase sempre deixam lesões de lados desiguais. A primeira técnica especial é o fechamento de lesões de comprimento diferente. O método mais simples de reparar uma ferida desse tipo é pela *regra das metades* (Figura 90.18 A). Ao colocar o primeiro ponto no centro da excisão, a incisão no lado mais longo é ampliada igualmente em todo o comprimento da lesão. Depois, as metades restantes são suturadas novamente na metade, para que o tecido excedente seja empurrado para fora do lado mais longo pelo comprimento restante da lesão. Esse processo é repetido até que a ferida tenha sido fechada e todo o tecido excedente tenha sido igualmente distribuído no comprimento da incisão.

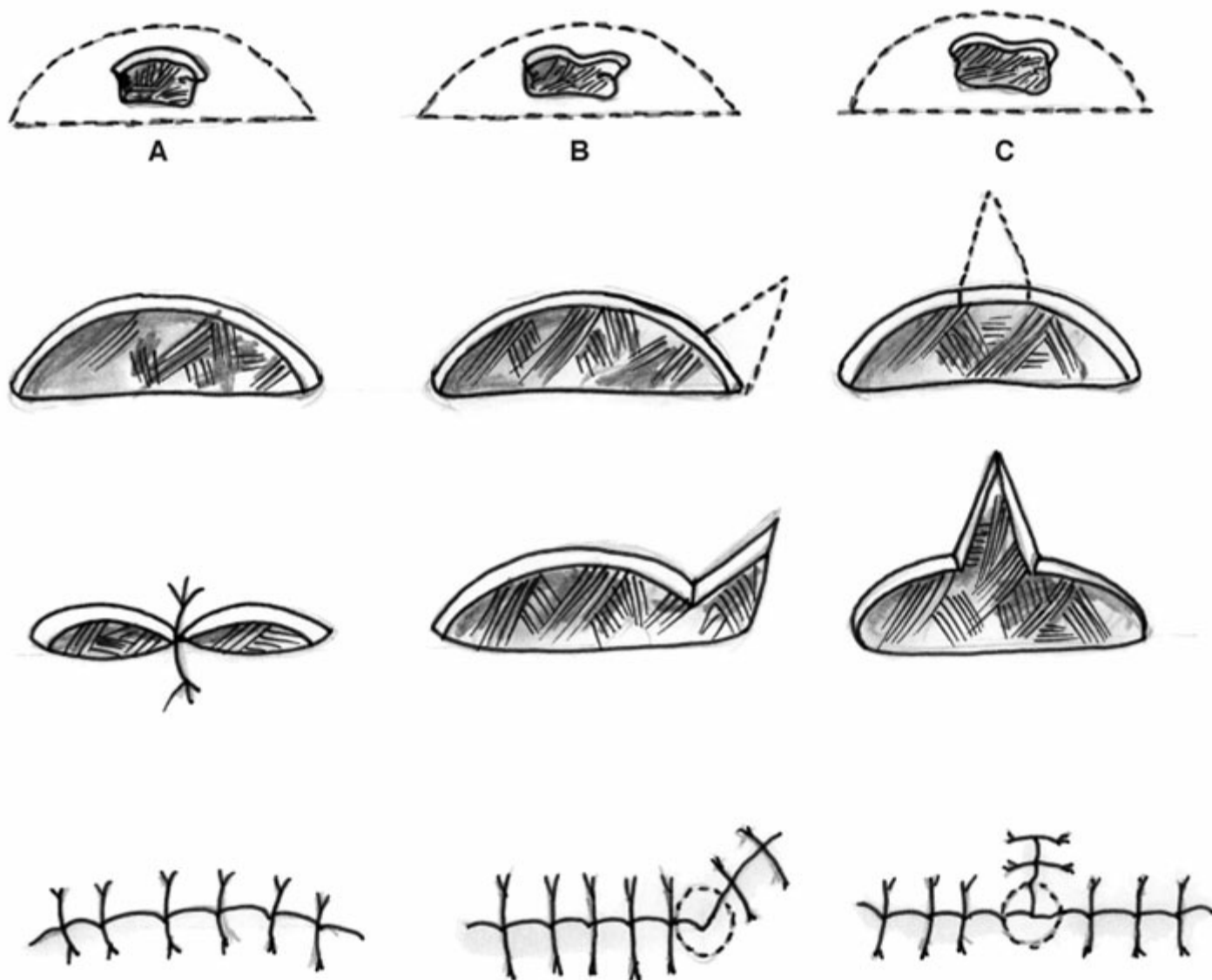


Figura 90.18 A. Fechamento de ferida de lados desiguais por metades. B. Fechamento de ferida de lados desiguais com um triângulo de Burow. C. Colocação de triângulo de Burow em qualquer posição do lado mais longo.

## Triângulo de Burow

Uma segunda maneira de fechar uma lesão de tamanhos desiguais é remover um pequeno pedaço

triangular de tecido, um triângulo de Burow, do lado mais longo, e assim diminuir o comprimento da incisão (Figura 90.18 B). Essa excisão triangular pode ser feita em qualquer parte do lado mais longo da excisão (Figura 90.18 C); caso seja reconhecida, o fechamento linear resultante dessa excisão triangular geralmente poderá ser ocultado em uma linha anatômica, ruga, dobra ou linha do couro cabeludo adjacente, não aumentando a deformidade cosmética.

### Correção de “orelhas”

A correção de “orelhas” é outra técnica para remover excesso de tecido de um lado de uma ferida desigual que se enruga. Em geral, elas aparecem quando a ferida está praticamente toda suturada, e se formam nas extremidades da sutura normalmente como consequência de ângulos de incisão com mais de 30°. Correções podem ser feitas de várias maneiras, produzindo excelentes resultados cosméticos. A técnica mais simples é usar um gancho na extremidade da orelha e empurrar o tecido para um lado. Esse lado sofre uma incisão com bisturi que amplia a incisão original. O pedaço de tecido parcialmente cortado na transversal é empurrado para o lado oposto da linha da sutura e completamente retirado da mesma maneira. A parte triangular de tecido é descartada, sendo a lesão fechada de modo linear (Figura 90.19 A).

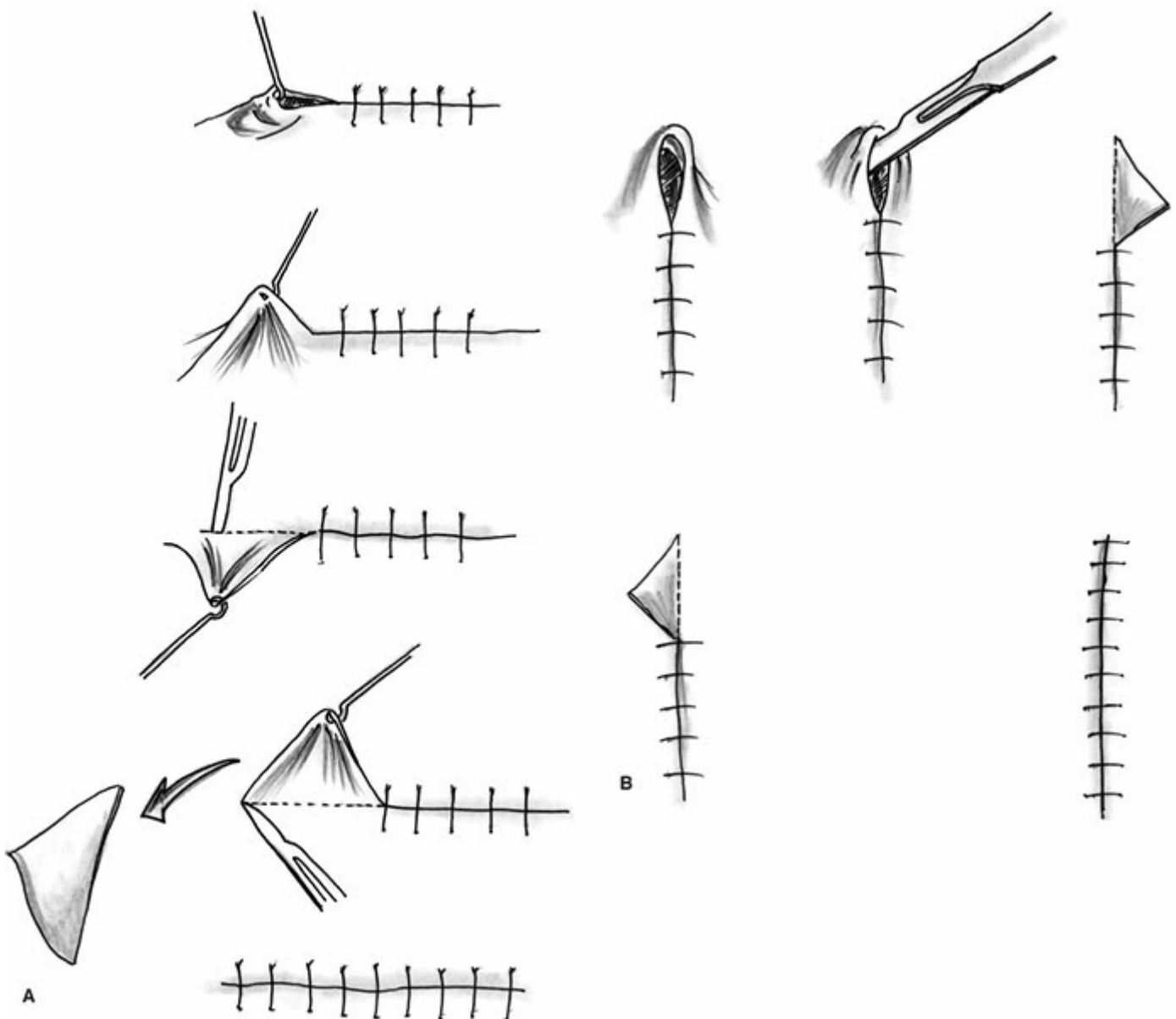


Figura 90.19 A. Correção de deformidade em “orelha”. Um gancho na extremidade da orelha empurra o tecido em excesso para um lado da ferida. O pedaço de tecido é cortado na transversal; a parte triangular de tecido é descartada. B. Correção de “orelha”, dividindo-a ao meio.

As “orelhas” também podem ser removidas com a criação de 2 pequenos triângulos, dividindo o ápice da orelha na metade com um bisturi. O tecido redundante de cada lado é então empurrado sobre a linha da incisão e removido. São removidos 2 pequenos pedaços triangulares de tecido, e a ferida é corrigida por fechamento linear simples (Figura 90.19 B).

## M-plastia

A M-plastia é usada para encurtar o comprimento total de uma incisão e costuma ser aplicada quando se realiza uma excisão fusiforme adjacente a uma estrutura anatômica vital, dobra da pele ou ruga. A M-plastia pode ser feita em apenas uma ou nas 2 extremidades (Figura 90.20) de uma excisão. Geralmente, é feita na pele uma excisão fusiforme padrão com ângulo de  $30^\circ$ ; depois, 2 ângulos com menos de  $30^\circ$  são feitos dentro do ângulo para formar um M. Essas 2 linhas com ângulos de  $30^\circ$  são colocadas no ápice da excisão, para formar um losango de lados iguais com ângulos alternados de  $30^\circ$  e  $150^\circ$ .

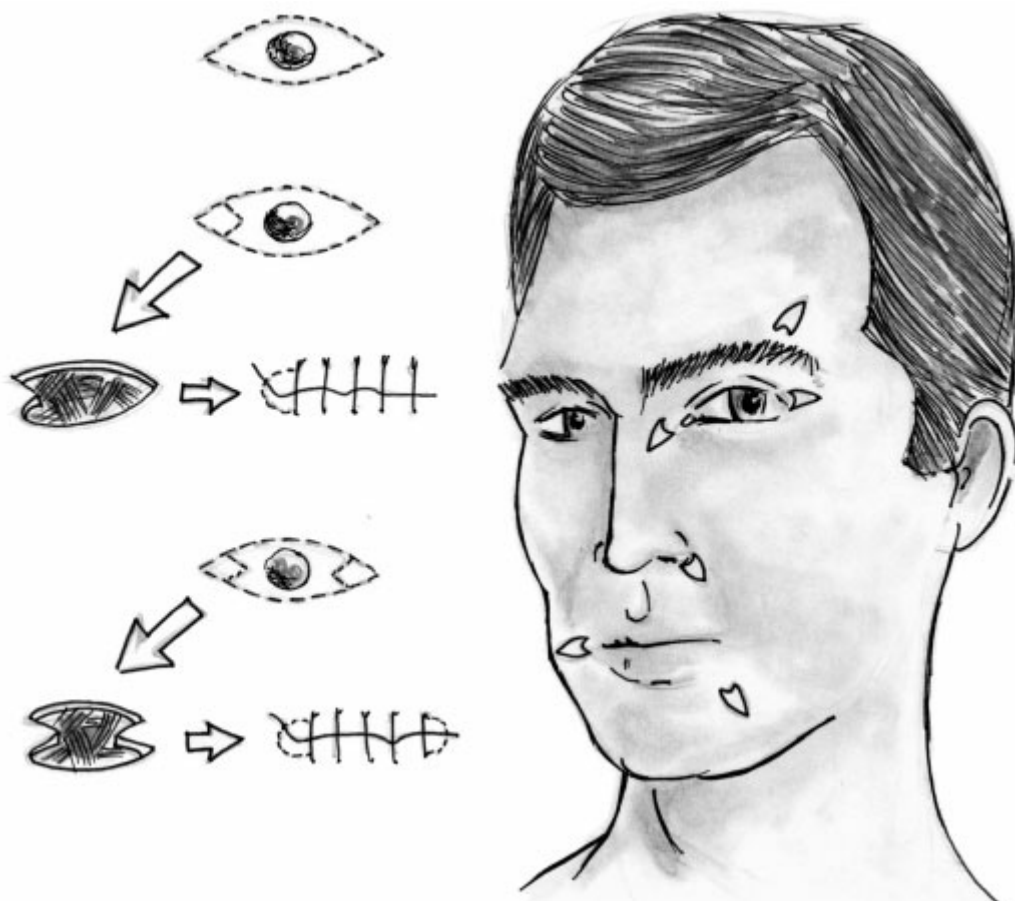


Figura 90.20 M-plastia única para diminuir uma excisão fusiforme (parte superior). M-plastia nas 2 extremidades da excisão (parte inferior). M-plastia usada em bordas anatômicas (à direita).

## Tipos de retalho

Para entender os retalhos locais de padrão aleatório, ainda que cada retalho receba o nome do

movimento primário usado para posicioná-lo no defeito, lembre-se de que sempre há um movimento secundário. A maioria dos retalhos apresenta combinações de vários tipos de movimentos. As ilustrações usadas para representar o fechamento com retalho utilizam formas geométricas idealizadas: quadrados, círculos, triângulos ou outras. Na verdade, muitos retalhos podem ser modificados para preencher um defeito sem que precisem ser convertidos em um padrão geométrico estilizado. Em geral, os retalhos podem ser caracterizados pelo movimento principal, como avanço, rotação ou transposição.

### **Retalho de avanço**

O retalho de avanço é um dos mais conhecidos dos cirurgiões dermatológicos. A mais simples excisão fusiforme pode ser vista como um retalho de avanço duplo, quando é necessário um descolamento que possibilite o fechamento sem tensão. Como o tecido de ambos os lados da excisão é avançado para preencher o defeito, isso pode ser considerado um tipo simples de retalho de avanço.

Em geral, os retalhos de avanço se movem em um único sentido. Esse tipo de movimento é possível devido à elasticidade da pele do retalho e do tecido adjacente; os retalhos em H, U, O-T, V-Y e o retalho triangular de Burow estão incluídos nessa categoria.

**Retalho em H.** Sinônimos de retalho em H são: duplo U ou retalho de avanço duplo (Figura 90.21). Esse retalho é muito útil para reparar defeitos na frente, e os triângulos de Burow que podem se formar são removidos normalmente nas extremidades da sutura.

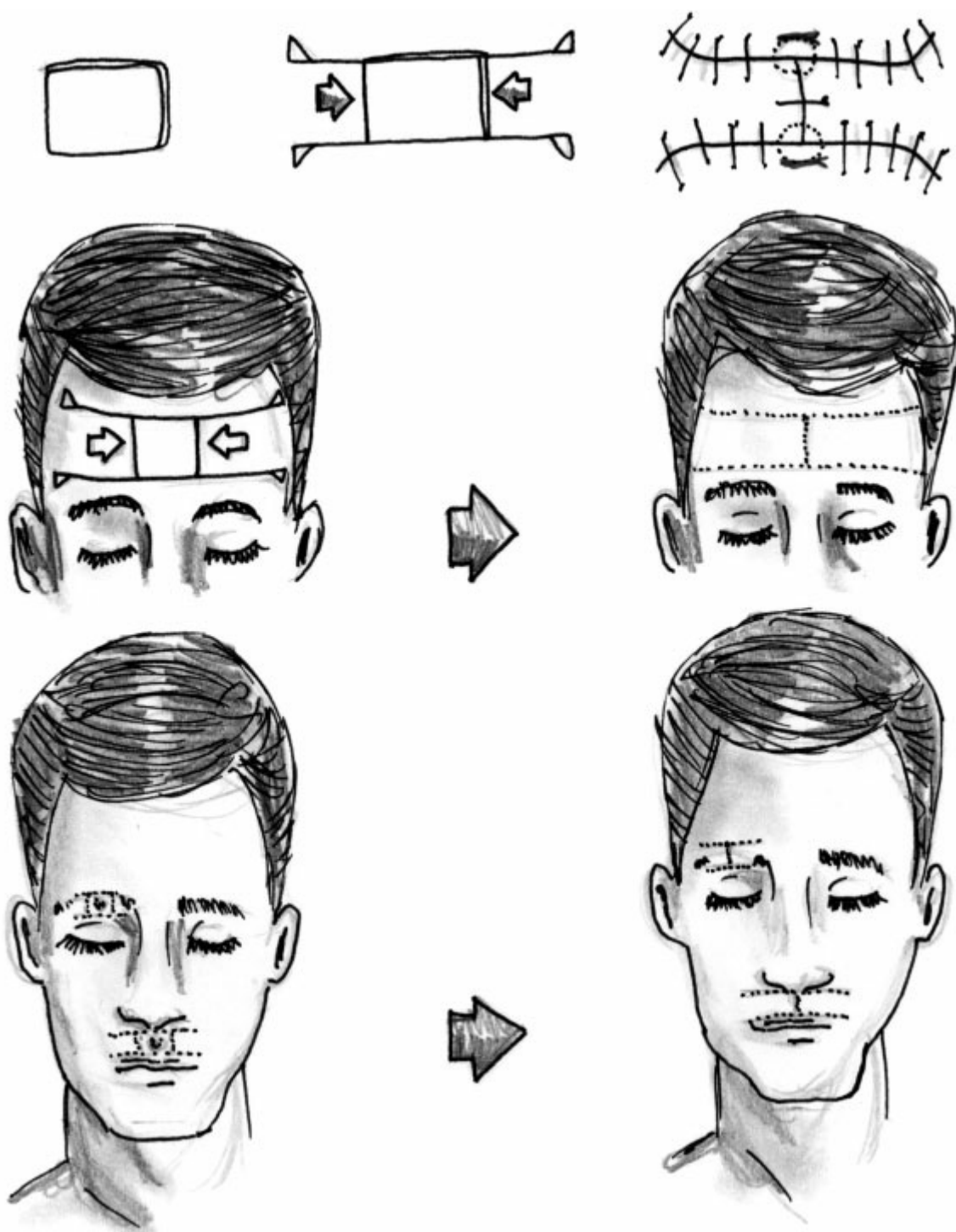


Figura 90.21 Retalho em H e algumas aplicações clínicas.

O tecido redundante pode ser distribuído igualmente em toda a sutura pela regra de metades, já descrita, para evitar o triângulo de Burow.

**Retalho em U.** O retalho em U, também conhecido como correção *O-U*, correção em alçapão ou correção de avanço simples, é um dos mais simples porque o padrão geométrico e as linhas de incisão podem ser facilmente direcionados para que se encaixem em dobras naturais. Em geral, esse retalho deve ter uma relação comprimento/largura de não mais de 3:1, para manter suprimento vascular suficiente para nutrir a extremidade do retalho.

**Retalho em O-T, A-T ou V-T.** O retalho em O-T, A-T ou V-T é um retalho de avanço bilateral com incisões feitas em uma extremidade do defeito (Figura 90.22). Estendendo a incisão



da base de um defeito triangular ou de um defeito circular de parte superior, o tecido adjacente pode ser avançado e suturado em uma linha reta. Os triângulos de Burow geralmente são necessários para acomodar o movimento secundário. Os 2 pedículos avançados têm base larga e há pouco risco de dano vascular (Figuras 90.23 a 90.25).

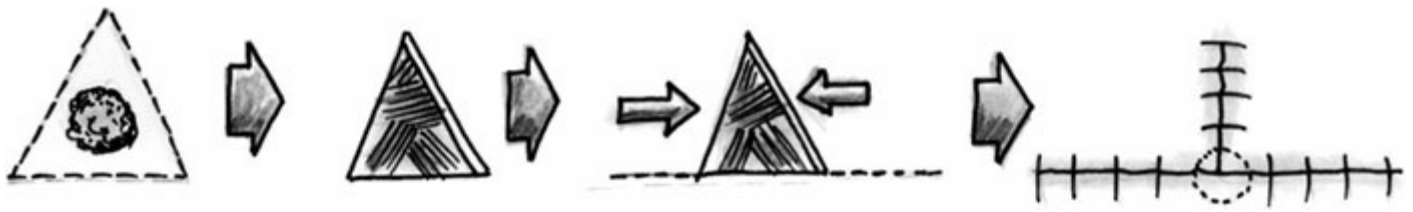


Figura 90.22 Retalho em A-T usado para fechar uma lesão.

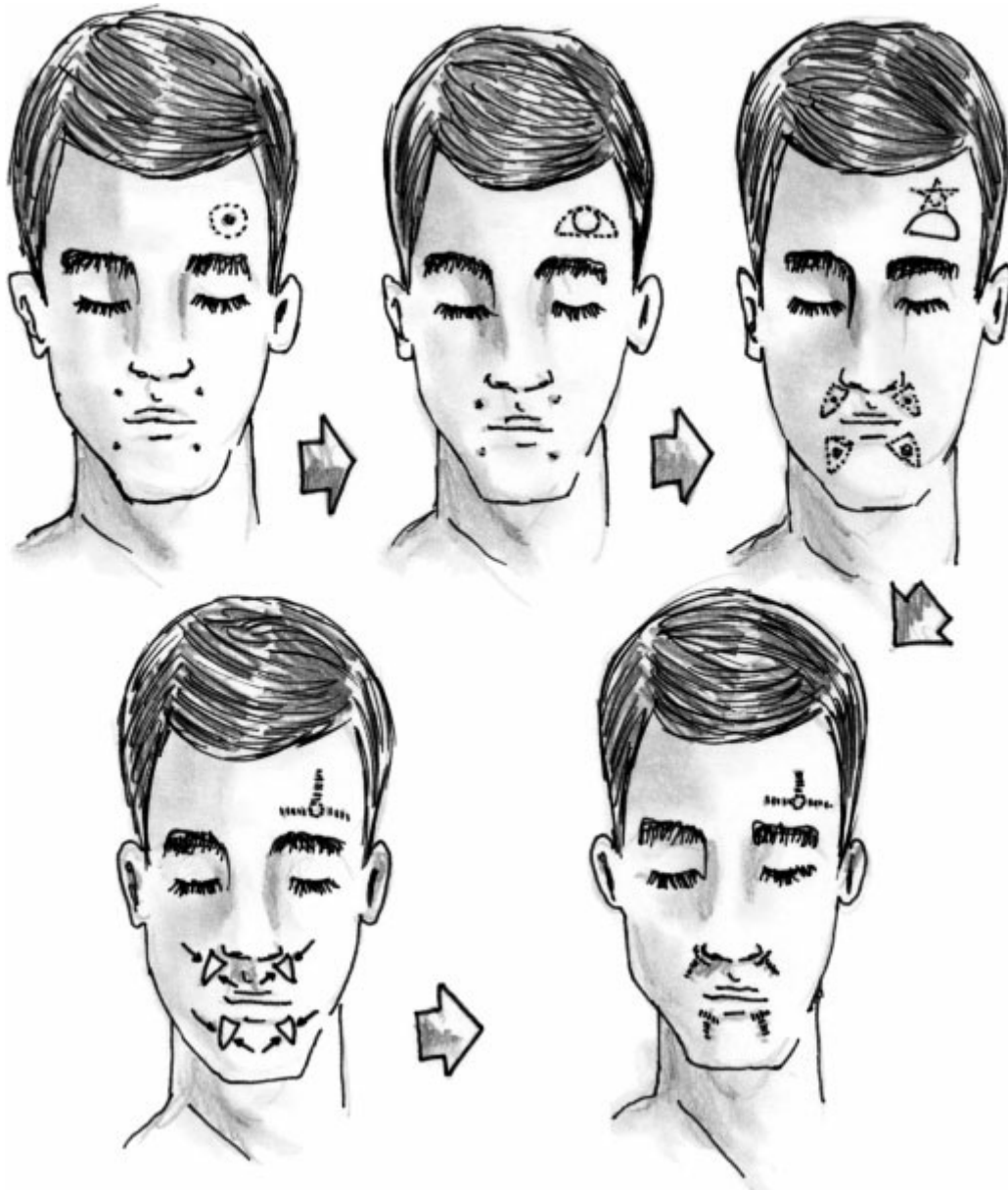


Figura 90.23 Usos clínicos dos retalhos de avanço em O-T e A-T.

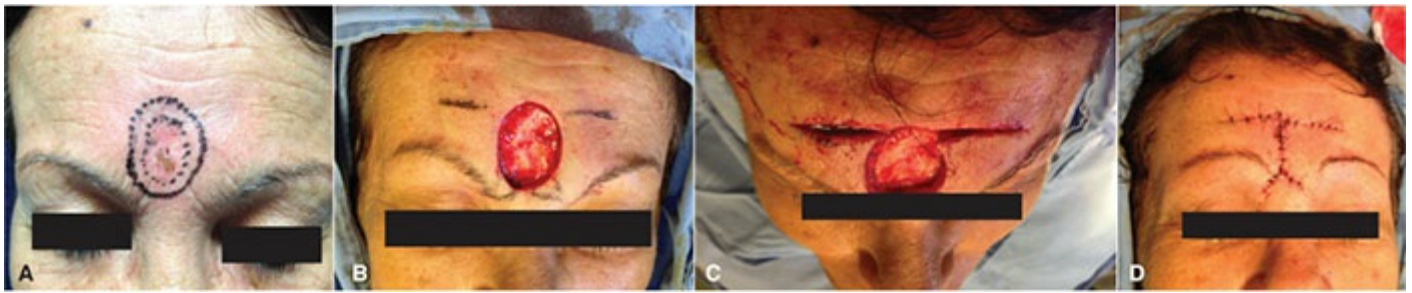


Figura 90.24 A. Carcinoma basocelular esclerodermiforme na região frontal. B. Exérese da lesão com margens cirúrgicas livres à congelação. C. Fechamento da lesão com retalho O-T e triângulo de compensação na borda inferior. D. Aspecto final após sutura. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

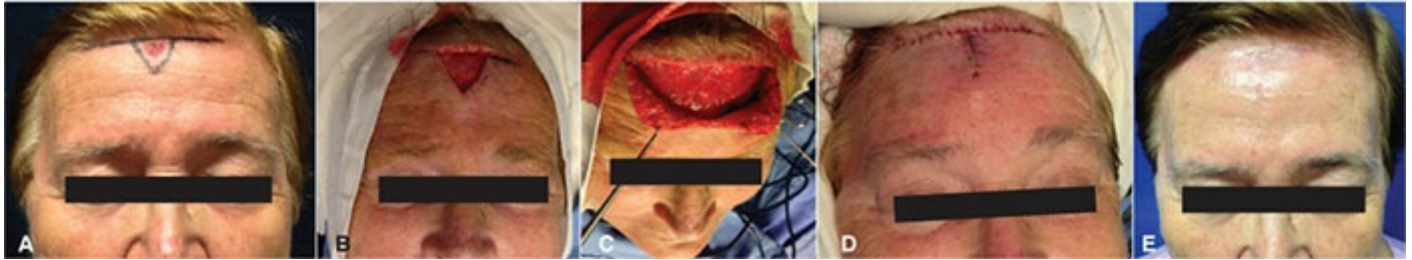


Figura 90.25 A. Carcinoma basocelular nodular. Exérese da lesão com margens cirúrgicas livres à congelação. B. Retalho V-T (ou A-T invertido). C. Descolamento amplo. D. Aspecto imediato após o fechamento. E. Resultado estético final muito satisfatório, após 45 dias. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

**Retalho de avanço em V-Y ou Y-V.** O retalho de avanço em V-Y (Figura 90.26) é criado fazendo-se inicialmente uma incisão em V e avançando a parte triangular do retalho em linha reta em direção a sua base. A lesão é fechada em formato de Y. Essa técnica aumenta o comprimento geral da ferida e é vantajosa para a correção de lesões contraídas em torno do olho ou da boca. A dimensão da cicatriz depende do tamanho do V. Como consequência, o V pode ser limitado pela decisão de manter a incisão o mais curta possível. O retalho é fechado com um nó de 3 pontos para evitar necrose da extremidade.

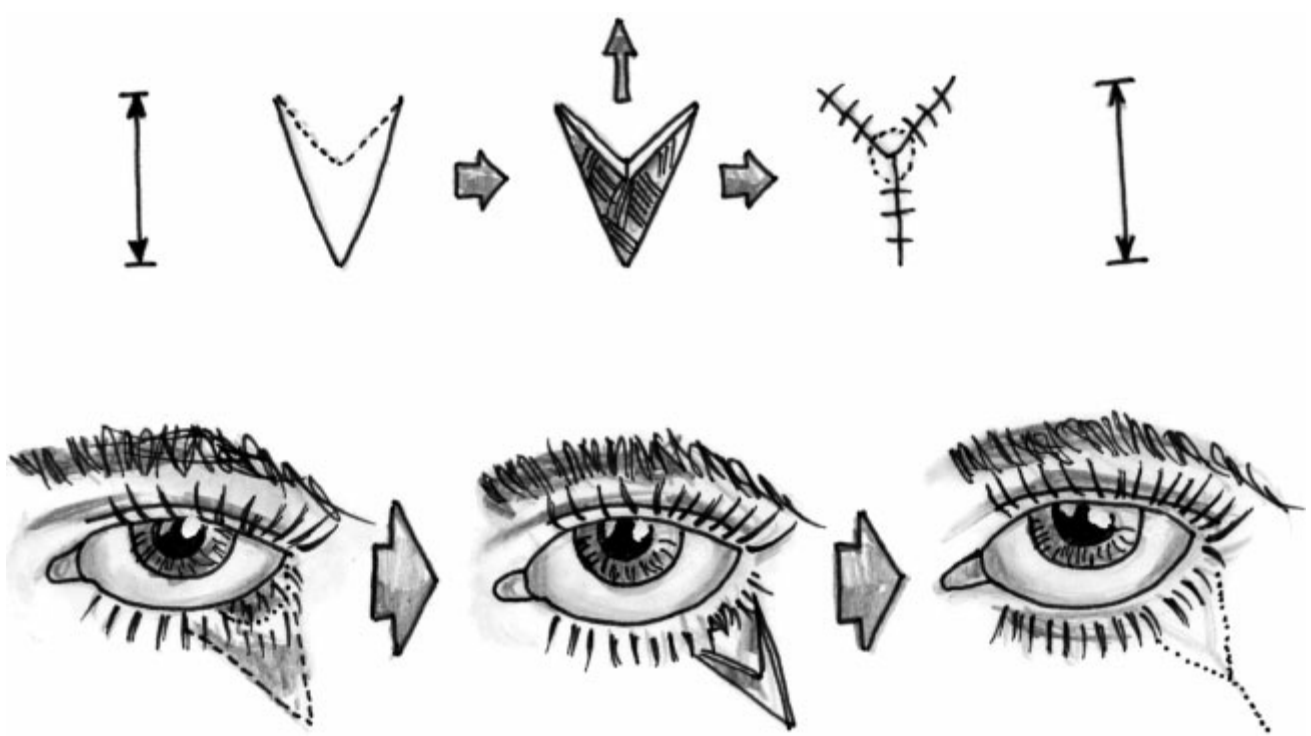


Figura 90.26 Retalho em V-Y.

A incisão Y-V é feita no formato de um Y, e a ponta do retalho triangular é avançada. Essa variação do retalho V-Y é usada para mover as comissuras orais para o lado quando algum defeito empurra as comissuras para a linha do meio.

**Retalho de rotação**

O retalho de rotação é um dos mais simples tipos de retalhos de padrão aleatório. Ele usa o movimento lateral do tecido ao mesmo tempo em que gira cerca de um ponto de pivô (Figura 90.27). Esse retalho aproveita a elasticidade da pele adjacente em toda a parte curva da linha de incisão para que possa haver avanço de retalhos ainda maiores. A segurança é uma grande vantagem do retalho de rotação, pois ele tem uma base ampla e, portanto, um bom suprimento vascular.

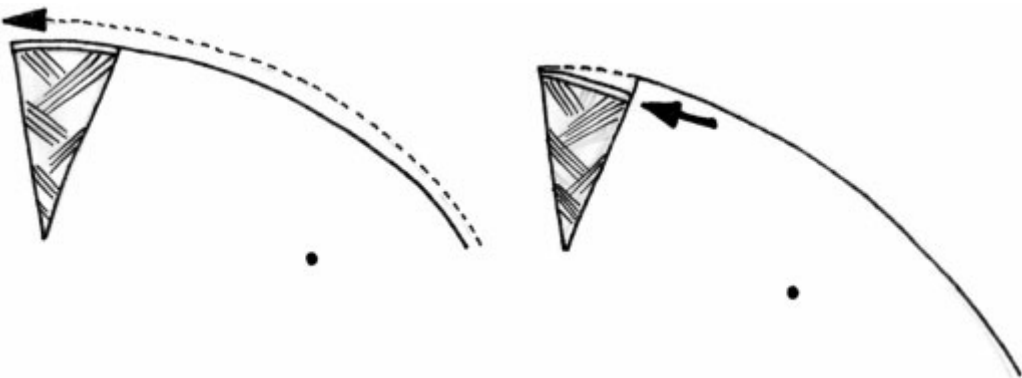


Figura 90.27 Retalho de rotação.

Outra vantagem é a possibilidade de mover grandes quantidades de tecido de praticamente qualquer lado de uma lesão, para fechar defeitos ainda maiores. Em geral, as linhas curvas da incisão inerentes ao retalho de rotação são mais fáceis de ocultar e produzem um resultado

cosmético melhor que as linhas retas resultantes de correções com alguns outros retalhos. Esse retalho pode ser usado na lateral da face e tem sua base na parte inferior, com avanço e rotação na direção medial, ascendente. Colocando a incisão curva nas linhas de tensão da pele relaxada, esse retalho é relativamente fácil de camuflar.

**Retalho tipo O-Z.** Em fechamentos de lesão, podem ser usadas muitas variações do retalho de rotação simples. Uma das mais comuns é o fechamento O-Z. Compõe-se de 2 retalhos de rotação, um de cada lado do defeito; ambos são girados para o defeito e fechados lado a lado (Figuras 90.28 e 90.29). Os triângulos de Burow podem ser posicionados em qualquer lugar da incisão. O retalho O-Z é usado tradicionalmente para diminuir a distorção da anatomia em locais em que há pouco tecido frouxo no rosto e no tronco. Nele, aproximadamente metade da elipse não é removida, assim, o retalho O-Z é considerado um método de conservação de tecido (Figura 90.30).

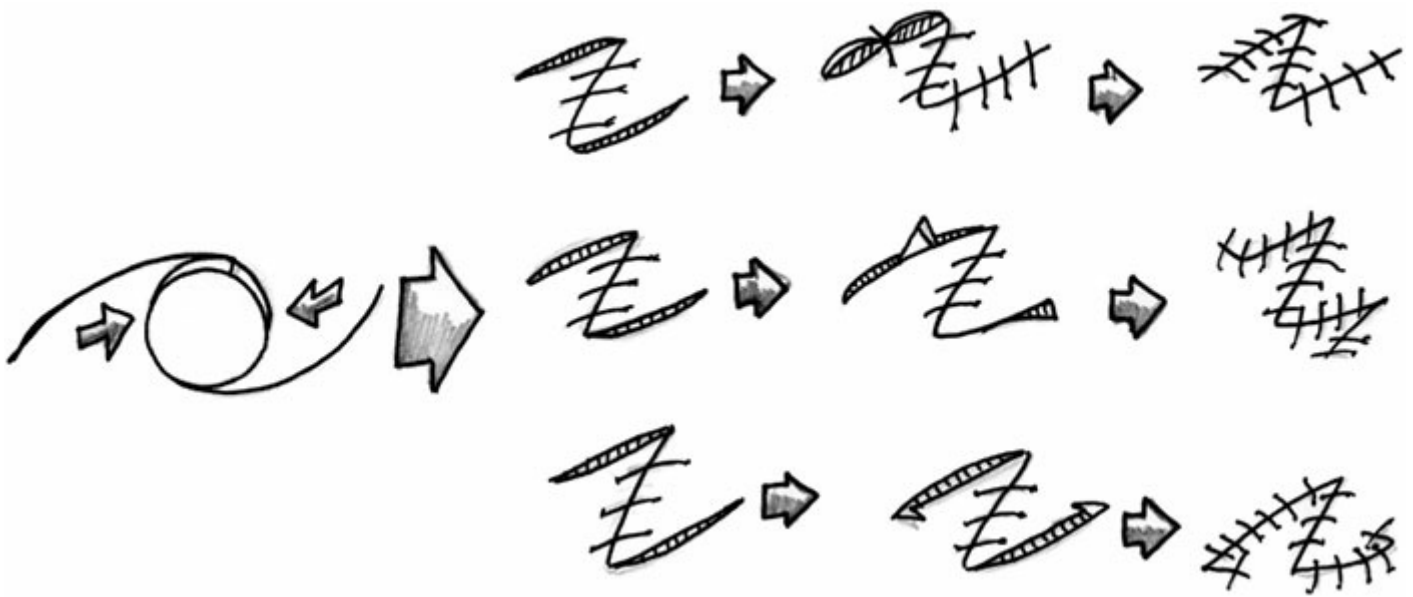


Figura 90.28 Retalho tipo O-Z.

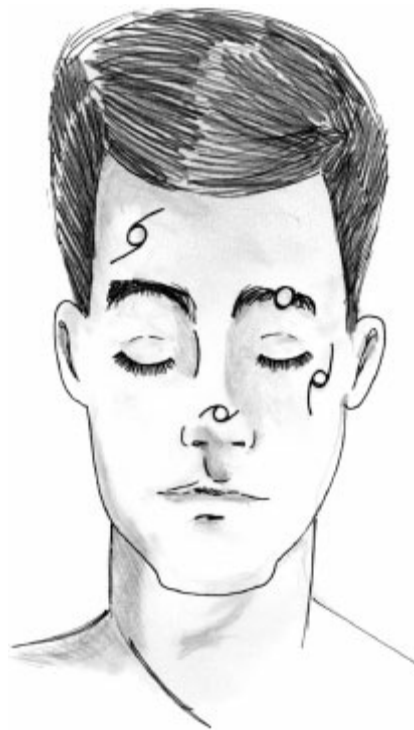


Figura 90.29 Usos variados dos retalhos O-Z na face.



Figura 90.30 A. Carcinoma espinocelular no cotovelo. B. Marcação cirúrgica e planejamento do retalho O-Z. C. Ferida cirúrgica com margens livres, confirmadas pela patologia por congelação. D. Sutura da lesão. (Cortesia do Dr. Eduardo Bornhausen-Demarch.)

### Retalho de transposição

O retalho de transposição combina avanço e rotação para fazer o movimento de pivô em determinado ponto (Figura 90.31) sem esticar o retalho. Uma vantagem desse retalho é que o defeito secundário pode ser separado da lesão principal. O retalho pode ser levantado sobre uma área de pele normal e movido para uma nova posição. A grande desvantagem desse retalho é que pode ser difícil girar um retalho de transposição em mais de 90°.

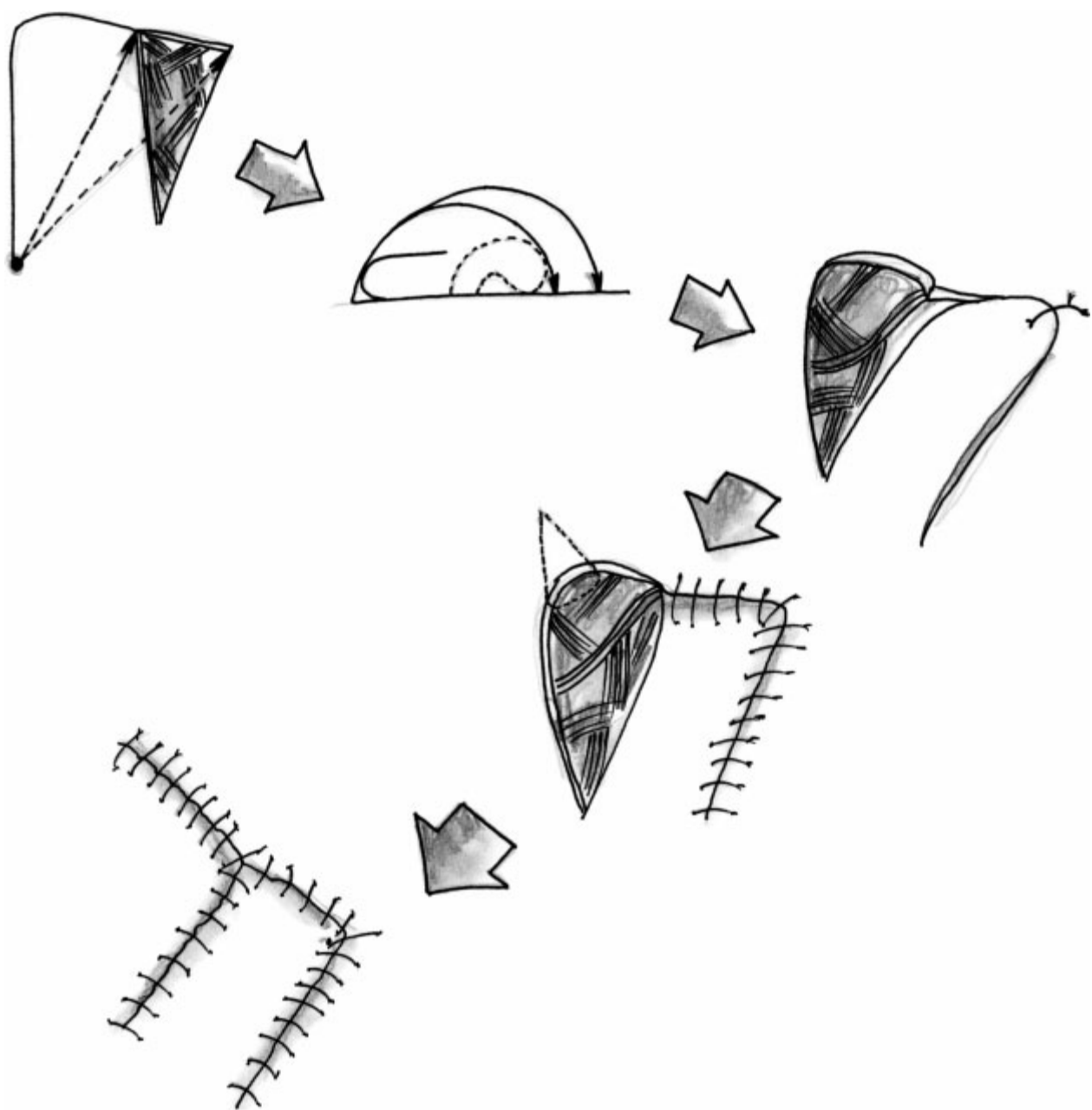


Figura 90.31 Movimento clássico de retalho de transposição.

### **Retalho de pedículo subcutâneo**

O componente mais elástico de um retalho de pele é o tecido subcutâneo, e o componente menos elástico é a derme. O retalho pediculado subcutâneo possibilita o avanço de tecido das extremidades de uma excisão fusiforme sem a perda de tecido normal para fechar uma lesão e minimizar a tensão. Um ou 2 retalhos pediculados em ilha podem ser puxados das extremidades de uma excisão ou de uma extremidade de um defeito quadrado (Figura 90.32).

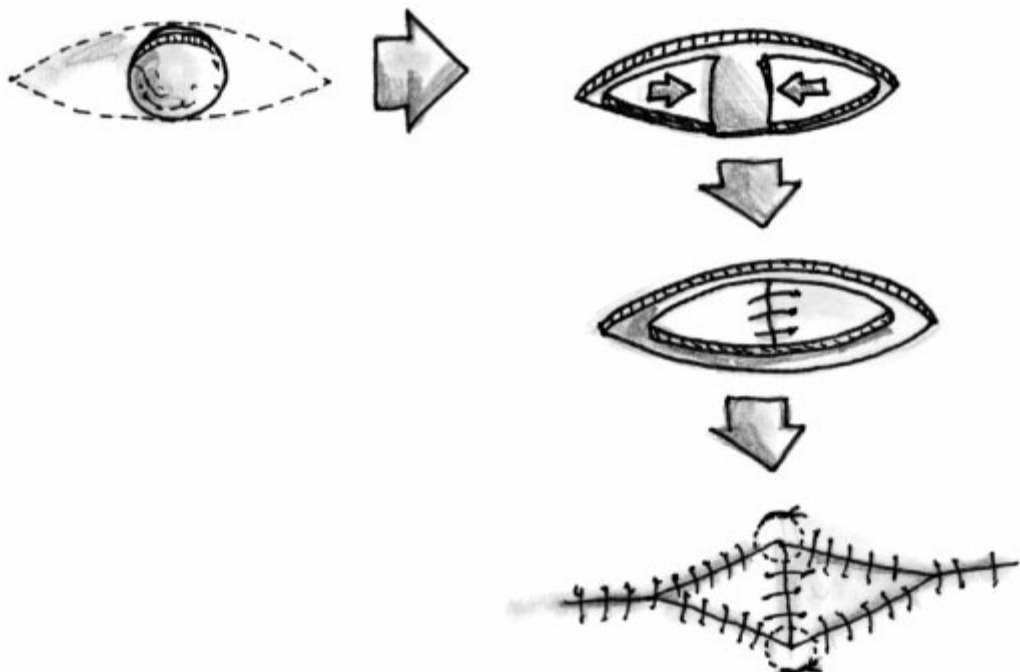


Figura 90.32 Retalho pediculado subcutâneo duplo para reparar uma excisão fusiforme.

Como a gordura subcutânea foi deixada intacta, há suprimento vascular suficiente para o retalho. A derme é cortada até a gordura subcutânea, mas não é separada. Dessa maneira, a pele pode ser movimentada na direção do defeito.

## Complicações

A maioria das complicações com retalhos locais de padrão aleatório é consequente de um erro no planejamento ou na execução do retalho. Uma das principais causas é a concepção inadequada. Quando utilizado um método de fechamento incorreto, a tensão pode resultar em necrose. Os retalhos desenhados com comprimento insuficiente para o fechamento podem necessitar de um corte na extremidade final, o que pode danificar o suprimento vascular, resultando em falência do retalho. Um hematoma ou seroma, após a cirurgia de retalho, pode interromper o suprimento vascular, predispor à infecção e, subsequentemente, resultar em perda do retalho. O retalho deve ser manuseado delicadamente, pois qualquer dano inadvertido ao suprimento vascular pode resultar em necrose.

## ▪ Outros procedimentos cirúrgicos

### Tratamento cirúrgico das alopecias

Seu objetivo é recompor, total ou parcialmente, a distribuição de pelos do couro cabeludo. Está indicada nas alopecias de origem androgênica, nas pós-traumáticas e nas cicatriciais (desde que a causa tenha sido suprimida).

As técnicas existentes para o tratamento são ressecções, enxertos em tiras, enxertos em tufos (*punch*), retalhos e implantes, as quais são apresentadas a seguir:

▪ ressecções: consistem na simples exérese e sutura de zonas glabras; têm indicação para defeitos

pequenos

- enxertos em tiras: essa técnica é pouco utilizada e consiste em retirar segmentos de áreas pilosas (geralmente com 7 mm de largura, tendo como área doadora a região occipital) e utilizá-los como um enxerto de pele total, aplicando-os em zona cruenta previamente preparada na região a ser tratada
- enxertos em tufos: era uma técnica bastante utilizada até recentemente. Apresenta, como a anterior, limitações quanto ao resultado cosmético final.

Para a realização dos enxertos, são utilizadas brocas especiais (*punches*) que variam de 3 a 4 mm de diâmetro, aplicadas manualmente ou com auxílio de aparelho elétrico próprio.

De uma área doadora previamente tricotomizada (em geral, região occipital), retiramos cilindros de pele total que englobam em torno de 15 a 20 raízes de pelos; procedemos ao desengorduramento (sempre necessário nos enxertos de pele total), com o cuidado para não lesar as raízes pilosas. A seguir, demarcamos a zona receptora e, com *punches* 0,25 a 0,5 mm menores, produzimos orifícios nos quais serão inseridos os tufos retirados anteriormente. É necessário preservar uma distância de 1 a 1,5 mm entre os transplantes para evitar isquemia e perda destes. Aplica-se uma camada de gaze com antibiótico ou vaselinada e, a seguir, faz-se um curativo compressivo, que só será removido a partir do 3º dia. Na zona doadora, podemos praticar algumas suturas hemostáticas, se necessário. O paciente deve permanecer em repouso relativo e estar prevenido para o fato de que os pelos, ao iniciarem o crescimento, em geral caem, só voltando a crescer normalmente em torno de 2 a 3 meses.

A técnica dos transplantes de cabelo evoluiu, e os resultados estéticos finais são muito mais “naturais”. Corta-se a tira doadora em pequenos fragmentos, de aproximadamente 2 mm, e, após incisão da área receptora, aplica-se o tufo sob discreta pressão.

Na maioria das vezes, após a cirurgia, os pacientes seguem tomando finasterida.

## **Extração das unhas**

Deve ser praticada com anestesia troncular, tendo-se o cuidado de utilizar anestésicos sem vasoconstritores e aguardar cerca de 10 min. Com uma das pontas de uma pinça hemostática, procede-se ao deslocamento da unha do seu leito; ao atingir a base desta, fecha-se a pinça e, com um movimento de rotação, é feita a extração. Nos casos em que há granulomas periungueais, estes devem ser eletrocoagulados e/ou curetados.

Quando a indicação é a onicomiose por dermatófitos, deve-se, após a retirada da unha, curetar intensamente o leito ungueal e, obviamente, fazer o tratamento específico durante vários meses (Capítulo 59, item *Cirurgia do aparelho ungueal*).

## **Exérese de cistos e lipomas**

Estes devem ser retirados, na maioria das vezes, por meio de incisões lineares, compatíveis com o seu tamanho. No caso de cistos epidérmicos, devemos englobar, na retirada, o canal excretor do



cisto, sendo necessário, para isso, demarcar um fuso de pele que contenha o orifício de saída do cisto, o que nem sempre está presente. Além disso, é importante a retirada de toda a cápsula, pois pequenos fragmentos que permaneçam poderão acarretar recidivas. Os cistos de couro cabeludo são mais facilmente removíveis, pois não são aderidos, ao contrário dos epidérmicos. Nos lipomas, devemos demarcar toda a área da lesão para termos a referência de até onde devemos divulsionar. Isso feito, é feita a expressão com a saída da lesão. Por vezes, é necessário fazer a ruptura dos septos para a saída do lipoma.

## **Curetagem**

Consiste em passar a cureta sobre a lesão, repetidamente, até a sua total retirada; o sangramento subsequente é discreto e pode ser controlado pela compressão. A curetagem, como método isolado, é usada por vários autores para a retirada de ceratoses, verrugas, pólipos, nevos e outros. A maioria dos autores, contudo, a associa a outras técnicas: curetagem–eletrocoagulação, eletrocoagulação–curetagem, criocirurgia–curetagem, e vice-versa, quimioterapia–curetagem, e vice-versa. Quem tem experiência com a curetagem é capaz de sentir e distinguir o tecido normal do patológico, sobretudo quanto à friabilidade do tumor, e também perceber que, ao atingir a pele saudável, surge um som característico. Os resultados dos vários métodos descritos são muito bons, uma vez que as técnicas são essencialmente dermatológicas e de fácil realização. A curetagem também é empregada antes do uso do fotossensibilizante na terapia fotodinâmica.

## ► **Eletrocauterização, eletrólise e eletrocirurgia**

*Bogdana Victoria Kadunc*

A *eletrocauterização*, a *eletrólise* e a *eletrocirurgia* constituem processos do arsenal terapêutico da cirurgia dermatológica, cuja indicação é remover ou destruir tecidos a partir da utilização da energia elétrica.

A *eletrocauterização*, precursora dos métodos modernos, utiliza corrente de baixa voltagem, baixa frequência e alta amperagem para aquecer, até que se torne incandescente, um eletrodo metálico que transfere passivamente calor para o tecido até que ocorram desnaturação e coagulação proteicas. O aparelho utilizado é o eletrocautério ou termocautério. Este método está em desuso, sendo, no entanto, útil para tratar pacientes portadores de marca-passos ou desfibriladores cardiovasculares implantáveis (DCI).

A *eletrólise* utiliza corrente elétrica contínua de baixa voltagem e amperagem que produz ionização de eletrólitos em torno do eletrodo frio com contato direto, provocando destruição tecidual discreta por ionização química. Além disso, tem uso na prática para promover a epilação de pelos claros ou a erradicação de telangiectasias.

## ■ **Eletrocirurgia**

A moderna *eletrocirurgia* é a mais empregada dentre os 3 tipos, promovendo corte, hemostasia e ablações superficiais ou profundas nos tecidos. Emprega uma corrente alternada de alta frequência emitida por eletrodos frios, que se converte em calor nos tecidos pela resistência a sua passagem. As células se rompem mecanicamente após intensa vibração de íons e ebulição de água no seu interior, resultando em dano térmico e destruição tecidual.

O calor armazenado pelos tecidos (Q) é função direta da intensidade da corrente (I), resistência do tecido (R) e tempo de contato do eletrodo (T), podendo ser calculado por meio da equação:  $Q = I^2 \times R \times T$ .

A eletrocirurgia utiliza correntes elétricas que variam de 500 kHz a 4,5 MHz. Quando a corrente eletrocirúrgica opera até 1.500.000 ciclos/segundo (1,5 MHz), está na mesma faixa de rádio AM. Se alcançar 3,8 MHz, passa a atuar então na faixa de rádio FM, fato este que popularizou o termo *radioeletrocirurgia* ou *radiofrequência*, para designar tal procedimento.

As correntes elétricas alternadas de alta frequência utilizadas na eletrocirurgia podem apresentar diferentes tipos de ondas, das quais redundam efeitos teciduais específicos:

- amortecidas: caracterizadas por ondas sucessivas de grande amplitude que diminuem rapidamente para zero, seguidas de um intervalo. O seu efeito é a destruição tecidual desde o padrão superficial, a *eletrodessecação*, até a completa *eletrocoagulação*. Ocorre *fulguração* se, durante a eletrodessecação, o eletrodo for mantido afastado alguns milímetros do alvo, produzindo-se então faíscas que atingem a lesão
- não amortecidas: caracterizadas por onda retificada, cujo efeito é *eletrossecção* (corte)
- semiamortecidas: caracterizadas por ondas sucessivas de grande amplitude que diminuem lentamente para zero, seguidas de um intervalo. O seu efeito se traduz por *eletrossecção* ou *eletrossecção + eletrocoagulação*.

Os eletrodos dos aparelhos de eletrocirurgia são excelentes condutores de eletricidade e permanecem frios durante os disparos, diferentemente dos utilizados na eletrocauterização. Podem ser *monoterminais* quando apresentam somente o eletrodo ativo ou *biterminais* quando contam com um eletrodo ativo e um dispersivo, representado por uma placa que deve ser colocada próxima à área a ser tratada. Quanto ao número de pontas para contato nos tecidos em cada eletrodo, podem ser *monopolares* ou *bipolares*.

## **Técnica**

Quando bem conduzida, a eletrocirurgia constitui um processo controlável que pode causar desde a suave vaporização até a completa carbonização tecidual, dependendo da onda, da potência e dos eletrodos utilizados.

Os procedimentos eletrocirúrgicos são extremamente simples. À anestesia tópica ou infiltrativa, segue-se a retirada da lesão por meio de curetagem ou excisão tangencial com lâmina de barbear – cujo produto é encaminhado ao exame anatomopatológico – e a eletrodissecação, eletrofulguração

ou eletrocoagulação do restante da lesão.

Os tecidos devem ser manipulados sem pressão ou esmagamento, com adequação do procedimento segundo a gravidade e profundidade histológica da lesão. Para minimizar possíveis cicatrizes hipertróficas e hipocrômicas, deve-se atentar para o fato de que ocorre dispersão de calor nas áreas laterais e profundas da ferida cirúrgica. Durante o procedimento, a temperatura deve ser mantida em níveis mínimos suficientes para alcançarmos a destruição necessária para cada tipo de lesão, mantendo-se o campo umedecido com soro fisiológico, o que diminui a resistência do tecido à passagem da corrente.

É necessário observar com atenção os sinais da resposta tecidual. Coloração rósea no fundo da ferida após limpeza dos tecidos destruídos indica que o limite profundo da ferida corresponde à derme papilar; a coloração branca indica a derme reticular superior e a coloração amarela indica a derme reticular profunda e possibilidade de cicatrizes.

Os curativos fechados com creme de antibiótico e troca diária abreviam consideravelmente o tempo de cicatrização.

Os efeitos adversos da eletrocirurgia estão associados a queimaduras, incluindo as causadas pelo uso de líquidos inflamáveis durante o procedimento, transmissão de microrganismos por meio de eletrodos ou da inalação de fumaça, além das cicatrizes hiper, hipo ou acrômicas.

Devem ser cogitadas as alterações do funcionamento de marca-passos e desfibriladores cardíacos implantáveis pela interferência eletromagnética, embora sejam extremamente raras, principalmente com o uso de eletrodos biterminais e toques rápidos de menos de 5 segundos.

## **Aplicação prática**

Os equipamentos para eletrocirurgia mais comuns para uso em dermatologia, emitem ondas exclusivamente amortecidas com eletrodos monoterminais (p. ex., Hyfrecator®) ou ondas mistas de correntes semi e não amortecidas com eletrodos biterminais (p. ex., Emai BP 100®, Wavetronic®).

Os do primeiro tipo promovem a *eletrodessecação* que, por meio do contato direto do eletrodo com o tecido, produz calor moderado que provoca ablação superficial. A *eletrofulguração* é um processo semelhante ao anterior em todos os aspectos, conservando-se, contudo, o eletrodo ligeiramente afastado do tecido, o que produz faíscas e resulta em ablação ainda mais superficial. O seu emprego prático é direcionado à hemostasia leve e ao tratamento de acrocórdons, ceratoses actínicas e seborreicas, angiomas, verrugas planas ou vulgares, hiperplasias sebáceas, nevos celulares, siringomas e vaporização de cicatrizes de acne elevadas papulosas (Figura 90.33).



Figura 90.33 Eletrodessecação leve de cicatrizes papulosas de acne.

Os carcinomas basocelulares (CBC) de baixo risco após biopsia podem também ser tratados por este método. Consideram-se fatores de risco para CBC: dimensões acima de 2 cm; localização na cabeça ou pescoço, particularmente na porção central da face, pálpebras, nariz e orelhas; margens pouco definidas; recorrência; radioterapia prévia; imunossupressão; invasão perineural; e padrões histológicos agressivos (esclerodermiforme, infiltrativo, basoescamoso).

O segundo tipo de aparelhos produz *eletrossecção* – que tem função de corte – e *eletrocoagulação*, que produz calor intenso que redunde em forte hemostasia e destruição tecidual profunda. Tais aparelhos possibilitam balancear a proporção entre estas 2 funções: 80% corte-20% coagulação, 50% corte-50% coagulação e 20% corte-80% coagulação.

Algumas dermatoses constituem indicações muito precisas para tratamento com tais aparelhos:

- nevo verrucoso: pode ser abordado por eletrossecção (80% corte-20% coagulação) com eletrodo em formato de argola para retirada da massa queratótica superficial, seguida de eletrocoagulação (20% corte-80% coagulação) para aprofundamento em lesões restantes isoladas. A eletrocoagulação que se segue à eletrossecção nos nevos verrucosos torna possível abordar pontos macroscopicamente visíveis no assoalho da ferida, correspondentes histológicos da intensa papilomatose que caracteriza estas lesões e que são a causa da frequente recidiva com outros tratamentos ablativos
- rinofima: o método possibilita bom corte e excelente controle hemostático. Inicia-se também pela eletrossecção com argola de corte, retirando-se espessas camadas de pele comprometida no sentido longitudinal, até redução suficiente do volume nasal, complementada pela eletrocoagulação para controle do sangramento (Figura 90.34)

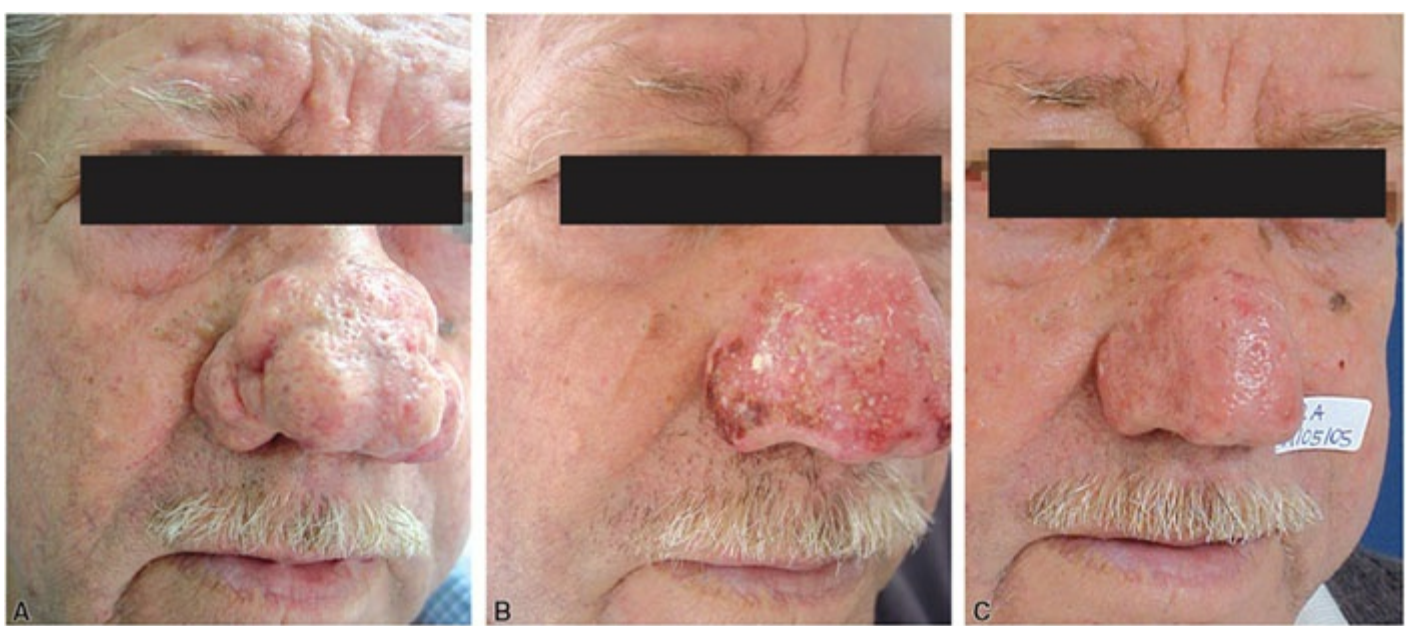


Figura 90.34 Rinofima. A. Pré-tratamento com radiofrequência. B. Sete dias após. C. Trinta dias após. (Cortesia da Dra. Ana Maria Breda.)

■ **angiofibromas faciais:** são caracterizados por proliferação hamartomatosa fibrovascular. Se o objetivo for tratar concomitantemente os componentes fibroso e vascular das lesões faciais, indicam-se sessões seriadas com intervalo mensal de ondas com 20% corte-80% coagulação, seguidas de curetagem. Embora não conduza à cura, e sim ao controle da patologia por meio de revisões periódicas, este tratamento resulta no aumento da qualidade de vida de seus portadores, que passam a apresentar menor número de lesões e ausência de cicatrizes.

Outras indicações para o uso dos aparelhos de ondas mistas constituem: incisões em blefaroplastias, acne queloidiana da nuca ou em portadores de coagulopatias; matricectomias; telangiectasias; tricoepiteliomas; doença de Bowen e lesões vascularizadas como os granulomas piogênicos e angioqueratomas.

## ■ Radiofrequência fracionada

Trata-se de tecnologia para controlar o efeito termal dos aparelhos de ondas mistas por meio de um sistema eletrônico, que deposita a energia no tecido de maneira fracionada e randômica com preservação de áreas de tecido normal, por um eletrodo de múltiplas micropontas. O procedimento atinge a derme média e tem por objetivo a neocolagênese. Sugerem-se sessões quinzenais em casos de flacidez e atrofia cutâneas observadas na pele envelhecida ou de cicatrizes de acne ou estrias atróficas.

## ► Criocirurgia

*Alcidarta dos Reis Gadelha*

A *criocirurgia* é definida como uma técnica que utiliza o uso controlado de baixas temperaturas, alcançadas por meio de substâncias, para destruição tecidual com finalidade terapêutica. Os

termos crioterapia e criocirurgia são utilizados como sinônimos no Brasil, no entanto, convencionou-se que crioterapia seria utilizada nos procedimentos em que não há destruição dos tecidos, como na acne, alopecia areata e *peeling* superficial.

Desde sua introdução na dermatologia, um amplo espectro de doenças tem sido tratado com a criocirurgia. O nitrogênio líquido (NL) ficou estabelecido como o melhor criógeno da atualidade, pois apresenta maior capacidade de congelamento ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). Eventualmente, também são utilizados o gás carbônico e o óxido nitroso.

Em geral, para adaptar as ponteiros de formato e tamanhos variados, utiliza-se uma unidade criocirúrgica, com válvula de liberação do nitrogênio e rosca ou dispositivo tipo *Luer-lock* (base de agulha). As maneiras de aplicação do NL podem ser por jato aberto, quando o *spray* é aplicado livre sobre a pele; por meio de pontas fechadas, que, se congeladas, são comprimidas sobre as lesões; ou por *sticks*, que são aplicadores de contato.

## ■ Mecanismos criobiológicos

O rápido congelamento induz à formação de cristais de gelo intracelulares, e o congelamento lento, à formação de cristais extracelulares. Posteriormente, durante o descongelamento lento, ocorre acúmulo de eletrólitos intracelulares, estase vascular, reação inflamatória subsequente. A repetição de ciclos de congelamento e descongelamento incrementa o dano tecidual. É necessária uma temperatura tecidual de  $-50^{\circ}\text{C}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$  para a destruição de lesões malignas, enquanto menores graus de congelamento são necessários para lesões benignas.

## ■ Vantagens e desvantagens da técnica

### ***Vantagens da criocirurgia***

Segundo Graham (1999), a criocirurgia apresenta 7 vantagens, que começam com a letra C:

- cura: altos índices de cura
- custo: baixo
- cosmética: resultados cosméticos muito satisfatórios, se bem indicada e realizada
- comodidade: pode ser realizada em ambulatório ou mesmo na casa do paciente, sendo possível tratar várias lesões em uma única sessão, muitas vezes sem anestesia
- cartilagem: poupa cartilagem, sendo, por isso, bastante útil no tratamento de lesões sobre cartilagens e mesmo osso
- colágeno: muito resistente, o que, em parte, justifica a boa qualidade da cicatriz
- células: estímulo dos linfócitos T no pós-cirúrgico, às vezes induzindo a regressão de outras lesões não tratadas a distância, como em casos de verrugas.

### ***Desvantagens da criocirurgia***

A seguir, são apresentadas as desvantagens da criocirurgia:

- imprecisão do método, que pode ser minimizada pelo controle clínico do halo de congelamento

ou medindo a temperatura peri e sublesional com agulhas termoplares, com impedancímetro ou avaliando a extensão do congelamento pelo ultrassom. Recentemente, foi disponibilizado um aparelho, o Cry-Ac® Tracker®, que possibilita avaliar com precisão a temperatura do local em que está sendo aplicado o NL. O aparelho apresenta um sensor de luz infravermelha que controla a temperatura da pele no local do resfriamento, e um cronômetro que acompanha o tempo total de resfriamento

- sensibilidade do melanócito a baixas temperaturas ( $-4^{\circ}\text{C}$ ), o que, frequentemente, causa hipocromia, devendo, portanto, ser evitada ou feita com muito cuidado em pacientes melanodérmicos

- acentuado edema, que ocorre logo após o ato e se estende por alguns dias, podendo causar grande incômodo, quando a criocirurgia é realizada próximo à pálpebra, dificultando ou mesmo impedindo a visão

- necessidade de encher o *container* sempre que se utiliza a unidade criocirúrgica e, periodicamente, a cada 1 a 3 meses, pois, mesmo sem ser utilizado, o nitrogênio evapora

- dor; em áreas como os dedos, o nitrogênio provoca dor intensa, sendo necessária a anestesia prévia.

## ■ Indicações da criocirurgia

São inúmeras as indicações da criocirurgia (Quadros 90.3 e 90.4), que pode ser empregada isoladamente ou associada a outros métodos, principalmente ao *shaving* e/ou radiofrequência.

Das lesões benignas, destacam-se o angioma tuberoso (Figura 90.35), as melanoses solares, as ceratoses seborreicas, as verrugas, a hiperplasia sebácea e a cromomicose. Nas pré-malignas, a criocirurgia pode ser utilizada com bastante segurança e sucesso na queilite e nas ceratoses actínicas. Dentre as lesões malignas, são boas indicações os carcinomas basocelulares (CBC) bem delimitados e primários, evitando-se a criocirurgia, obviamente, nos CBC recidivantes e no esclerodermiforme ou em outras variantes de limites imprecisos. Deve-se, também, evitar a criocirurgia em CBC localizados na perna, pelo processo lento e incômodo de cicatrização.

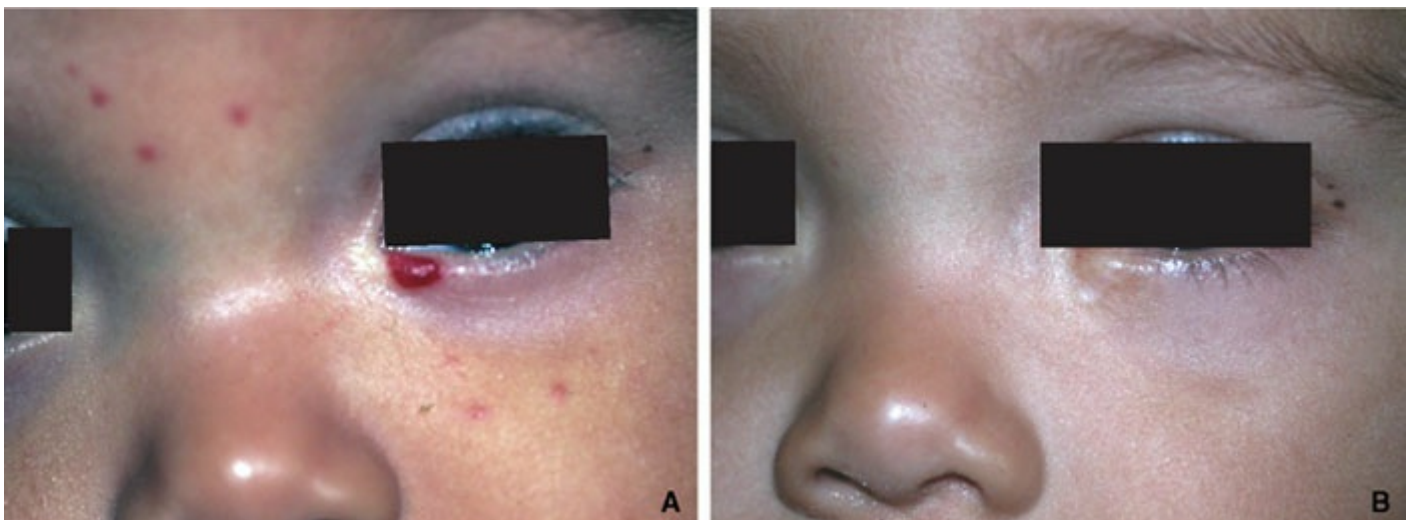


Figura 90.35 Angioma tuberoso. A. Antes. B. Após uma sessão de criocontato – 2 ciclos.

**Quadro 90.3**

## Condições benignas tratáveis com a criocirurgia.

Acantoma de células claras	Lentiginose
Acne queloidiana	Lentigo simples
Acne vulgar, cística	Lentigo solar
Adenoma sebáceo	Linfocitoma <i>cutis</i>
Adenomatose erosiva do mamilo	Linfo-hemangioma
Alopecia <i>areata</i>	Líquen esclerose e atrófico da vulva
Angioma rubi	Lúpus eritematoso
Angioqueratomas de Fordyce	Molusco contagioso
Aniocioqueratoma	Mucocele
Cisto mixoide	Nevo epidérmico
Condiloma acuminado	Nódulo dos ordenhadores
Condrodermatite nodular da hélice	Poroceratose actínica superficial disseminada
Cromomicose	Poroceratose de Mibelli
Dermatofibroma	Poroceratose plantar
Doença de Kyrle	Prurido anal
Elastose perforante disseminada	Prurigo nodular
Fibroxioma atípico	Psoríase
Foliculite queloidiana	Ceratose seborreica
Granuloma anular	Rinofima
Granuloma facial	Rosácea
Granuloma piogênico	Sarcoidose
Hemangioma	Tatuagem
Herpes simples labial	Tricoepitelioma
Hidradenite supurativa	Tríquiase
Hiperplasia sebácea	Veias varicosas
Hipomelanose gutata idiopática	Verruga-periungueal, plana, vulgar, filiforme e plantar
Lagos venosos	Xantelasma
Leishmaniose	Xantoma

**Quadro 90.4**

## Lesões pré-malignas e malignas tratáveis com a criocirurgia.

<b>Pré-malignas</b>	<b>Malignas</b>
Queilite actínica	Carcinoma basocelular
Ceratose actínica	Carcinoma espinocelular
Doença de Bowen	Sarcoma de Kaposi
Eritroplasia de Queyrat	Metástase de melanoma (paliativo)
Ceratoacantoma	Lentigo maligno
Lentigo maligno	
Papulose bowenoide	
Radiodermite	



Atualmente, para planejar o tipo de cirurgia, é bastante útil a classificação dos CBC em *baixo risco* e *alto risco* de recidiva, levando em conta critérios clínicos: dimensão × localização de baixo ou de alto risco de recidiva; se as bordas apresentam boa ou má delimitação; se a neoplasia é primária ou recidivante; se ocorre em pacientes imunocompetentes ou imunodeprimidos; se está em área de radiodermite prévia ou não. Outros critérios relevantes são os achados histológicos: tipo histológico de crescimento mais lento (nodular e superficial) ou mais rápido ou agressivo (como esclerodermiforme, micronodular, infiltrante, metatípico e metaplásico). É óbvio que a classificação em alto risco contraindica, pelo menos, na maioria dos casos, o emprego da criocirurgia. É necessário lembrar que, mesmo pertencente ao grupo de CBC de crescimento mais lento, por se expandir lateralmente, às vezes até 1,0 cm da margem visível clinicamente, o CBC superficial é considerado um CBC de alto índice de recidiva.

Embora outras lesões malignas – como carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi e mesmo o melanoma maligno tipo lentigo maligno – possam ser tratadas com sucesso pela criocirurgia, é prudente que somente seja realizada por profissional com bastante experiência e na impossibilidade ou contraindicação de outros métodos mais seguros. No entanto, é possível obter resultados muito bons ao empregar a criocirurgia no tratamento da doença de Bowen e eritroplasia de Queyrat, ambos carcinomas *in situ*.

## ■ Técnica

Pode-se utilizar a *técnica de spray* quando se deseja um congelamento menos profundo ou não se quer tocar a ponta na lesão. É possível aumentar ou diminuir a intensidade do jato, conforme o tamanho da lesão, trocando-se as ponteiros com orifícios de diâmetros diferentes. Uma variante dessa técnica é o *cone spray*, que se coloca o jato de nitrogênio na lesão, por dentro de um cone de neoprene, no intuito de concentrar e delimitar mais a criolesão.

Na *técnica de contato*, usando-se uma ponteira do tamanho aproximado ao da lesão a ser tratada, e repetindo-se o ciclo por 1 ou 2 vezes, há maior destruição tecidual, mais desejada em casos de lesões malignas, como o carcinoma basocelular. Variante desta é a *técnica da agulha*, na qual se introduz uma agulha por fora e por baixo da lesão, saindo do outro lado, no sentido de congelar a pele mais intensamente de baixo para cima. O nitrogênio é liberado em *spray*, fora da lesão, mas o contato da agulha constantemente congelada leva à criodestrução a partir da base da verruga. Outra variante é aquela em que se aplica o nitrogênio em uma pinça que prende uma lesão pedunculada, como acrocórdon, o que facilita o congelamento da base da lesão, poupando o tecido sem lesão circunvizinho.

Quanto tempo se deve congelar determinada lesão? Quais as melhores indicações da criocirurgia? Estas talvez sejam as perguntas mais feitas nos cursos práticos de criocirurgia.

Em casos de lesões benignas, se houver erro, deve ser para menos; em casos de lesões malignas, para mais. Ao congelar demasiadamente uma lesão benigna, é possível induzir à acromia ou

cicatriz indesejável. Assim, é prudente subcongelar e repetir o procedimento, se necessário, testando-se a sensibilidade da pele do paciente ao frio e, com o tempo, tornar-se mais “agressivo” de acordo com a própria experiência. Em casos de lesões malignas, um subcongelamento pode ser bastante prejudicial, levando à recidiva e dificultando, sobremaneira, a erradicação da neoplasia.

## **Lesões benignas**

Em lesões benignas de modo geral, prefere-se o método de *spray* em um único ciclo, por 10 a 15 segundos, como na melanose solar, ou por 60 segundos, em 2 ciclos no dermatofibroma e no queiloide, lesões mais resistentes. Em casos de angioma, é prudente verificar precisamente a extensão da lesão, se possível com métodos mais sofisticados, como ressonância, quando se localiza na região cefálica. Emprega-se ponteira fechada, que é congelada previamente, para não aderir ao tumor, antes de pressioná-la sobre a lesão, por 60 a 90 segundos, em 2 ciclos, no intuito de colabar os vasos e intensificar o congelamento. Para minimizar a dor, usa-se anestésico tópico ou sedação prévia.

Segundo a experiência de Castro-Ron, o angioma tuberoso deve ser tratado logo nos primeiros dias de vida, pois, embora a maioria regrida espontaneamente, não se sabe quanto ou até quando vai crescer. Se situado próximo a estruturas como olhos e boca, por exemplo, o crescimento exagerado da lesão, antes de iniciar o processo de involução espontânea, pode provocar deformidades muito inestéticas.

Outra lesão benigna que requer congelamento intenso é a cromomicose, sendo possível usar o *cone spray* ou contato, em 2 a 3 ciclos. Se muito extensa, congele a lesão por áreas em várias sessões. É conveniente associar o itraconazol oral até a regressão clínica e laboratorial (Figura 90.36).

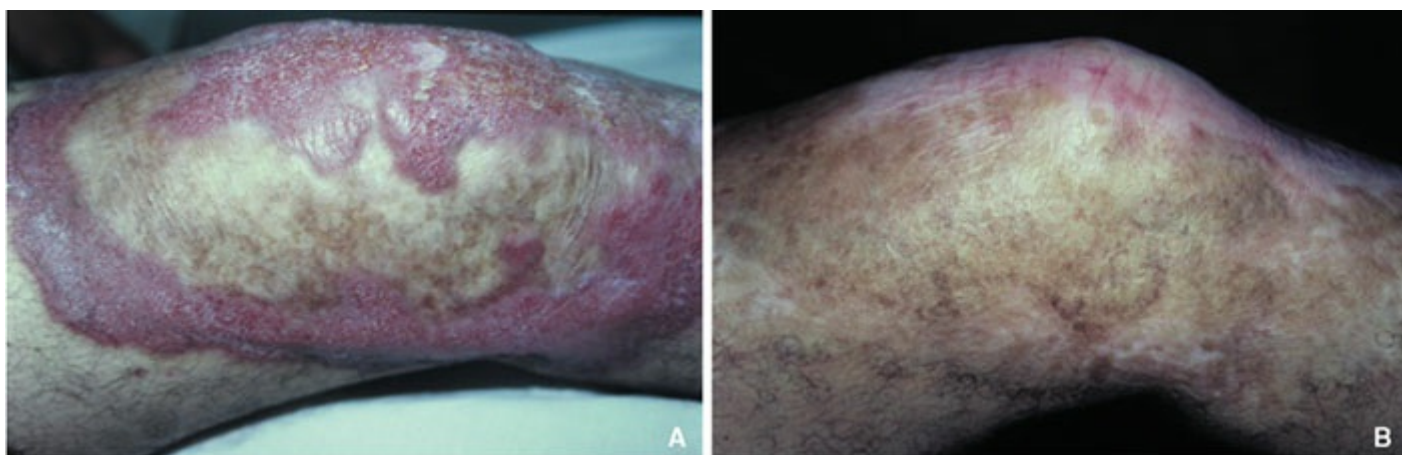


Figura 90.36 Cromomicose. A. Antes. B. Após criocirurgia e itraconazol oral.

## **Lesões malignas**

No caso de lesões malignas, prefere-se a técnica de contato, embora, quando de grande porte, como o CBC superficial, possa ser empregado o *spray*. Se extensa, divide-se a lesão em áreas e trata-se cada área individualmente, imbricando-se os halos de congelamento. Habitualmente,

empregam-se 2 ciclos, de 60 a 120 segundos, estendendo-se o halo até 5 mm e controlando-se o tempo de descongelamento, que não deve ser inferior a 1 min. Quando se utilizam ponteiros fechadas, aplica-se, no primeiro ciclo, a ponteira não congelada, que adere à lesão. Ao tracionar-se levemente a ponteira e a lesão aderida, expande-se a margem lateral. No segundo ciclo, pressiona-se a ponteira sobre o tumor, no intuito de aprofundar a margem inferior (Figura 90.37).



Figura 90.37 Carcinoma basocelular. A. Antes. B. Após criocirurgia. C. Após 5 meses do procedimento.

A curetagem prévia à criocirurgia é muito útil porque delimita melhor a extensão da lesão, reduz a massa tumoral, diminuindo a intensidade da criocirurgia e o tempo de cicatrização. Como desvantagem, pode provocar sangramento, necessitando de hemostasia com os métodos tradicionais. É importante frisar que, na doença de Bowen, as células neoplásicas podem estender-se aos anexos, o que exige um congelamento mais intenso e sempre em 2 ciclos.

## ■ **Complicações**

Discromias (em especial acromia), cicatriz elevada ou atrófica, granuloma telangiectásico, úlcera profunda, recidiva e até aparecimento de mais lesões, como em casos de verrugas.

## ■ **Biossegurança**

Sugere-se sempre a proteção dos equipamentos com compressas cirúrgicas atadas e esparadrapos, a fim de evitar ao máximo o contato com secreções, exsudatos e sangue dos pacientes. Se possível, após cada procedimento, limpe cuidadosamente os materiais com álcool 70%.

O médico deve proteger-se com máscaras e luvas. Não há estudos objetivos que comprovem o verdadeiro potencial contaminante de partículas contidas no gás que entra em contato com o médico e indivíduos do ambiente; mesmo assim, esse cuidado deve ser tomado, considerando o princípio da viabilidade das partículas virais e fúngicas.

## ► **Dermoabrasão**

*Izelda M. Carvalho Costa, Ana Carolina de S. M. Igreja e Mariana Carvalho Costa*

A dermoabrasão, ou dermabrasão, consiste em técnica cirúrgica para remoção da epiderme e

derme superficial e média por meio de um lixamento, sendo empregada para fins terapêuticos e cosméticos. Esta pode ser manual, utilizando-se lixas d'água, ou por meio de aparelhos elétricos constituídos de um motor conectado a um terminal, em que lixas diamantadas ou escovas de aço são adaptadas e utilizadas em alta rotação (12 a 30 mil rotações por minuto).

A dermoabrasão pode incluir toda a face ou somente unidades estéticas; sendo utilizada isoladamente ou associada a outras terapêuticas. Seu emprego é possível em diversas regiões corporais, sendo, no entanto, preferencialmente aplicada a áreas ricas em anexos cutâneos e, portanto, de melhor cicatrização. À epiderme e derme danificadas removidas pelo procedimento, segue-se a formação de novos tecidos habitualmente de aspecto liso e uniforme, com formação de novos feixes colágenos dérmicos e aumento local da produção de fatores de crescimento, que promovem bom resultado cosmético quando se utiliza técnica adequada.

As indicações da dermoabrasão são numerosas e em expansão, com satisfatórios e duradouros resultados ao empregar boa técnica. Suas consagradas indicações são cicatrizes pós-acne e envelhecimento cutâneo (especialmente o fotoenvelhecimento, com melhora significativa das ríttides e alterações pigmentares). Além de seus empregos clássicos, também pode ser utilizada no tratamento de cicatrizes traumáticas, rosácea, rinofima, ceratoses actínicas múltiplas, xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, adenomas sebáceos, angiofibroma, poroceratoses e siringomas, dentre outras. Lesões cutâneas limitadas às camadas superficiais ou mesmo à derme reticular profunda podem ser completamente removidas (Figura 90.38).



Figura 90.38 Dermoabrasão. A. Antes. B. Após 1 ano.

Ao indicar o procedimento, os seguintes tópicos devem ser cautelosamente considerados pelo dermatologista:

os melhores resultados da dermoabrasão são obtidos em regiões ricas em anexos cutâneos.

Dessa maneira, a face é a região preferencial de tratamento, pois esta dispõe de grande quantidade de folículos pilossebáceos e canais excretores de glândulas, de cujos epitélios se inicia a reepitelização

portadores de defeito ectodérmico congênito, antecedentes pessoais de cicatrizes queloidianas ou hipertróficas, radiodermites, pioderma gangrenoso, psicose e verrugas virais da face são contraindicações ao procedimento. Deve-se também evitar o seu uso em cicatrizes profundas como as da varíola

a hiperpigmentação é uma complicação que pode ocorrer, com frequência, nos primeiros 6 meses, tanto maior quanto maior for o fototipo da pele do paciente, no entanto, transitória e com boa resposta aos despigmentantes existentes no mercado

são relativamente comuns *milia* após cicatrização, que desaparecem espontaneamente ou são facilmente removíveis com estilete pontiagudo

o paciente precisa estar consciente das limitações do procedimento e deve receber orientação sobre a técnica, período pós-operatório, dos resultados (oralmente e por escrito), bem como da possibilidade de ser necessário repetir o procedimento para obter melhor resultado (com intervalo mínimo de 6 meses, período necessário ao remodelamento do colágeno), procurando evitar expectativas irreais

pacientes que receberam tratamento com isotretinoína oral devem esperar pelo menos 12 meses após o término da terapêutica com o retinoide oral, para que sejam submetidos a esse procedimento cirúrgico, devido ao maior risco de cicatrizes queloidianas

medicação antiviral como o aciclovir (200 mg 5 vezes/dia) é necessária em todos os pacientes, iniciando-se na véspera e mantendo-se nos 10 dias subsequentes ao procedimento. O uso profilático de antibióticos não é recomendado

para reduzir riscos de sangramento durante o procedimento, os pacientes não devem tomar ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais nas 2 semanas que o antecedem

o uso da tretinoína antes e depois da dermoabrasão facilita e possibilita uma reepitelização mais célere, com minimização dos riscos de cicatrizes indesejáveis, distúrbios da pigmentação e formação de *milia*.

A técnica consiste em:

dermoabrasão, que é um procedimento ambulatorial sob anestesia local infiltrativa ou bloqueio dos nervos da face. Apesar do emprego dos bloqueios regionais, a abrasão do nariz e regiões laterais da face requer infiltração local direta superficial. O uso de anestésico tópico nos 30 a 60 min que antecedem o procedimento é rotineiro

proteção dos olhos, nariz e orelhas do paciente com gaze e óculos

após antissepsia, é necessário demarcar as áreas a serem tratadas com violeta genciana ou azul de metileno

proceda ao lixamento de maneira seletiva, em função da profundidade e distribuição das lesões.

Inicie a abordagem pela periferia das áreas demarcadas. O surgimento de sangramento em orvalho indica alcance da derme papilar

- a velocidade de rotação (quando mecânico), o poder abrasivo da lixa e a pressão exercida pelo executante possibilitam o controle da profundidade da dermoabrasão
- ao final do lixamento, as áreas tratadas devem ser abundantemente lavadas com solução salina a 0,9% para retirada de debris cutâneos e sangue
- hemostasia por compressão. Compressas embebidas em solução salina 0,9% e epinefrina podem ser sobrepostas às áreas manipuladas sangrantes até que ocorra hemostasia adequada
- nos casos de abordagem local, esfoliação química pode ser utilizada nas áreas não submetidas à abrasão para uniformização da tez facial
- o curativo deve ser oclusivo, aplicado em toda a face, com abertura para os olhos, boca e nariz, por período de 24 a 48 h, pois a umidade acelera a reepitelização e reduz a dor
- após a retirada do curativo, devem ser feitas compressas diárias, várias vezes ao dia, com soro fisiológico e aplicação de antibiótico tópico. Deve-se evitar a formação de crostas. Se houver, ainda, exsudação, deve-se ocluir novamente as áreas afetadas
- por volta de 7 a 10 dias, a reepitelização faz-se completa; no entanto, a área pode se encontrar ainda hiperemiada, o que pode persistir pelos próximos 2 ou 3 meses. Em áreas de eritema mais intenso, creme de hidrocortisona está indicado. Edema variável na área tratada é observado nos 3 meses seguintes ao procedimento
- é fundamental o uso de protetor solar nessa fase (sem álcool, fator de proteção alto e não comedogênico); a exposição solar direta deve ser evitada por um mínimo de 3 meses. A hipersensibilidade à exposição solar persiste por 6 meses seguintes ao procedimento
- a boa técnica cirúrgica e cuidados pós-operatórios adequados reduzem o risco de resultados indesejados.

## ▶ Tratamento cirúrgico das cicatrizes de acne

*Joaquim J. T. Mesquita Filho e Ronán Paulo Veizaga*

A acne é uma doença genético-hormonal, autolimitada, de localização pilosebácea, com formação de comedões, pústulas e lesões nodulocísticas, cuja evolução, dependendo da intensidade do processo inflamatório, leva à formação de abscessos, com frequente êxito cicatricial. Todas as áreas do corpo com alta concentração de glândulas pilosebáceas podem ser acometidas, especialmente face, dorso e tórax (Figura 90.39; mais detalhes no Capítulo 58).

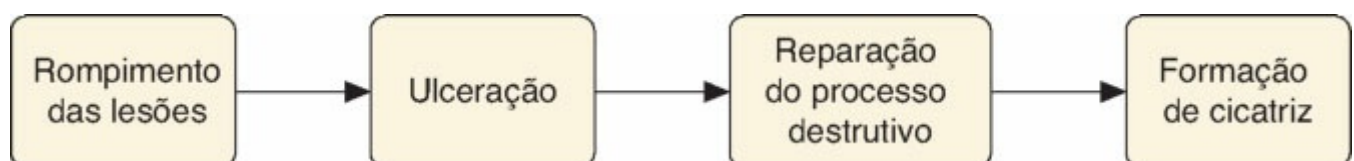


Figura 90.39 Mecanismo de formação da lesão de cicatriz de acne.

Em pacientes com acne, nota-se que a incidência geral de cicatrizes corresponde a mais de 90% na face, tanto em homens como em mulheres, e 40% no tronco. Observa-se que, a partir do 6º mês de acne, ocorre um aumento progressivo das cicatrizes, que se estabiliza a partir de 2 anos de doença ativa.

O paciente com cicatriz de acne constitui um desafio muito maior do que simplesmente o tratamento de uma marca aparente. O contexto psicológico, com todos os estigmas sociais de uma acne grave (que, no momento do início do protocolo de revisão cicatricial, deve estar curada), deixa no indivíduo sequelas muito maiores do que aquelas que podem ser vistas na pele. Geralmente são pessoas já decepcionadas por diversos procedimentos prévios pouco eficazes, levando a certa desconfiança com relação à capacidade real de melhora e insegurança, dificultando a adesão às técnicas propostas. Muitos pacientes não desejam tratamentos agressivos, ou que apresentem tempo de recuperação prolongado, seja por motivos profissionais ou pessoais. O dermatologista deve procurar obter os melhores resultados por meio de procedimentos pouco agressivos em curto espaço de tempo, como, por exemplo, o preenchimento para tratamento das cicatrizes estiráveis, ganhando assim a confiança e a fidelidade do paciente. Cada indivíduo tem um longo caminho a ser percorrido, podendo levar até anos, e é sempre bom lembrá-los de que, em algumas fases do tratamento, pode ocorrer piora relativa das cicatrizes, antes da melhora definitiva, como no caso de cicatrizes em ponte. A avaliação correta dos tipos morfológicos de cicatrizes é o primeiro passo ao sucesso; a segurança e o conhecimento da patologia são o segundo; e o terceiro seria a indicação de técnicas efetivas e corretas. Ao iniciar de tal maneira, a jornada será muito mais fácil, tanto para o paciente quanto para o médico.

## ■ Aspectos psicológicos

A acne é uma das dermatoses que mais causam insegurança, trauma psíquico e baixa autoestima. Quanto mais imaturos os pacientes são, maior é o grau de fantasias com relação aos procedimentos e mais críticos eles serão com os resultados. Assim, quanto mais jovens, maior é a chance de insatisfação, por isso, o médico deve fazer uma avaliação criteriosa de cada caso, em conjunto com os pais. Sempre que o profissional for questionado com relação ao grau de melhora a ser obtido, a projeção terá de ser, inevitavelmente, aquém do resultado que se possa alcançar, evitando assim falsas expectativas. Aliás, é sempre desafiador lidar com essas expectativas, tanto do paciente quanto dos familiares. Deve-se tomar cuidado com adolescentes cujos procedimentos sejam financiados por outros; assim, os pais devem estar presentes no início do tratamento.

## ■ Profissional ideal

Deve ter uma boa formação em cirurgia dermatológica e conhecer todas as técnicas de correção, ter organização e método de trabalho, além de *sempre fotografar*. Nos tempos atuais, a fotografia é condição essencial, devendo ser utilizada para comparação da evolução e melhora durante o tratamento, pois, durante o processo, os pacientes se esquecem de como eram suas cicatrizes e a

documentação fotográfica é inquestionável. É necessário conhecer as expectativas dos pacientes, aceitar suas limitações psicossociais e sempre ser realista com os resultados.

## ▪ Propedêutica das cicatrizes

Deve ser feita a distância e em *close-up* e com ângulos diferentes de luz (Figuras 90.40 e 90.41), para as seguintes finalidades:

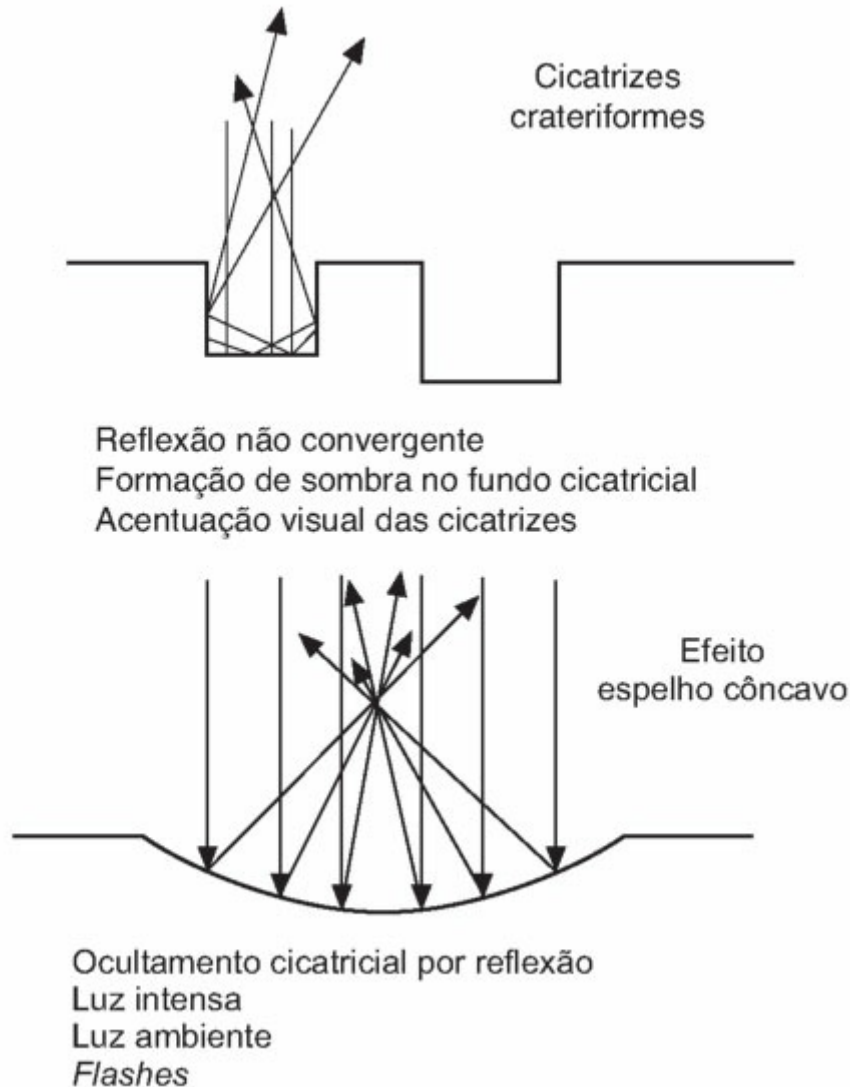


Figura 90.40 Angulação da luz.

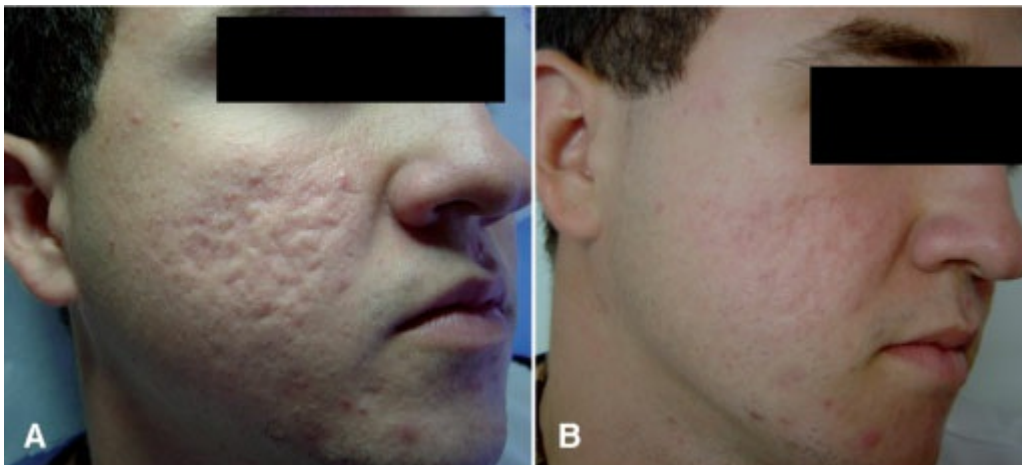


Figura 90.41 Propedêutica das cicatrizes de acne. A. Luz tangencial vindo superiormente, sombreando as



cicatrizes. B. Luz perpendicular com flash, melhorando as cicatrizes.







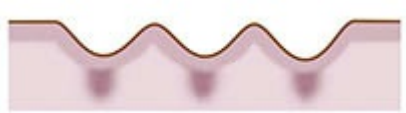
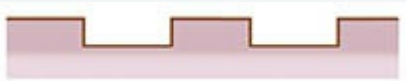

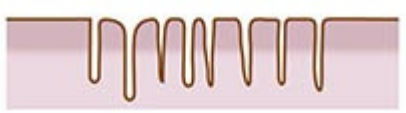
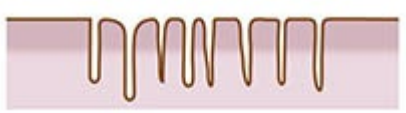
- a distância: verifique as cicatrizes que predominam, que são as piores
- em *close-up*: determine a técnica ideal para cada tipo de cicatriz, podendo-se realizar a planificação do tratamento.

Em seguida, busca-se determinar as cicatrizes predominantes, que podem ser:

- rasas: podem ser submetidas à esfoliação e, posteriormente, sofrer revisão cicatricial
- profundas ou hipertróficas: devem sofrer revisão cicatricial, para depois serem submetidas à esfoliação.

## ▪ Principais tipos de cicatrizes de acne na face

Ver Quadro 90.5.

Quadro 90.5		Classificação das cicatrizes de acne.	
Tipo de cicatriz	Subtipo de cicatriz		
Elevadas	Hipertróficas		
	Queloidianas		
	Papulosas		
	Pontes		
Distróficas			
Deprimidas	Distensíveis	Onduladas	
		Retráteis	
	Não distensíveis	Superficial	
		Média	
		Profunda – túneis	
			

As cicatrizes atróficas ou deprimidas são mais comuns do que as hipertróficas ou queloides (3:1). Em 2001, Jacob *et al.* fizeram uma subclassificação: *ice pick* (60 a 70%), *rolling* (15 a 25%) e *boxcar* (20 a 30%) (Figura 90.42 e Quadro 90.6).

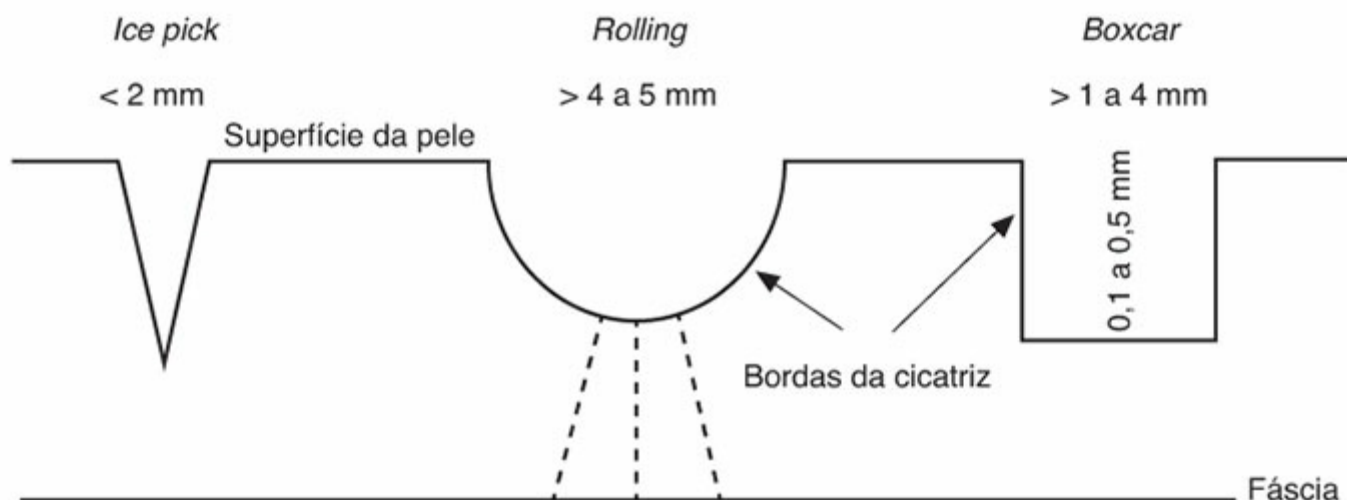


Figura 90.42 Subtipos de cicatrizes de acne.

## Cicatrizes crateriformes

Devem ser classificadas conforme:

- contorno: regular ou irregular
- profundidade: rasas ou profundas
- diâmetro: > 3 mm ou < 3 mm.

As *rasas* (< 3 mm) podem se beneficiar de dermoabrasão ou de algumas sessões de elevação por *punch*. As rasas de contorno irregular podem ser revisadas usando agulhas descartáveis para realizar seu levantamento ou desgaste das bordas com radiofrequência.

As *profundas* (> 3 mm) devem receber enxertos totais da região pré-auricular. Já as < 3 mm devem ser eliminadas com *punch*, seguidas de dermoabrasão imediata, deixando que a cicatrização ocorra por segunda intenção (Figura 90.43).

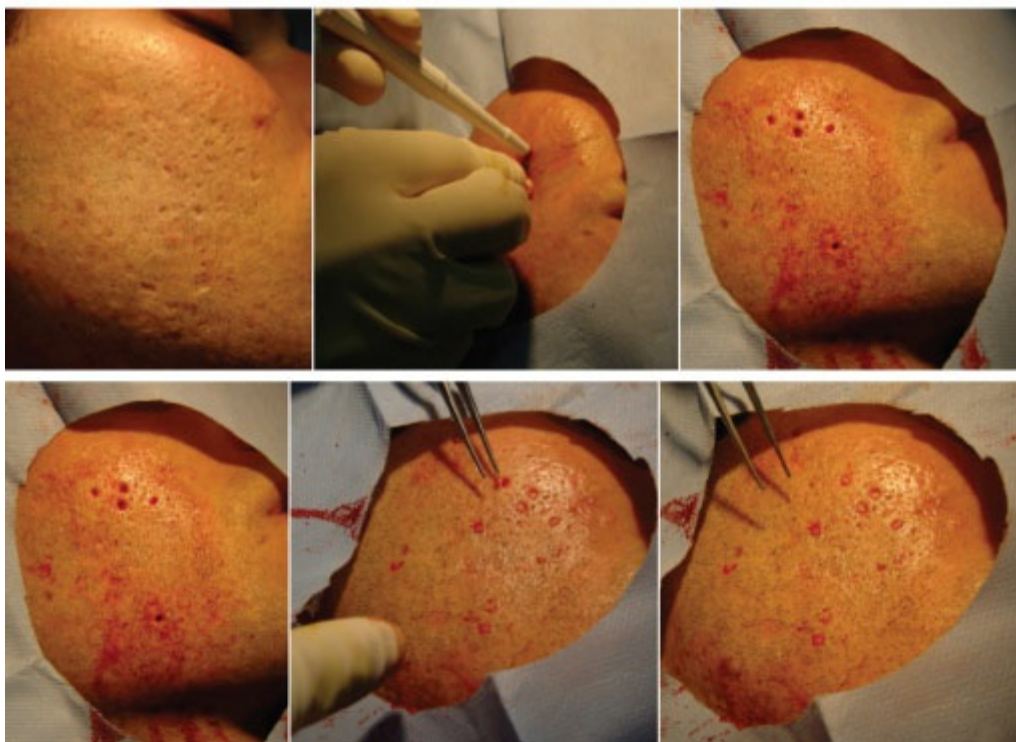


Figura 90.43 Técnica de punch enxerto para correção de cicatrizes crateriformes.

## ***Cicatrizes estiráveis e/ou depressíveis***

São depressões de base mole que melhoram com a distensão (Figura 90.44).



Figura 90.44 Cicatrizes moles e distensíveis à manobra do estiramento.

Podem ser divididas de acordo com seu diâmetro em:

- < 5 mm: podem se beneficiar de várias técnicas (subcisão, preenchimento com ácido hialurônico ou pastilha dérmica), pois todos, em última análise, causam maior ou menor intensidade e maior ou menor durabilidade à formação de fibrose preenchedora
- 10 mm: por seu tamanho, se beneficiam mais da injeção de gordura por lipomodulação.

## ***Cicatrizes papulosas***

Essas elevações distensíveis, semelhantes a lesões anetodérmicas, são frequentes na região mentoniana e tronco. São cicatrizes com tratamento relativamente fácil, sendo o procedimento de escolha a realização de um *shaving* com lâmina (Figura 90.45).



Figura 90.45 Cicatrizes papulosas elevadas em região mentoniana e shaving.

***Cicatriz hipertrófica (inestética)***

Beneficiam-se de *shaving* com radiofrequência. É importante lembrar que, algumas vezes, cicatrizes *em ponte*, que lembram uma cicatriz queloidiana, são na realidade uma redundância de pele, podendo ser revisadas com *shaving* ou exérese com sutura (Figura 90.46).



Figura 90.46 Cicatriz hipertrófica na hemiface direita.

## Queloides

É importante diferenciar queloides da face e do tronco e os queloides em pele tipo V ou VI dos em pele clara, pois a pele clara se beneficia mais da redução cicatricial com nitrogênio líquido, já que a sequela acrômica é menos perceptível. Nas peles mais escuras, o nitrogênio provoca sequelas acrômicas muito evidentes, sendo então preferível a revisão cicatricial com a técnica de *debulking*, seguida de infiltração intralesional de corticoide (triancinolona) e de compressão com placas de silicone e infiltrações sequenciais a cada 30 dias por 6 meses. Outra opção pode ser o uso de bleomicina intralesional (Figura 90.47).



Figura 90.47 Cicatriz queloidiana.

Os tamanhos das lesões são:

- 1 a 2 cm: 10 a 15 mg de triancinolona
- 2 a 6 cm: 15 a 20 mg de triancinolona
- 6 a 12 cm: 20 a 30 mg de triancinolona.

## **Redundância de pele facial**

O processo de envelhecimento facial e/ou a degeneração das fibras elásticas (que ocorre no processo inflamatório acneico), causam redundância de pele que acentuam as cicatrizes, tornando-as mais visíveis na medida em que a flacidez da pele aumenta. Nesses casos, pode ser útil a correção discreta do excesso de pele por meio de um *minilifting* ou mesmo a retração térmica por *laser* ablativo (Figura 90.48).



Figura 90.48 Paciente com cicatrizes de acne e flacidez, submetida a minilifting e dermoabrasão.

## ■ **Protocolo de revisão cicatricial**

É necessário que o médico estabeleça um programa de tratamento, que deve ser discutido em conjunto com o paciente, já que pode significar meses de diversos procedimentos.

O protocolo de revisão cicatricial deve obedecer a uma periodicidade quinzenal ou mensal, alternando-se em cada sessão o lado da face a ser tratado, no caso dos tratamentos cirúrgicos ou mensal, e na face toda, nos casos pouco agressivos como preenchimento e *lasers*. O total de sessões varia de acordo com cada caso, sendo a média de 2 a 6 sessões. O paciente deve preparar a pele com ácido retinoico e hidroquinona, a fórmula de Kligman, por 30 dias previamente ao tratamento. Deve-se tomar cuidado com uso recente da isotretinoína oral, pela atuação desta classe de medicamento na fase de cicatrização. Nesses casos, é recomendável aguardar pelo menos 6 meses para o início do tratamento.

## ■ **Técnicas empregadas no tratamento das cicatrizes de acne**

### **Esfoliação**

Pode ocorrer no início, nos casos de cicatrizes superficiais, durante ou ao final do tratamento. Quanto mais esfoliações são feitas, melhores são os resultados obtidos. Podemos realizar *pellings* de derme média ou profunda, pois são nestas camadas que se encontram as cicatrizes. *Pellings*

superficiais são pouco efetivos e geralmente apenas melhoram a textura da pele e não as cicatrizes. A esfoliação é mais eficaz quando é feita com lixa ou escova de aço (dermoabrasão). Em geral, os pacientes ficam muito satisfeitos com este tratamento, já que a dermoabrasão provoca um efeito “fantasia” por regularizar as bordas cicatriciais, que passam a agir como um espelho côncavo, concentrando os feixes de luz que incidem sobre as cicatrizes, de modo que elas se tornem pouco aparentes em condições de iluminação intensa, fazendo com que o paciente, ao se examinar em espelhos muito iluminados ou em fotos com *flash*, note uma diminuição importante das cicatrizes. Atualmente, com a evolução dos *lasers* ablativos, fracionados ou não, muitos pacientes preferem ser submetidos a esses procedimentos seriados, em virtude do menor tempo de recuperação em comparação ao pós-operatório demorado e complicado da dermoabrasão

## Peelings

Os *peelings* são usados para induzir um estímulo limitado à epiderme e derme. São úteis para o tratamento de lesões residuais pigmentadas de acne, melhoram a aparência das cicatrizes *boxcar* e as lesões ativas de acne e podem ser utilizados em peles escuras.

A escolha do tipo de *peeling* depende da espécie de cicatriz, da característica e da espessura da pele. O tratamento recomendado é de 4 a 7 sessões com intervalos de 30 a 40 dias.

Dentre os *peelings* mais utilizados no tratamento das cicatrizes de acne estão: ácido salicílico 25 a 30%; ácido glicólico 70%; ácido pirúvico 40%, 50% ou 60%; ácido tricloroacético 20 a 30% e a combinação de ácido salicílico ou *peeling* de Jessner com ácido tricloroacético.

O ácido salicílico 25 a 30%, seguido de ácido tricloroacético 30%, é mais efetivo para pacientes com acne comedogênica e cicatrizes profundas; produz um efeito de homogeneidade na pele.

A solução de Jessner seguida de ácido tricloroacético 25 a 30% é indicada em pacientes com acne ativa e cicatrizes em *boxcar*. A mesma indicação tem a combinação de ácido salicílico e ácido tricloroacético.

O ácido salicílico 25%, seguido de ácido tricloroacético 25%, está indicado em pacientes com acne ativa, cicatrizes *boxcar* e hiperpigmentação pós-acne; é menos agressivo, com um período de recuperação curto.

Ácido glicólico 70% está especialmente indicado nas hiperpigmentações maculares pós-inflamatórias em pacientes sem acne ativa. É necessário cuidado com a possibilidade de cicatriz atrófica residual, pela não penetração homogênea do ácido.

As contraindicações ao procedimento incluem: doenças do tecido conjuntivo, dermatoses ativas na área a ser tratada, histórico de tratamento com retinoide sistêmico nos 6 meses anteriores, uso de anticoagulante oral e gravidez (mais detalhes no Capítulo 92).

## Técnicas de revisão

Existem diversas técnicas descritas e elas são respectivas a determinados tipos morfológicos: subcisão, incisão com agulha, enxerto dérmico, enxerto total, enxerto total abrasado, excisão e sutura, elevação com *punch*, *shaving*, cicatrização por segunda intenção, *debulking* (ou emagrecimento cicatricial), W-plastia, preenchimento heterólogo, preenchimento autólogo, abrasão intraoperatória e lipomodulação. Essas técnicas serão discutidas adiante (Quadro 90.7).

**Quadro 90.7**

Características das cicatrizes × técnicas de revisão.

Crateras ensombreadas rasas (a maioria)	Dermoabrasão, elevação com <i>punch</i> e Dermaroller®
Rasas de contorno irregular	Desgaste das bordas com radiofrequência Elevação por incisão com agulha
Rasas ou profundas, > 3 mm	Enxerto total (região pré-auricular)
Rasas ou profundas, < 3 mm	Exérese com <i>punch</i>
Estiráveis e depressíveis, < 5 mm	Subcisão, técnicas de preenchimento e Dermaroller®, <i>laser</i> de CO <sub>2</sub>
Estiráveis e depressíveis, > 10 mm	Injeção de gordura por lipomodulação e derme autóloga
Profundas e puntiformes ( <i>ice pick</i> )	Exérese por <i>punch</i> , TCA CROSS 90% e <i>laser</i> de CO <sub>2</sub> localizado (técnica de CROLL)
Hipertróficas/papulosas	<i>Shaving</i> + radiofrequência e excisão e sutura
Queloides em pele clara	Nitrogênio Líquido
Queloides em pele mais escura	<i>Debulking</i> + injeção intralesional Excisão e sutura + betaterapia

TCA = ácido tricloroacético; CROSS = chemical reconstruction of skin scars; CROLL = cirurgia de reconstrução com laser localizado.

## ■ Dermoabrasão

Pode ser utilizada como primeira opção de tratamento em caso de predomínio de cicatrizes superficiais ou ao se optar por técnica de exérese por *punch* ou, mais frequentemente, como finalização do tratamento (Figura 90.49).





Figura 90.49 Dermoabrasão. A. Pré; B. Peri; e C. Pós-operatório.

As 2 principais indicações de dermoabrasão são cicatrizes e fotoenvelhecimento. Alguns procedimentos se mostram de alto valor para aumentar o aproveitamento da dermoabrasão, como uso prévio de ácido retinoico 0,05% com hidroquinona 4% (fórmula de Kligman), que encurta o

tempo de cicatrização e evita a formação de *milium*. Outro procedimento de valor é a revisão cicatricial com técnicas de superficialização antes de realizar a dermoabrasão.

Algumas complicações incluem: *milium*, cicatriz hipertrófica, hiperpigmentação, infecção e eritema persistente.

## ■ Preenchimento

O preenchimento é técnica simples e efetiva; os pacientes percebem rapidamente o resultado e o tempo de recuperação é praticamente nulo. Por esses motivos, geralmente iniciamos o tratamento com este procedimento, obviamente, somente nas cicatrizes estiráveis. Existem diversos tipos de preenchedores, embora o ácido hialurônico seja o mais seguro e fácil de trabalhar, sendo sua única desvantagem o fato de ser temporário. Dentre os definitivos, o dimetilsiloxane (DMS) de grau médico também foi muito utilizado, com a técnica de microgotas em derme profunda, com excelentes resultados; no entanto, o DMS tem algumas restrições de uso, sendo liberado apenas para uso oftalmológico em descolamentos de retina. Quando colocado erroneamente superficialmente, pode causar eritema e nódulos no local. O polimetilmetacrilato (PMMA), outro preenchedor definitivo, pelo fato de produzir granulomas, somente pode ser utilizado no subcutâneo. Caso seja, por engano, introduzido próximo à derme, pode causar nódulos eritematosos, não sendo, portanto, uma boa opção para preenchimento de cicatrizes de acne. O mais importante da técnica é saber o nível correto de colocação do preenchedor, pois a profundidade pode variar de acordo com o tipo de cicatriz (Figura 90.50).

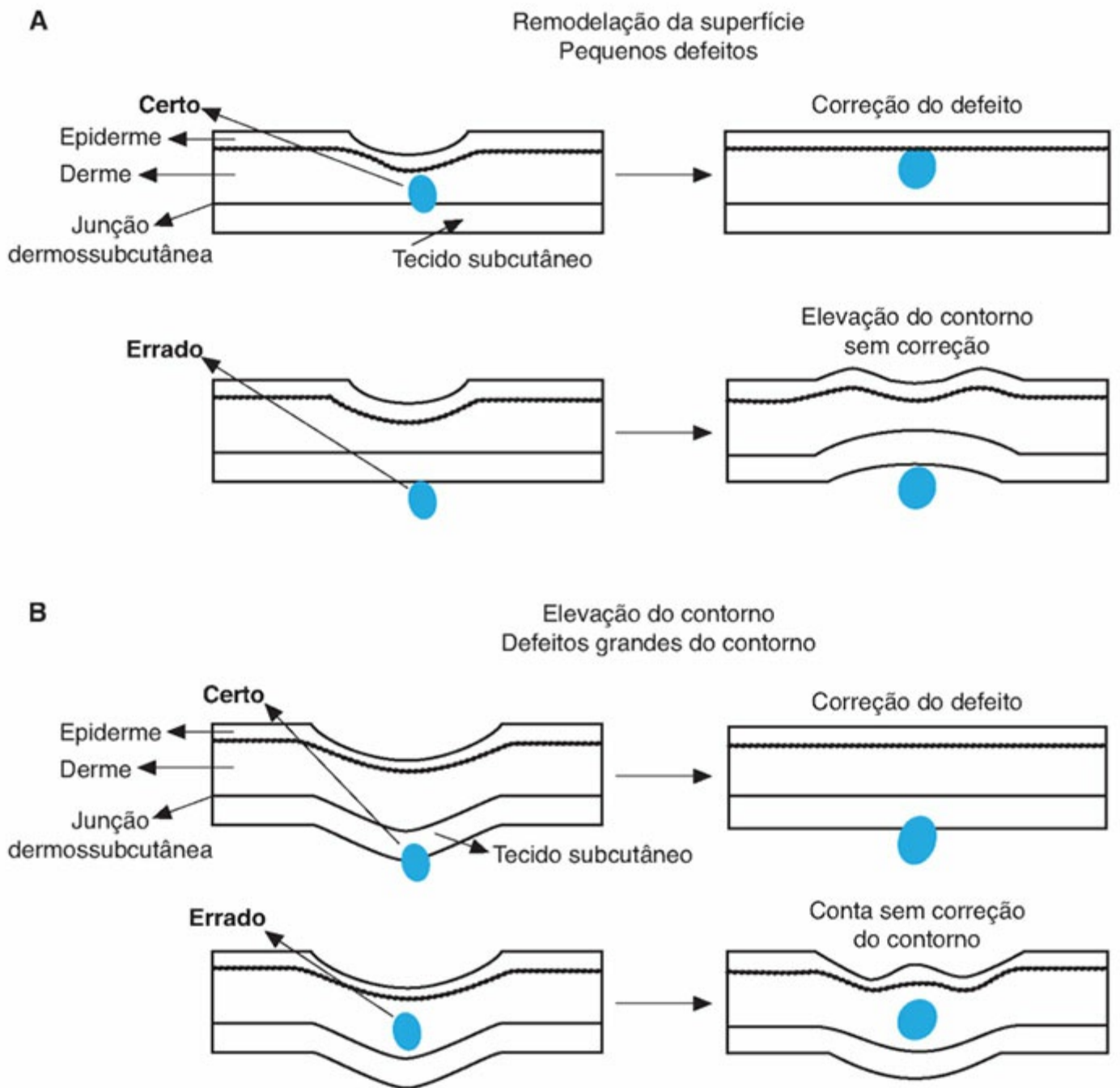


Figura 90.50 A. Preenchimento em defeito pequeno e superficial. B. Preenchimento em defeito grande e profundo.

Os preenchimentos podem trazer benefícios se repetidos por mais de 4 vezes no mesmo local (Figura 90.51), assim como as subcisões. O enxerto dérmico subcutâneo (pastilha dérmica) tem resultado mais duradouro, sendo, no entanto, mais trabalhoso e com indicações mais restritas.



Figura 90.51 Preenchimento com 5 sessões de ácido hialurônico. A. Antes. B. Depois.

Outra técnica é a *lipomodulação*, na qual retira-se gordura do próprio paciente e injeta-se no local desejado, corrigindo cicatrizes e rugas

## ▪ Subcisão

É uma técnica utilizada para corrigir cicatrizes deprimidas e rugas. O objetivo desta técnica é desfazer as traves fibrosas que produzem retração tecidual e/ou preencher o local com o próprio coágulo. O procedimento tenta elevar a base do defeito até o nível da superfície da pele. Anestesia-se a área a ser tratada com xilocaína a 2% com epinefrina e, em seguida, introduz-se a agulha ou lâmina e as traves fibrosas são destruídas com movimento em leque (Figura 90.52). Quando se trata de depressões com bordas suaves, a subcisão é realizada na camada média da derme. Para corrigir cicatrizes mais profundas, faz-se na parte mais profunda da derme. Quando se trata de linhas de expressão facial, a subcisão é subdérmica.

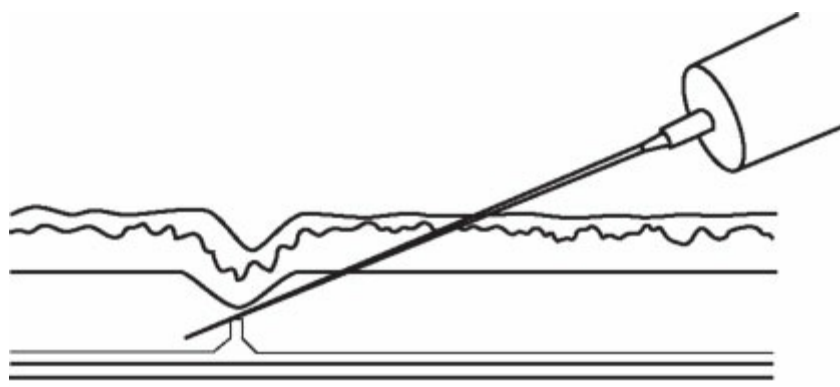


Figura 90.52 Subcisão em cicatriz.

Os riscos da subcisão são: sangramento excessivo, infecção local, secção ou lesão de nervos e fibroplasia excessiva com posterior formação de nódulo.

### ▪ Excisão e sutura

Deve-se evitar a remoção e a sutura de cicatrizes crateriformes maiores que 2 mm, pois, embora isso possa parecer lógico, as cicatrizes resultantes costumam apresentar pequenas “orelhas”, que não são esteticamente aceitáveis. Excisão deve ser feita no caso de cicatrizes grandes, largas e ou hipertróficas, em que se pode utilizar a W-plastia, zeta-plastia, linhas geométricas etc. (Figura 90.53).

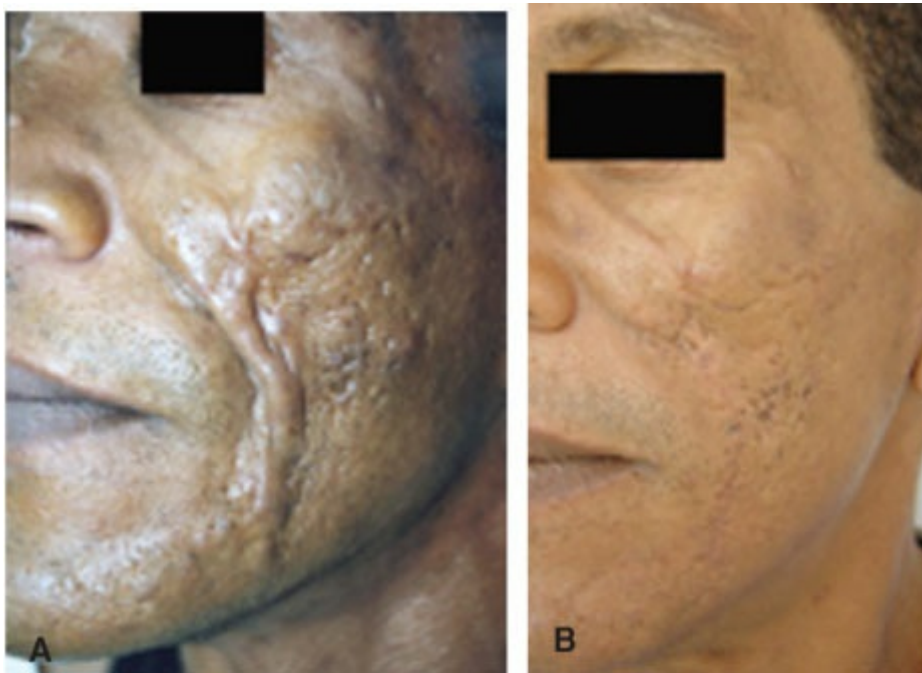


Figura 90.53 Excisão e sutura de cicatriz em “Y”. A. Antes. B. Depois.

### ▪ Excisão por punch

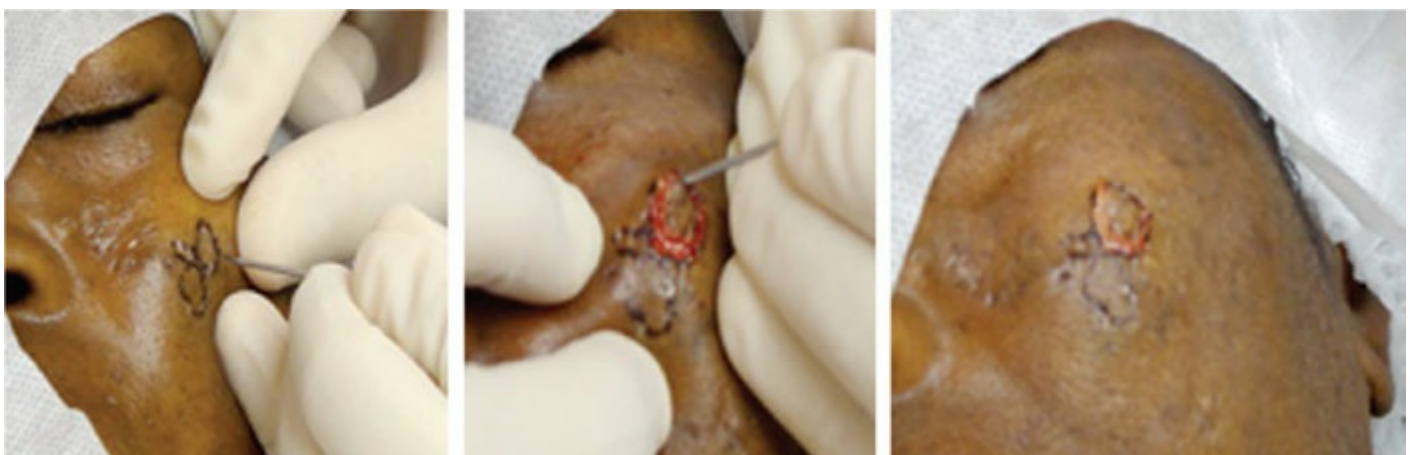
Técnica que utiliza *punchs* de diversos tamanhos (1 a 5 mm) e tem como finalidade realizar elevação das cicatrizes acima de 3 mm de diâmetro, ou *punch* excisão e cicatrização por segunda intenção, naquelas menores que 3 mm (Figura 90.54).



Figura 90.54 Punch elevação, punch excisão e elevação com agulha. A. Antes. B. Depois.

### ▪ Incisão com agulha

Em cicatrizes irregulares em que os *punchs* não se adaptam, usamos agulhas para que seja possível “recortar” as cicatrizes e assim conseguir uma elevação semelhante ao uso do *punch* (Figura 90.55).



## ▪ Técnica de CROSS (chemical reconstruction of skin scars) com TCA 90%

De acordo com um artigo de origem coreana, publicado no *Dermatologic Surgery*, o uso de TCA 90% parece ser promissor na superficialização das cicatrizes crateriformes profundas e *ice picks*, quando aplicado intralesionalmente por aproximadamente 4 a 6 vezes (1 vez a cada 30 dias).

O TCA é aplicado na base da cicatriz profunda (*ice picks*) até que a lesão tratada adquira uma cor branca *frosting* (precipitação das proteínas) (Figura 90.56). O procedimento é bem tolerado, com um mínimo de desconforto e realização em 5 a 15 min. A maioria dos tipos de pele pode ser tratada com TCA CROSS, inclusive fototipos altos.



Figura 90.56 Técnica de CROSS peeling para cicatrizes ice picks. A. Antes. B. Durante o procedimento. Observe a formação do frosting. C. Após o procedimento.

### ▪ Vaporização com radiofrequência

Pode ser utilizado na secção de cicatrizes em pontes ou no desgaste das bordas de cicatrizes



crateriformes superficiais ou de enxertos. Sempre devemos utilizar na modalidade *cut* (no caso do aparelho nacional), pois o dano termal nos tecidos circunvizinhos será bem menor. Além disso, podemos utilizar para retirar a epiderme adjacente, quando realizamos a técnica de *punch*-retirada (Figura 90.57 e Capítulo 75).



Figura 90.57 Cicatriz em ponte sendo vaporizada por radiofrequência.

## ▪ Enxerto de derme autóloga

Opção recente de preenchimento definitivo com uso de tecido autólogo por meio da retirada da derme com coletor dérmico de Serpa, método simples, rápido, de baixo custo e com possibilidade de se obter grande quantidade de material preenchedor. Pode ser associado a descolamento subcutâneo prévio da cicatriz com fio de aço, facilitando a introdução do enxerto dérmico no local (Figura 90.58).

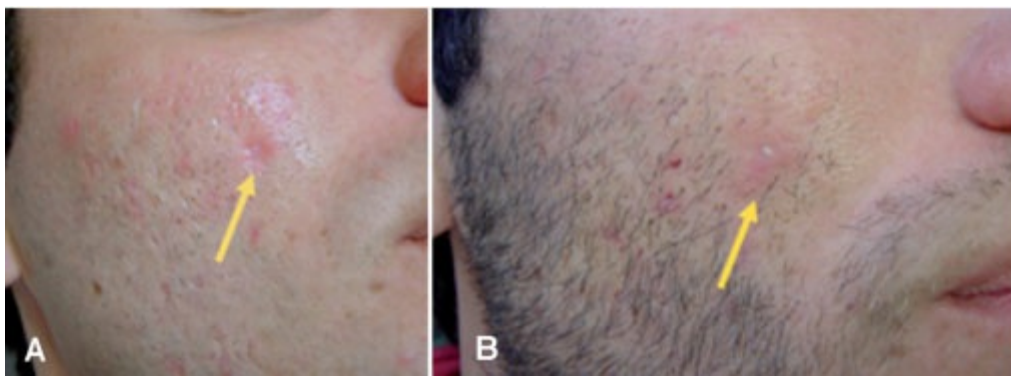


Figura 90.58 A. Antes B. Depois de preenchimento com derme autóloga.

## ▪ Microagulhamento

O Dermaroller® (ou Dr. Roller®) utiliza a tecnologia de microagulhas de 0,07 mm de espessura e 0,25 mm a 2,5 mm de comprimento, com a intenção de provocar microcanais na pele para a produção de colágeno e neovascularização, sendo também usado para facilitar a introdução de fármacos na derme (*drug delivery*).

Após anestesia tópica, inicia-se a rolagem das microagulhas sobre a pele, repassando de 15 a 20 vezes na área selecionada, até produzir o orvalho sanguíneo (*pin-point*) (Figura 90.59).

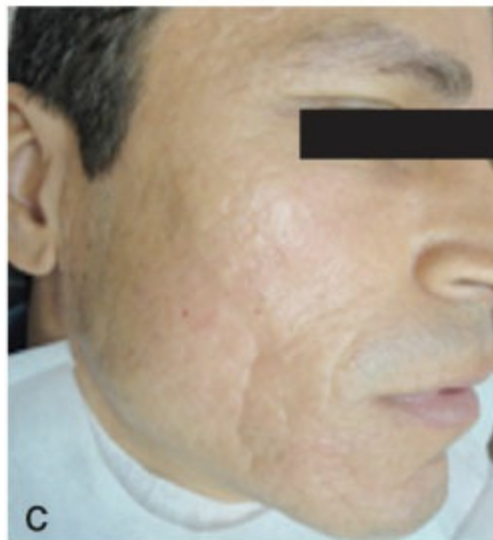


Figura 90.59 Microagulhamento. A. Antes. B. Durante. C. Depois de 2 sessões.

Alguns pontos importantes a serem considerados:

- moderado eritema é visto de 24 a 48 h depois do procedimento
- edema e hematomas podem ser vistos por até 2 a 4 dias após tratamento
- descamação e crostas podem ser vistas de 3 a 5 dias após o procedimento
- a maquiagem poderá ser utilizada de 48 a 72 h após procedimento

resultados a partir de 2 a 4 sessões, sendo indicadas, em geral, de 3 a 6 sessões com intervalo de 8 a 10 semanas.

## ▪ Radiofrequência ablativa fracionada

Trata-se de uma técnica recentemente utilizada, que vem sendo uma ótima opção ao *laser*, em virtude do baixo valor da aparelhagem em comparação aos caros, espaçosos e frágeis aparelhos de *laser*. A radiofrequência utiliza uma corrente de alta frequência de 4 MHz, distribuída por uma ponteira fracionada de tungstênio, tendo como alvo a água intracelular, assim como os *lasers* de CO<sub>2</sub> e Erbium:YAG.

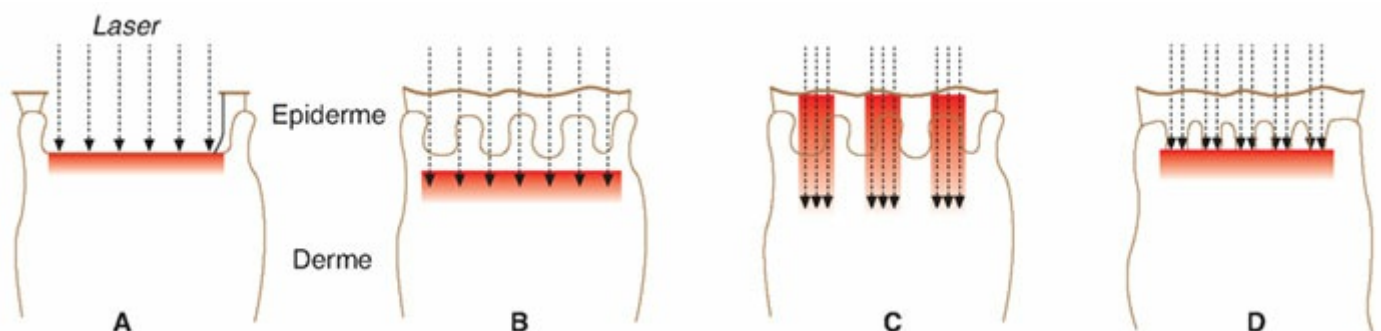
O aparelho dispõe de tecnologia para: alternância das colunas de eletrodos, variação da duração do disparo e intervalo entre os pulsos. Os resultados imediatos e tardios são equivalentes aos *lasers* ablativos fracionados (Figura 90.60 e Capítulo 75).



Figura 90.60 A. Antes. B. Depois de 2 sessões de radiofrequência ablativa fracionada.

## ▪ Lasers ablativos e não ablativos

O *resurfacing* ou remodelamento da superfície da pele envolve a remoção da epiderme e derme superficial sem estender para os anexos cutâneos (glândulas sebáceas, folículos pilosos e ductos sudoríparos), promovendo regeneração da pele e produção de colágeno (Figura 90.61). O uso de novas tecnologias ganhou espaço nos últimos anos na correção das cicatrizes.

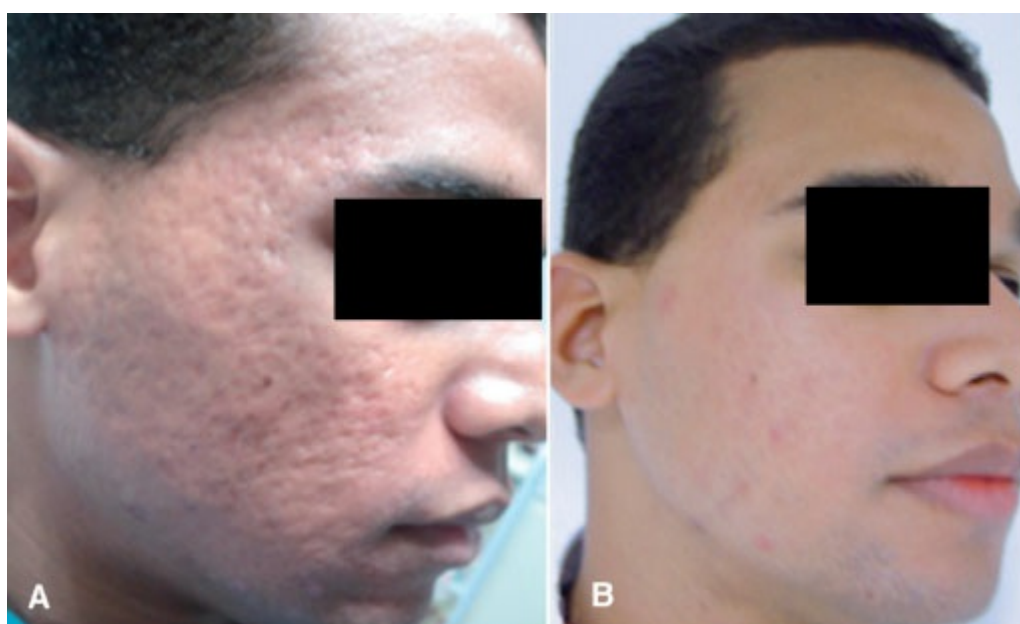


**Figura 90.61** Comparação conceitual dos diferentes métodos. A. Ablativo: desgaste da pele, a epiderme é removida em camadas com danos térmicos na derme. A reepitelização ocorre pelos queratinócitos residuais nos anexos. Recuperação em 14 dias. B. Não ablativo: remodelação dérmica, efeito térmico na derme sem que a epiderme seja afetada. C. Fracionado não ablativo como o Fraxel®: efeito térmico de desnaturação dentro de pequenas colunas. Tempo de recuperação de 1 a 3 dias. D. Laser de CO<sub>2</sub> fracionado: zonas de ablação microscópicas. Remove a pele afetada, preservando uma ilha de pele entre as áreas tratadas. O tempo de recuperação é em torno de 5 dias.

O *laser* ablativo de CO<sub>2</sub> sempre foi considerado pela maioria dos autores o padrão-ouro para correção de cicatrizes tipo *ice pick* ou deprimidas. No entanto, sua utilização foi descontinuada devido às complicações inerentes ao método e ao longo tempo de recuperação.

Com a introdução do conceito de fototermólise seletiva, descrito por Manstein *et al.* em 2004, e o uso de *laser* ablativo fracionado, *laser* de CO<sub>2</sub> e Erbium:YAG, retornaram ao mercado com resultados favoráveis. Dentre os mencionados, estão: *laser* CO<sub>2</sub> 10.600 nm, Erbium:YAG 2.940 nm, Erbium:YAG fracionado 2.940 nm (Pixel) e Erbium 1.590 nm (Fraxel®).

O *laser* de CO<sub>2</sub> costuma ser usado em fluências de 250 a 350 mJ para conseguir a ablação da epiderme em uma única passagem. O Erbium:YAG de pulso curto é operado em 5 a 15 J/cm<sup>2</sup> e, muitas vezes, são necessárias várias passadas para resultar em uma profundidade de penetração semelhante ao CO<sub>2</sub>. Por causa da sua profundidade e da natureza fibrótica, a maioria das cicatrizes atróficas exigirá, no mínimo, 2 passadas de *laser*, independentemente do sistema de *laser* para o tratamento escolhido. O Erbium:YAG tem maior afinidade pela água e é mais preciso na ablação das bordas da cicatriz. O *laser* de CO<sub>2</sub> produz maior necrose térmica, que promove maior contração da cicatriz e remodelamento do colágeno (Figura 90.62).



**Figura 90.62** A. Antes. B. Depois de 5 sessões de preenchimento e 7 de *laser* Erbium:YAG.

O uso de antibióticos tópicos pós-*laser* deve ser evitado devido ao potencial de desenvolvimento de dermatite de contato. Aplicação de pomadas, curativos semioclusivos e/ou

máscaras de refrigeração promove a cura e reduz o edema.

O efeito colateral posterior ao *laser* CO<sub>2</sub> fracionado mais relatado na literatura é hiperpigmentação pós-inflamatória, mais frequente nos fototipos mais altos e com parâmetros mais agressivos. Pode ser evitada pela utilização de fórmula tríplice de Kligman na preparação da pele e ainda pela utilização de parâmetros mais agressivos apenas focalmente nas cicatrizes (Capítulo 75).

## ▪ Técnica de CROLL

Uma nova técnica desenvolvida por Metelmann *et al.* consiste na aplicação de *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado exclusivamente sobre as cicatrizes de acne, nome em analogia à técnica de CROSS. O *spot* do aparelho deve ser o mais semelhante possível ao formato da cicatriz.

## ▪ Obtenção do melhor resultado

O grande segredo para a obtenção do melhor resultado possível, sem dúvida, é a associação de técnicas para otimizar e obter aquilo que o nosso paciente almeja. A maioria dos pacientes apresenta vários tipos simultâneos de cicatriz; portanto, não existe um único tratamento “milagroso”, apesar de muitos alardearem que o *laser* seria o melhor. Quem realmente trata pacientes com cicatrizes deve conhecer todos os procedimentos e técnicas existentes, pois, muitas vezes, quando fazemos uma programação de tratamento, durante as sessões, a morfologia da cicatriz pode mudar para algo totalmente diferente do esperado, como é o caso do alargamento das cicatrizes *ice pick* durante o uso da técnica de CROSS (Figura 90.63).

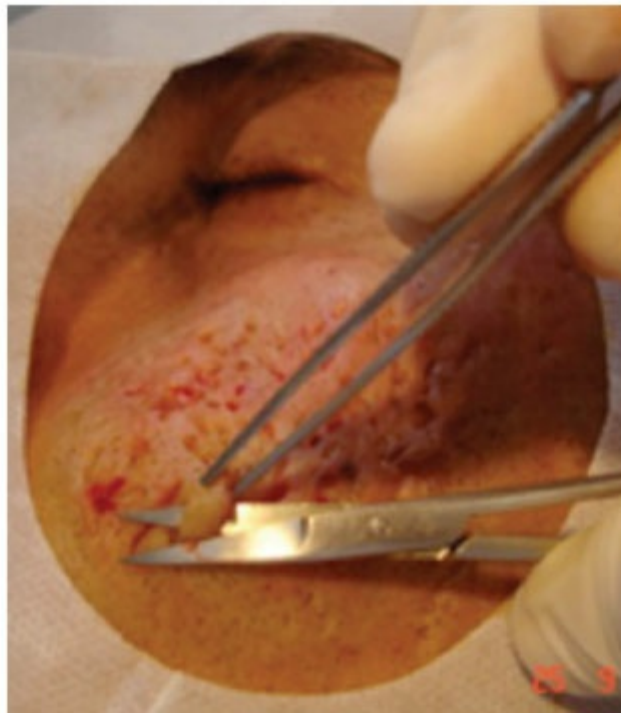
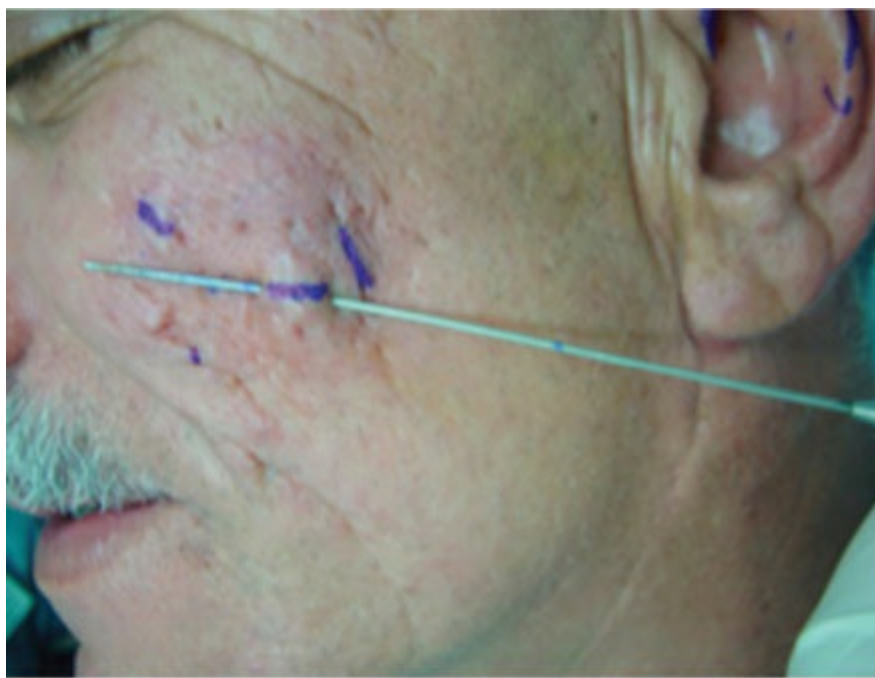


Figura 90.63 Exérese das cicatrizes em ponte e cicatrização por segunda intenção.

## ► **Cirurgia micrográfica de Mohs**

*Francisco Burnier C. Pereira*

Trata-se de uma técnica aplicada no tratamento do câncer cutâneo, que visa à retirada completa do tumor por meio de controle histográfico, preservando ao máximo a pele normal contígua ao tumor. Descrita inicialmente por Frederick Mohs, recebeu o nome de quimiocirurgia devido à utilização de pasta de cloreto de zinco a 20% para fixação do tecido. Ainda nos anos 1950, a técnica foi modificada, utilizando-se o criostato para fixação do material e o uso da anestesia local, possibilitando que o procedimento fosse realizado de modo ambulatorial. Em 1970, Tromovich e Stegmen apresentaram 75 casos na reunião do American College of Chemosurgery, demonstrando a superioridade da técnica com relação à taxa de cura (Figura 90.64).

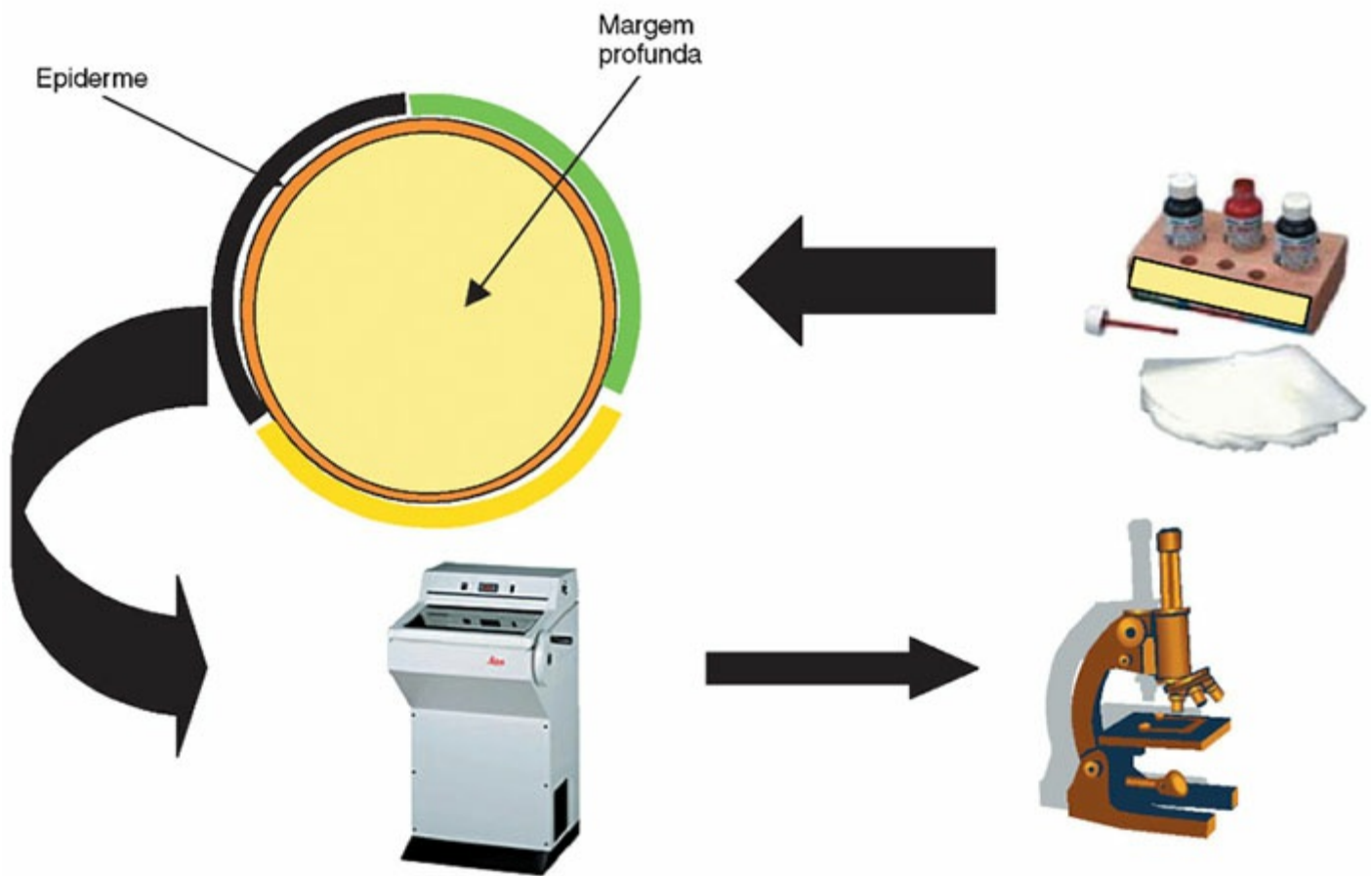


Figura 90.64 Cirurgia micrográfica de Mohs.

A partir de então, a técnica passou a ser denominada cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), em justa homenagem ao seu idealizador. Seu índice de cura fica próximo a 99,5%, para tumores primários, e em torno de 95%, para tumores recorrentes, ou seja, superior a qualquer outro método cirúrgico. Tecnicamente, é muito trabalhosa e dispendiosa; contudo, vários estudos demonstram que, quando bem indicada, a CMM tem relação custo/benefício superior à dos demais métodos. São muitas as indicações, algumas das principais sendo: tumores cutâneos recidivantes; carcinoma basocelular localizado em áreas de risco para recorrência, em especial as zonas de clivagem (altamente recidivante, pois penetra pelos planos de fusão, por exemplo, sulco nasogeniano, sulco pós-auricular); áreas nas quais não se possa sacrificar muito tecido (região periorbitária, canto interno do olho, região retroauricular, asa de nariz, lábios etc.); CBC esclerodermiforme, por ser muito mais infiltrativo que os demais tipos; CBC metatípico; carcinoma espinocelular, sobretudo quando localizado na cabeça; carcinoma de glândulas sebáceas e carcinoma microcístico anexial, devido à agressividade, são outras indicações e, por fim, tumores de grandes dimensões (Quadro 90.8).

Quadro 90.8	Indicações da cirurgia micrográfica.
<b>CBC e CEC</b>	
Recorrentes	
> 2 cm	
Margens pouco definidas	



Áreas de risco para recorrência

### Situações especiais

Síndrome de Gorlin

Imunossupressão

Carcinoma verrucoso

Paget extramamário

Eritroplasia de Queyrat

Doença de Bowen

Queratoacantoma

Dermatofibrossarcoma *protuberans*

Fibroxioma atípico

Carcinoma de glândulas sebáceas

Carcinoma microcístico anexial

Liomiossarcoma tumor de células de Merkel

### Histopatologia agressiva

CBC – esclerodermiforme, transformação escamosa, infiltrativo, perineural

CEC – infiltrativo, indiferenciado, perineural

### Estruturas críticas

Dedos, genitália, olhos

## ■ Técnica

O primeiro passo é a marcação da margem cirúrgica, que pode variar de acordo com a natureza das células tumorais, sendo, com maior frequência, de 2 mm para os carcinomas basocelulares, 5 mm para os carcinomas espinocelulares e 1 cm para o dermatofibrossarcoma *protuberans*. Após anestesia local, a margem interna da marcação é usada para a retirada do tumor. Cria-se, então, um defeito circundado pela sua linha de marcação. A margem externa da linha é usada, então, para o próximo passo. Com a lâmina do bisturi inclinada em 45°, retira-se um anel de 1 a 2 mm de pele aparentemente sadia, contendo em seu interior tecido de profundidade (derme, gordura, músculo). Conforme o tamanho do tumor, isso pode ser feito em um ou vários blocos. Na retirada desse material, é muito importante colocá-lo sobre uma bandeja na sua orientação original, marcando os polos superior, inferior, lateral e medial. O tecido é, então, levado ao laboratório, quando se deve desenhar um diagrama ou mapa. Fotos impressas ou digitalizadas também podem ser utilizadas. As margens da peça são pintadas em diferentes cores, para que os polos do espécime possam ser identificados ao microscópio. O tecido é aplainado e virado ao contrário, para ser submetido à congelação em temperatura de aproximadamente 25°C negativos. Como a peça é colocada no criostato de cabeça para baixo, os cortes são realizados da profundidade para a superfície, em intervalos de 5 a 7 micra. Assim, os primeiros cortes representam a margem profunda e os últimos, a margem periférica. A grande diferença entre a cirurgia micrográfica e a congelação

convencional reside no fato de os cortes da CMM serem orientados na horizontal, e não verticalmente. São os cortes horizontais que possibilitam um controle de 100% das margens. O exame por congelação com cortes verticais, que é rotineiramente usado como complemento a cirurgias de várias especialidades, inclusive dermatologia, não deve ser confundido com a CMM. Para que sejam examinadas ao microscópio, as lâminas prontas devem ser coradas por hematoxilina-eosina (H-E) ou azul de toluidina. A H-E tem como vantagem tornar as lâminas definitivas. Se, no exame, for ainda encontrado tecido tumoral, a coloração tornará possível a identificação do segmento e, então, nova excisão deverá ser feita somente no local, e assim sucessivamente, até que se encontre tecido livre de tumor. Em caso de inflamação intensa peritumoral que dificulte o reconhecimento das células malignas, ou de tumores como o dermatofibrossarcoma *protuberans*, anticorpos monoclonais podem ser usados, elevando a eficácia do método para praticamente 100%.

Mais recentemente, a microscopia confocal tem sido testada como adjuvante ou em substituição à congelação na cirurgia micrográfica, o que talvez possa representar um futuro avanço na técnica.

A seguir, estão 2 exemplos cirúrgicos que representam os princípios básicos do procedimento, ou seja, controle de 100% das margens e maior preservação tecidual possível (Figuras 90.65 e 90.66).



Figura 90.65 Paciente com carcinoma basocelular no nariz. A. Marcação cirúrgica. B. Defeito cirúrgico após 6 etapas de congelação.



Figura 90.66 Paciente com carcinoma basocelular primário na sobrancelha esquerda. A. Marcação cirúrgica. B. Defeito cirúrgico com margens livres. C. Fechamento com retalho em H.

## ► Lipoaspiração

*Alexandre Ricciardi*

A lipoaspiração consiste no ato de extração cirúrgica de tecido adiposo (gordura) por métodos de sucção. A associação deste fato ao conceito de sucção por meio de cânulas rombas (não cortantes), além da possibilidade de infiltração tumescente com solução salina prévia à lipoaspiração no tecido celular subcutâneo, proporcionou um grande avanço na técnica. Esta

técnica foi desenvolvida em 1987 por Jeffrey Klein, farmacologista e cirurgião dermatológico, que publicou seus estudos revolucionários com a técnica anestésica tumescente, possibilitando a lipoaspiração de maiores volumes.

Diretrizes de segurança limitam os volumes corporais que poderiam ser lipoaspirados, geralmente restritos em virtude da utilização de anestesia local infiltrativa com lidocaína e epinefrina (não sendo possível ultrapassar o limite de 7 mg/kg de volume total de área a ser lipoaspirada).

Posteriormente, surgiu a técnica de mobilização do tecido gorduroso, criando “túneis”, executando movimentos com o formato de um leque (*CROSS-CROSSing*), proporcionando resultados cosméticos mais homogêneos.

## ■ **Indicações**

De modo geral, a lipoaspiração estaria indicada para qualquer área do corpo humano que apresente quantidades de gordura localizada acima do desejável. As indicações vão desde entidades nosológicas até por pura questão estética. Lipomas, pseudoginecomastia, hiperidrose axilar, hidrosadenite, retalhos com elevação excessiva (*trap-door*), áreas de lipodistrofia facial e corporal são algumas das afecções que podem se beneficiar da técnica da lipoaspiração. A obtenção de gordura para lipoenxertia também encontra na lipoaspiração indicação pertinente.

## ■ **Avaliação pré-operatória (anamnese e exame físico)**

Uma ficha de avaliação pré-operatória que informe as condições do paciente deve ser preenchida; a avaliação psicológica prévia é de fundamental importância. Pacientes com psiquismo alterado não devem se submeter à lipoaspiração. Devem ser feitos questionamentos a respeito de cirurgias anteriores, gestações, hérnias, varizes essenciais, cicatrizes inestéticas hipertróficas e queloidianas, estrias, flacidez cutânea e de musculatura subjacente, lipodistrofia ginoide (“celulite”), doença vascular periférica, cardiopatia, nefro e hepatopatias, hipertireoidismo, hipertensão arterial sistêmica, glaucoma agudo, diabetes, distúrbios pulmonares, outras comorbidades, tromboflebites, antecedentes alérgicos, infecções, edema e uso de medicamentos. Pacientes que apresentem risco cirúrgico prévio (graus 1 e 2) não devem ser submetidos a este procedimento eletivo. Especial atenção deve ser dada quanto ao uso de terapêutica anticoagulante como ácido acetilsalicílico, heparina e alguns anti-inflamatórios não hormonais, devendo haver suspensão prévia por 7 a 12 dias, dependendo da medicação ao procedimento ou avaliar-se risco-benefício para tal (Figura 90.67).

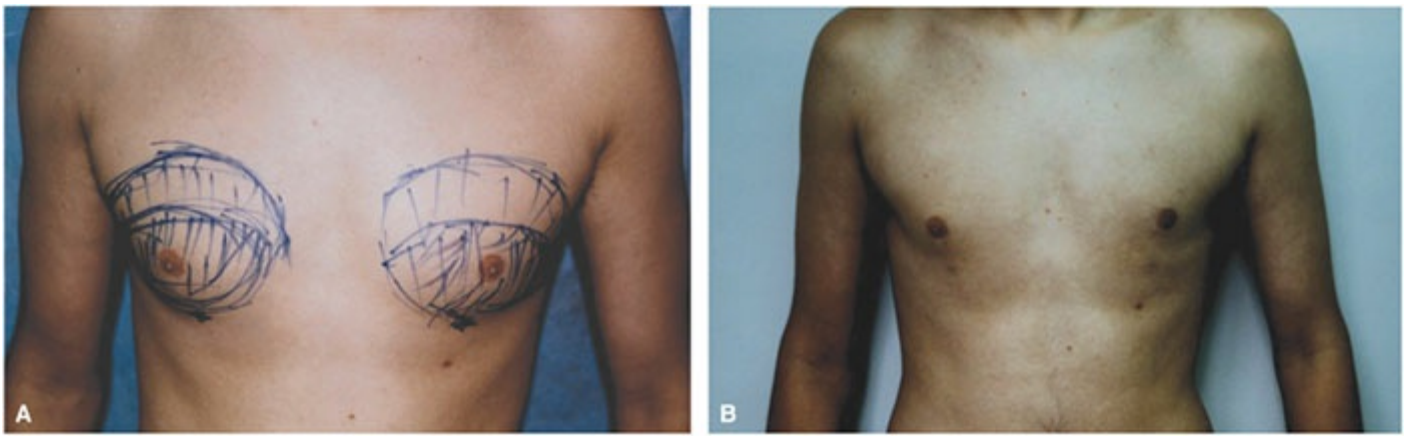


Figura 90.67 Ginecomastia. A. Pré-operatório. B. Pós-operatório com 30 dias.

De modo geral, além da definição do risco cirúrgico, deve ser realizada uma avaliação complementar com hemograma e coagulograma completos, glicemia de jejum, provas de funções hepática e renal, eletrocardiograma e radiografia de tórax.

### ▪ Registro fotográfico e termo de consentimento

Os registros fotográficos pré e pós-procedimento são de suma importância. Registros no período pós-operatório de 3 e 6 meses e de 1 ano são particularmente úteis. A fotografia deve ser realizada com máquina convencional, não digital, para que não haja a possibilidade de alteração da imagem por modificação computadorizada (aspecto legal).

O termo de consentimento especifica o que será estritamente realizado, apresentando expectativas realistas do procedimento.

### ▪ Antibioticoprofilaxia

Excetuando-se casos especiais, o uso de antibioticoterapia prévia é recomendado na noite anterior ao procedimento. Os macrolídeos, em particular a azitromicina, são mantidos no pós-operatório imediato por até 24 h do término do procedimento.

### ▪ Instrumentais e aparelhos

#### **Cânulas de aspiração**

Há muitos tipos de cânulas com diversos tamanhos (comprimentos e diâmetros) e vários tipos de pontas. As *pontas rombas* são as mais indicadas por lesarem minimamente vasos e ramos cutâneos nervosos, evitando ainda hematomas, seromas e grandes coleções. A disposição e o número de orifícios também dão singularidade ao modelo de cânula, bem como o formato da ponta, que apresenta múltiplas funções, desde tratamento de áreas de celulite, descolamento de cicatrizes, lipoaspiração profunda ou superficial, promovendo maior ou menor retração dérmica.

Após a divulgação da técnica tumescente, houve acesso à cânula de infusão de Klein, que apresenta diâmetro de 1,5 a 2 mm, com múltiplas janelas nas extremidades, de comprimentos variados para diferentes áreas anatômicas. Possibilita uma infiltração mais uniforme da solução

anestésica.

As cânulas com orifícios na região ventral ou 1 orifício ventral com 2 laterais são as mais usadas na rotina. Os diâmetros variáveis entre 2 e 4 mm são suficientes para praticamente todas as cirurgias. Há profissionais que utilizam cânulas de diâmetros maiores; no entanto, em mãos inexperientes, podem causar irregularidades pelo excesso de sucção.

São *modelos de cânulas*: rombas (Ilouz, Capistrano, Triport); romba/perfurante (Klein – evolução das primeiras cânulas perfurantes); perfurantes (perfurantes genéricas, Baroudi, Keel Cobra, Mercedes, Pinto, piramidal); plana (*flat*, espátula); em bisel (Robles); oval (argola); irregular (chanfrada).

## Seringas

Podem ser usadas seringas de diferentes volumes, desde 10 a 60 mL, tanto para lipoaspiração quanto para lipoescultura/lipoenxertia. É necessário o uso de travas na conservação do êmbolo aberto para a manutenção do vácuo.

## Aparelho de lipoaspiração

Funciona por meio de um sistema de bomba a vácuo gerador de pressão negativa em que a pressão chega até 60 mmHg. Pequenos volumes são feitos manualmente.

### ▪ Técnica

## Marcação cirúrgica

A demarcação cirúrgica no paciente deve ser feita em posição ortostática, com canetas ou tintas não solúveis na solução antisséptica. É de fundamental importância a não ocorrência de borramento ou da perda na marcação do plano cirúrgico, visto que a infiltração de solução anestésica deforma o padrão tecidual.

## Antissepsia prévia

Solução de iodo-povidine ou de clorexidine a 2% é utilizada na promoção de antissepsia.

## Anestesia

A anestesia empregada é a infiltrativa local tumescente de Klein (Quadro 90.9), associada ou não à sedação intravenosa, anestesia peridural ou geral, de acordo com a preferência de quem executa a técnica. A utilização de monitoramento com oximetria de pulso e o controle não invasivo de pulso e de pressão arterial são sempre recomendados, mesmo sem a presença de médico anesthesiologista. Qualquer utilização de sedação intravenosa exige a participação de médico anesthesiologista.

Quadro 90.9		Solução tumescente de Klein.	
Substância	Solução base	Volume e quantidade	Concentração final

Lidocaína	Xilocaína a 1% <b>ou</b> xilocaína a 2%	50 mL (500 mg) <b>ou</b> 25 mL (500 mg)	0,05%
Epinefrina	Solução 1/1.000	1 mL (1 mg)	1/1.000.000
Bicarbonato de sódio	NaHCO <sub>3</sub> -8,4%	12,5 mL (12,5 mEq)	12,5 mEq/L
Soro fisiológico	NaCl 0,9%	1.000 mL	Diluyente

Inicialmente, Klein preconizava não ultrapassar o limite de lidocaína em 35 mg/kg. Atualmente, admite-se ampliar esse limite para até 55 mg/kg. Na prática, em um paciente com 70 kg, poderíamos usar mais de 7 L de infiltração de solução anestésica em diferentes regiões anatômicas. A absorção sistêmica do anestésico é feita lentamente dentro de 18 a 24 h, visto que o subcutâneo libera vagarosamente o anestésico. O pico plasmático ocorre entre 12 e 14 h. A epinefrina empregada de modo bem diluído confere a vasoconstrição necessária para o ato cirúrgico. O bicarbonato de sódio torna possível certa neutralização no pH ácido da lidocaína e contribui na prevenção de hemossiderose no pós-operatório. O soro fisiológico contribui na difusão dos solutos, vasoconstrição tecidual e prevenção de hematoma pós-operatório.

Os volumes que costumam ser empregados com a técnica tumescente são: abdome superior e inferior (800 a 2.000 mL), flancos e cintura pélvica (400 a 1.000 mL cada lado), “culotes” (250 a 500 mL cada lado), região lateral das coxas (500 a 1.200 mL cada lado), região anterior das coxas (600 a 1.200 mL cada lado), região medial das coxas (250 a 600 mL cada lado), joelhos (150 a 300 mL cada lado), mama masculina (400 a 800 mL cada lado) e região submentoniana (100 a 200 mL cada lado):

- dose de segurança de lidocaína: 35 a 55 mg/kg.
- interações medicamentosas: cautela deve ser tomada com medicamentos que tenham interação medicamentosa com epinefrina na solução anestésica, tais como digitálicos, anfetaminas, propranolol, fenotiazidas, antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase.

### **Técnica de infiltração**

A solução anestésica é diluída nos frascos com soro fisiológico e aí armazenada até ser administrada mediante pressão externa por bomba propulsora ou manualmente por um auxiliar. O líquido flui através de um equipo, e adentra o local a ser lipoaspirado por um pertuito cirúrgico criado para a penetração da cânula de infiltração de Klein.

A infiltração deve ser realizada inicialmente no plano profundo (gordura reticular) e, na sequência, no plano superficial (gordura areolar). Os movimentos devem ser em vaivém, criando-se túneis, e realizando-se a infiltração “em leque”. É necessário aguardar um período de 15 a 20 min para adequada vasoconstrição antes do início do ato cirúrgico.

### **Técnica de aspiração**

Após realizados os pertuitos de entrada, dependendo do local a ser aspirado, inicia-se com cânula de maior calibre (até 6 mm, preferencialmente cânula de 4 mm), abordando-se as camadas mais profundas com os orifícios direcionados para baixo, havendo, desse modo, aspiração de

grande volume. À medida que progredimos no procedimento, com a mão contralateral, palpa-se a ponta da cânula, para ter-se segurança no plano adequado, e sentindo-se o volume de gordura que está sendo aspirado mediante movimentos de vaivém, feitos em “leque”. São gerados “túneis” então com a continuidade do ato, e é aconselhável que haja um entrecruzamento destes com a entrada e a saída rítmicas da cânula, na tentativa de evitar o aparecimento de imperfeições no relevo local (manobra de *CROSS-CROSSing*). A observação do conteúdo lipoaspirado é muito importante, o qual vai se tornando mais avermelhado próximo ao término da cirurgia. A cada litro de gordura aspirada, se a técnica for corretamente executada, espera-se, no máximo, um “sangramento” de até 20 mL. Após abordagem do plano profundo, há necessidade de um pinçamento com o polegar e o indicador (*pinch test*), na procura de irregularidades e de tornar a aspiração mais homogênea; além disso, podem ser comparadas áreas lipoaspiradas com as não abordadas. Parte-se então à lipoaspiração de planos mais superficiais, sendo utilizadas cânulas de calibre de 3 até 2,5 ou mesmo 2 mm. A espessura tecidual residual deve ser de aproximadamente 1 a 1,5 cm de gordura uniformemente distribuída. Próximo ao final da cirurgia, de posse de uma cânula de 6 mm colocada sobre a superfície tratada e umedecida com soro fisiológico, exerce-se uma suave pressão nas extremidades desta e desliza-se a mesma sobre o local abordado cirurgicamente à procura de imperfeições, as quais devem ser prontamente corrigidas quando encontradas (manobra ou teste de *pizzaiolo*). Um teste final de refinamento pode ser realizado na verificação de irregularidades em camadas muito superficiais (logo abaixo da derme). Uma cânula fina é deslizada ou até introduzida nesta camada, buscando-se com os dedos da mão contralateral eventuais nódulos de gordura que devem ser lipoaspirados. Manobras de compressão manual devem finalmente ser empregadas para escoar a maior quantidade possível de solução infiltrada. Ao finalizar procedimento, dependendo da extensão da lipoaspiração, é esperado que, por uma questão de segurança, não tenham sido aspirados mais que 5% em litros de gordura do peso corporal do paciente. Há trabalhos na literatura científica que sugerem o limite de até 2.000 mL de gordura que poderiam ser lipoaspirados em centros cirúrgicos ambulatoriais. Segue-se com o uso de curativos (gazes, pequenos absorventes nos pertuitos de entrada da cânula), uma vez que, nas primeiras 24 h, ocorre extravasamento grande da solução que não tenha sido absorvida. Alguns profissionais optam por suturar os pertuitos cirúrgicos. Aplica-se uma cinta contensora por sobre os curativos na intenção de modelar a área abordada. O tempo de manutenção da cinta depende da área operada, variando de 7 a 10 dias na região mentoniana, até 28 dias na região abdominal, com tempo diário de uso médio de 10 a 12 h. A cinta modeladora deve ser trocada diariamente.

## **Complicações**

Com a realização da lipoaspiração por meio da técnica tumescente, e sendo seguidos os padrões de segurança em centros cirúrgicos ambulatoriais e hospitalares, não há na literatura mundial relato de óbito ou de grave complicação. Tampouco há relatos de hematomas ou seromas. Discretos sinais e sintomas como dor leve localizada ou equimose são relatados, e também

eventuais irregularidades no relevo corporal por erro de técnica, passíveis de correção com nova abordagem cirúrgica.

## **Orientações pós-operatórias**

O paciente deverá ficar em repouso absoluto por 24 h. Um novo curativo é feito transcorridas 24 h, e será trocado em 7 dias, juntamente com a retirada de pontos. Após 72 h do ato cirúrgico, será realizada a primeira revisão.

Imediatamente após o procedimento e em alguns dias subsequentes, pode ser necessário o uso de analgésicos do grupo codeína ou paracetamol e, eventualmente, anti-inflamatórios de inibição seletiva (p. ex., inibidores da COX-2) para controle de desconforto.

O uso de antibioticoterapia deve ser mantido conforme a classe e o esquema terapêuticos combinados com o paciente.

Nas primeiras 72 h, podem ser recomendadas compressas de gelo local por 20 min com intervalos de 4 h.

A drenagem linfática pós-cirúrgica deve ser indicada com 72 h transcorridas do ato cirúrgico, e deverá ser realizada por profissional qualificado.

O paciente volta às atividades normais sedentárias após 48 a 72 h do procedimento, e é liberado lentamente para atividades físicas de baixo impacto após 15 dias.

## **▶ Bibliografia**

### **Excisocirurgia**

Fosko SW, Dzubow LM. Nasal reconstruction with the cheek island pedicle flap. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Oct;35(4):580-7.

Kirkland EB, Zitelli JA. The bilobed flap *versus* the AIRNS flap for repair of distal nose defects. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):684-5.

Summers BK, Siegle RJ. Facial cutaneous reconstructive surgery: facial flaps. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Dec;29(6):917-41.

### **Eletrocauterização, eletrólise e eletrocirurgia**

Aferzon M, Millman B. Excision of rhinophyma with high-frequency electrosurgery. *Dermatol Surg*. 2002 Aug;28(8):735-8.

Goldman G. The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):569-78.

Pollack SV, Carruthers A, Grekin RC. The history of electrosurgery. *Dermatol Surg*. 2000 Oct;26(10):904-8.

Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol*. 2000 Feb;41(1):19-30.

### **Criocirurgia**

Dawber R, Colver G, Jackson A. *Cutaneous cryosurgery*. Connecticut: Brymill Corporation, 1992. p. 167.

Gadelha AR, Costa IMC. *Cirurgia dermatológica em consultório*. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 676.

Graham GF. Cryosurgery. In: *Dermatology in general medicine*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Co., 1999. p.



- Kuflik EG, Gage AA. Recurrent basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jul;37(1):82-4.
- Moraes AM, Velho PENF, Magalhães RF. Cryosurgery using liquid nitrogen and infectious skin diseases. *An Bras Dermatol*. 2008 Jul-Ago; 83(4):285-98.

## Dermoabrasão

- Alt TH, Coleman WP III, Hanke CW, Yarborough JM. Dermabrasion. In: Coleman WP III, Hanke, CW, Alt TH *et al*. *Cosmetic surgery of the skin, principles and techniques*. Philadelphia: BC Decker Inc.,1991. pp. 147-95.
- Benedetto AV, Griffin TD, Benedetto EA, Humeniuk HM. Dermabrasion: therapy and prophylaxis of the photoaged face. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Sep;27:439-47.
- Costa IMC. Outras indicações de dermoabrasão. In: Gadelha AR, Costa IMC. *Cirurgia dermatológica em consultório*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002. pp. 459-61.
- Nelson BR, Metz RD, Najmudar G *et al*. A comparison of wire brush and diamond frause in superficial dermabrasion for photoaged skin: a clinical, immunohistologic and biochemical study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Feb;34(2 Pt 1):235-43.
- Rompel R, Möser M, Petre J. Dermabrasion of congenital nevuscellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology* 1997;194(3):261-7.

## Tratamento cirúrgico das cicatrizes de acne

- Alster T, Zaulyanov L. Laser scar revision: a review. *Dermatol Surg*. 2007 Feb;33(2):131-40.
- Batra RS. Surgical techniques for scar revision. *Skin Therapy Lett*. 2005 May;10(4):4-7.
- Brody HJ, Hailey CW. Medium-depth chemical peeling of the skin: a variation of superficial chemosurgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986 Dec;12(12):1268-75.
- Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg*. 2009 Jul;2(2):110-1.
- Fabbrocini G, Fardella N, Monfrecola A, Proietti I, Innocenzi D. Acne scarring treatment using skin needling. *Clin Exp Derm* 2009 Dec;34(8):874-9.
- Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol*. 2011 Oct;50(10): 1179-94.
- Goodman GJ, Baron JA. Post acne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg*. 2006 Dec;32(12):1458-66.
- Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jul;45(1):109-17.
- Kadunc BV, Trindade de Almeida AR. Surgical treatment of facial acne scars based on morphologic classification: a Brazilian experience. *Dermatol Surg*. 2003 Dec;29(12):1200-9.

## Cirurgia micrográfica de Mohs

- Bennassar A, Carrera C, Puig S, Vilalta A, Malvey J. Fast evaluation of 69 basal cell carcinomas with ex vivo fluorescence confocal microscopy: criteria description, histopathological correlation, and interobserver agreement. *JAMA Dermatol*. 2013 May;1-8.
- Larson B, Abeytunge S, Seltzer E, Rajadhyaksha M, Nehal K. Detection of skin cancer margins in Mohs excisions with high-speed strip mosaicing confocal microscopy: a feasibility study. *Br J Dermatol*. 2013 May. [Epub ahead of print]

- Picoto AM, Picoto A. Technical procedures for Mohs fresh tissue surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1986 Feb;12(2):134-8.
- Robinson JK. Current histologic preparation methods for Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2001 Jun;27(6):555-60.
- Weber WN. Cost analysis studies of Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1999 Jul;41(1):130-1.

## Lipoaspiração

- Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987;4:263-7.
- Klein JA. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction: peak plasma lidocaine levels are diminished and delayed 12 hours. *J Dermatol Surg Oncol* 1990 Mar;16(3): 248-63.
- Lillis PJ, Coleman III WP. *Dermatologic clinics: liposuction*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1990.
- Narins RS. Liposuction. In: Ratz JL, Maloney MF, Goldman MP, Geronemus RG, Padilla RS. *Textbook of dermatologic surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. pp. 547-63.
- Narins RS. Tumescent Liposuction. In: Narins RS. *Cosmetic surgery: an interdisciplinary approach*. New York: Marcel Dekker, 2001. pp. 545-67.
- Souza EBP. *Lipoaspiração superficial*. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.
- Utiana Y. Lipoaspiração. In: Gadelha AR, Costa IMC. *Cirurgia dermatológica em consultório*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002. pp. 441-50.
- Utiana Y, Di Chiacchio N, Yokomizo V, Benemond TM, Metelmann U. Estudo retrospectivo de 288 lipoaspirações realizadas no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo. *An Bras Dermatol*. 2003 Set-Out;78(4):435-42.

## Parte 23 ■ Dermatologia Cosmética

- 91 ■ Tratamento Medicamentoso em Dermatologia Cosmética, 1074
- 92 ■ *Peelings* Químicos, 1079
- 93 ■ Subcisão, 1083
- 94 ■ Preenchimento Cutâneo, 1089
- 95 ■ Toxina Botulínica, 1094

# Tratamento Medicamentoso em Dermatologia Cosmética

*Mônica Manela-Azulay*

A prática dermatológica mudou por completo nos últimos anos. A dermatologia cosmética, como área de atuação ou subespecialidade, cresceu e se desenvolveu sobremaneira. Por outro lado, a procura de tratamentos milagrosos para o rejuvenescimento da pele leva à divulgação exagerada pela mídia de terapias supostamente seguras, rápidas e fáceis, das incorreções da pele, inclusive as relacionadas com o envelhecimento cutâneo. Acreditando nessas distorções sensacionalistas, o paciente chega ao dermatologista com expectativas irreais e falsas promessas de produtos que irão, em poucas semanas, “rejuvenescê-lo”.

Estudos científicos relacionados com estas opções são escassos e, por vezes, os encontrados estão sujeitos a interesses financeiros dos laboratórios envolvidos.

As denominadas *substâncias cosmecêuticas*, ou simplesmente *cosmecêuticos*,\* são cosméticos ativos capazes de influenciar a função da pele com o intuito de torná-la mais bela. Eles teriam a função de melhorar as alterações cutâneas e não somente disfarçar seus distúrbios, caracterizando ação cosmética e terapêutica. Dessa maneira, os cosmecêuticos apresentam fórmulas mais elaboradas e próximas dos medicamentos dermatológicos; por vezes, o que diferencia ambos é apenas a concentração.

Já os *cosméticos* são produtos para serem utilizados na pele com o intuito de melhorar sua aparência, sem alterar a estrutura ou função da mesma, enquanto os medicamentos apresentam essa capacidade.

A experiência demonstra que a combinação das várias técnicas existentes acaba por

proporcionar melhores resultados, incluindo a utilização dos *lasers*, entre outros. Atualmente, o dermatologista necessita estar familiarizado com o emprego dessas técnicas (Capítulo 75, item *Lasers em dermatologia*).

Cabe ao dermatologista orientar seu paciente sobre as opções reais e seguras de tratamento, agindo de forma ética e sensata. Antes de iniciar qualquer procedimento, o médico deve avaliar com clareza o perfil psicológico e as expectativas do seu paciente, a fim de evitar maiores problemas, inclusive do ponto de vista legal.

Para fins didáticos, pode-se subdividir o tratamento cosmético em medicamentoso e por meio de procedimentos. O bom dermatologista é aquele que saberá mesclá-los sem negligenciar o perfil psicológico de seus pacientes. Do ponto de vista ético-legal, não é recomendável a realização de procedimentos na primeira consulta.

## ► Fotoproteção

Os fotoprotetores devem ser utilizados de forma regular, desde a infância, a fim de prevenir os efeitos deletérios e cumulativos da radiação solar. Para serem efetivos, necessitam de fator de proteção solar (FPS) igual ou superior a 15 e proteção também contra os raios ultravioleta A (UVA). É possível afirmar que não há tratamento cosmético a longo prazo que não inclua a fotoproteção (Capítulo 73, item *Fotoproteção*).

## ► Hidratação

Uma pele xerótica encontra-se sem brilho, áspera, descamativa, com acentuação dos seus sulcos e, eventualmente, com fissuras. Ocorre maior propensão ao prurido. Nos idosos e nas crianças de 2 anos até a puberdade, em determinadas doenças como a dermatite atópica e as ictioses, assim como em certas condições ambientais, hábitos de banhos ou uso de sabões em excesso comprometem o nível de hidratação e levam à xerodermia; é fundamental o seu restabelecimento para melhorar não só a aparência, mas, também, para evitar o prurido. Os hidratantes são os produtos mais prescritos na dermatologia (Capítulo 1, item *Camada córnea*, e Capítulo 79, item *Hidratantes*).

O conteúdo normal de água do estrato córneo situa-se entre 20 e 35%, e, quando inferior a 10%, ocorrem manifestações clínicas perceptíveis de xerose. A retenção de água na camada córnea é importante para a manutenção do nível de hidratação cutânea. Recentemente foi criado o conceito denominado *fator natural de hidratação* da pele (*NMF – natural moisturizing factor*). Trata-se de um conjunto de componentes hidrossolúveis presente nos corneócitos e que está diretamente relacionado com os níveis de hidratação; a maioria desses compostos é decorrente da proteólise da *filagrina* (proteína básica rica em histidina e glutamina, presente nos grânulos de cerato-hialina). Em função de sua natureza hidrossolúvel, o NMF necessita da proteção dos lipídios

intercelulares para evitar sua perda. Assim, tanto os compostos presentes no NMF quanto os lipídios intercelulares são fundamentais para o controle da quantidade de água retida na pele. A composição do NMF é apresentada no Quadro 91.1.

**Quadro 91.1**

Componentes do fator natural de hidratação da pele (NMF).

Componente	Concentração (%)
Aminoácidos (serina, citrulina, alanina, treonina e outros)	30 a 40
Cátions (sódio, cálcio e potássio)	10 a 11
Lactato	10 a 12
Sal sódico do ácido pirrolidono carboxílico (PCA-Na), ácido urocânico, omitina, citrulina (derivados da hidrólise da filagrina)	7 a 12
Ânions (fosfato, cloreto)	6 a 7
Ureia	5 a 7
Glicerol	4 a 5
Amônia, glucosaminas, creatinina e ácido úrico	1 a 2
Citratos e formatos	0,5 a 1

Adaptado de Pillai S, Cornell M e Oresajo C (2010).

## ► Principais medicamentos empregados no tratamento clínico do fotoenvelhecimento

### ■ Retinoides

Originalmente utilizada no tratamento da acne, a tretinoína tópica ou ácido *all-trans*retinoico foi proposta para o tratamento do envelhecimento da pele a partir dos estudos de Kligman *et al.*, em 1986. É, sem dúvida, a substância que dispõe de maior número de trabalhos publicados quanto à sua eficácia no fotoenvelhecimento. Clinicamente, observa-se melhora da textura da pele com diminuição das ríides mais finas. Seus efeitos adversos mais comuns são eritema e descamação, que se observam, mais frequentemente, no início do tratamento (dermatite retinoide). Para tanto, orienta-se o paciente a iniciar a medicação com concentrações menores (p. ex., 0,025%), em dias alternados nas primeiras semanas e aplicá-la cerca de 30 min após a limpeza da face. Após 6 meses de tratamento, em média, obtém-se o efeito máximo da medicação.

Pode ser utilizada sob a forma de creme ou gel nas concentrações de 0,025% e 0,05%; na concentração de 0,1%, apenas em creme. No Brasil, não está disponível a apresentação em solução, a não ser por meio de fórmulas manipuladas.

As alterações histológicas mais evidentes são espessamento da epiderme, diminuição das atipias dos queratinócitos, distribuição mais uniforme dos grânulos de melanina e aumento do colágeno na derme. Entretanto, a necessidade de manutenção do uso da tretinoína sugere que essa melhora é

somente temporária e resultante do processo de irritação e edema.

A isotretinoína sistêmica, em doses de 10 a 20 mg em três tomadas semanais, já demonstrou eficácia no tratamento do fotoenvelhecimento. É temerário, no entanto, o seu uso contínuo em função da imprevisibilidade de seus efeitos tóxicos, sobretudo com relação aos ossos, para pacientes em uma faixa etária superior à dos pacientes nos quais a medicação foi testada (ou seja, até 65 anos de idade). Para mais detalhes, veja o Capítulo 85.

## ■ Alfa-hidroxiácidos

Os alfa-hidroxiácidos (AHA) são ácidos orgânicos derivados de frutas, cana-de-açúcar, leite, dentre outros. O *ácido glicólico* é o mais utilizado para o tratamento da pele; é sinteticamente produzido através da liberação de monóxido de carbono a partir do formaldeído. Seu mecanismo exato de atuação ainda é desconhecido. Sabe-se que diminui a coesão dos corneócitos em baixas concentrações e promove epidermólise em altas concentrações. Dessa maneira, afina o estrato córneo, alisando a superfície cutânea. Alguns estudos demonstraram aumento da produção de glicosaminoglicanos e de colágeno. Outros negam essas observações.

A eficácia depende do pH da formulação e da concentração do ácido livre. Assim, pH básico produz menos irritação, porém requer mais tempo para a obtenção de resultados.

O ácido, em concentração de até 2%, apresentaria efeito de hidratação; de 8 a 10%, atuaria promovendo aumento na produção de colágeno; e de 10 a 15%, haveria maior produção de colágeno.

Pode ser utilizado sob a forma de géis, loções ou cremes. Como efeito adverso, pode causar irritação na pele, porém menos intensa que a tretinoína tópica.

## ■ Vitamina C tópica

A exposição crônica aos raios solares produz dano cumulativo na pele que envolve alterações epidérmicas e dérmicas, denominadas *fotoenvelhecimento*. A alteração mais evidente observada nesse processo está relacionada com a perda de elasticidade e com o afinamento da derme (Capítulo 73, item *Fotoenvelhecimento*).

Há alguns anos, várias substâncias foram propostas como possíveis reparadoras do dano causado à pele cronicamente fotoexposta. Até o momento, a substância mais estudada nesse processo tem sido o retinoide tópico. Os trabalhos que demonstraram os benefícios gerados por esse medicamento no fotoenvelhecimento datam da década de 1980. Porém, cerca de 20 anos antes já eram observados os benefícios da vitamina C tópica na pele de cobaias. Apenas mais recentemente esse medicamento

foi apontado como mais uma possibilidade terapêutica para o fotoenvelhecimento. Isso certamente se deve ao fato de o ácido ascórbico (AA) ser vitamina termolábil que se oxida rapidamente quando exposta ao ar.

Durante muito tempo, pesquisas foram feitas na tentativa de desenvolver um produto de uso tópico estável, capaz de penetrar na pele até a derme. Estudos *in vivo* não foram capazes de reproduzir os achados *in vitro* com cultura de fibroblastos dérmicos. Apenas recentemente produtos estáveis e efetivos foram desenvolvidos.

Após a saturação do reservatório da pele, o ácido L-ascórbico se mantém estável e presente no tecido, com meia-vida de aproximadamente 4 dias. Como antioxidantes tópicos já demonstraram exercer função de fotoproteção, e o próprio ácido L-ascórbico é capaz de diminuir o eritema desencadeado pela irradiação UVB, um reservatório persistente de antioxidantes seria uma estratégia interessante e atrativa de fotoproteção quando comparada aos filtros solares que necessitam ser aplicados diariamente.

A viabilidade de um produto de uso local, durante muitos anos, foi sempre difícil. O AA é solúvel em água, porém é rapidamente oxidado quando exposto ao ar. Por outro lado, a utilização tópica do AA deve contemplar sua atuação no tecido conjuntivo e, para tanto, deve penetrar através do estrato córneo e estar disponível para os fibroblastos dérmicos.

Dada a dificuldade de estabilização do AA, vários derivados mais estáveis foram elaborados. Entretanto, embora se tenha obtido estabilidade em muitos deles, o resultado de melhora da pele não era alcançado. Ésteres apresentam atividade de vitamina C tanto menor quanto maior for o número de radicais substituídos. O ascorbil 6-palmitato, por exemplo, embora penetre na pele, é ineficiente na sua conversão para o ácido L-ascórbico, forma ativa da vitamina C. Já o ascorbil fosfato de magnésio não é capaz de atravessar o estrato córneo. Embora sejam derivados efetivos da vitamina C para uso oral, não substituem o ácido L-ascórbico nas formulações tópicas.

Estudos da absorção percutânea do ácido L-ascórbico tópico revelaram a importância do pH na formulação tópica do ácido. Os níveis teciduais do AA aumentaram apenas com a utilização de formulações com níveis de pH iguais ou inferiores a 3,5. Com relação à concentração de vitamina C, os níveis teciduais, segundo estudos da literatura, aumentam proporcionalmente até a concentração máxima de 20%. Entretanto, por razões desconhecidas, concentrações acima deste valor resultam em diminuição dos níveis teciduais do AA.

São exíguos os estudos que demonstram os benefícios da vitamina C no tratamento do fotoenvelhecimento. Em pesquisa realizada pela autora deste capítulo com ácido L-ascórbico a 5% em emulsão água em óleo (Active-C®), os resultados, em 20 pacientes que se submeteram ao uso exclusivo da medicação tópica 2 vezes/dia durante 6 meses, foram bastante satisfatórios. Além da observação clínica, foi mensurada, de forma objetiva, a densidade de colágeno antes e depois do tratamento, e os resultados foram altamente significativos, tanto do ponto de vista clínico quanto histopatológico, demonstrando sua efetividade (Figura 91.1).



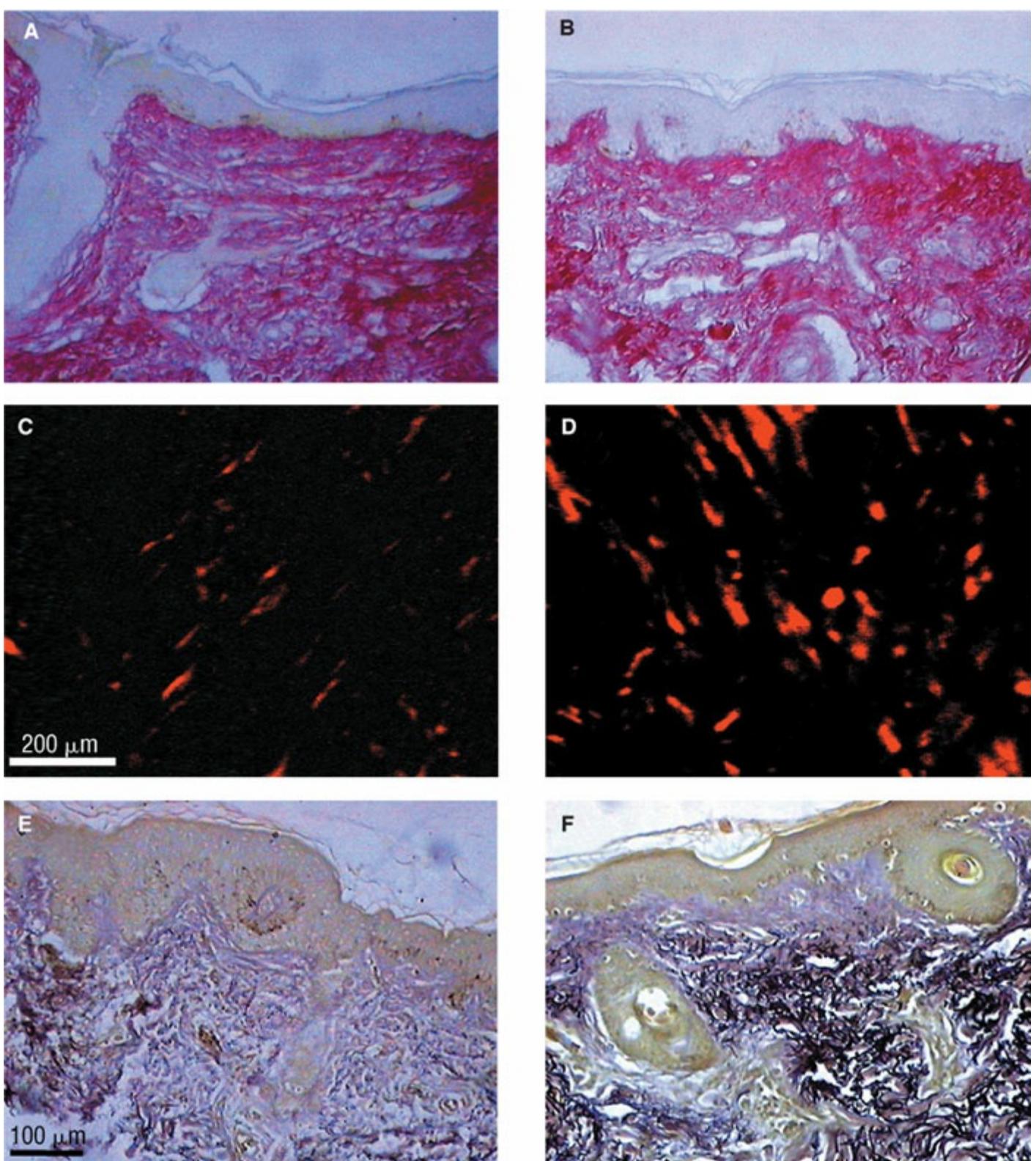


Figura 91.1 Fotomicrografias da pele da região pré-auricular (biopsias) das pacientes antes (A, C e E) e após (B, D e F) o tratamento com uso tópico de vitamina C a 5% (Active-C®); sem luz polarizada (A e B) e com luz polarizada (C e D). Observa-se o aumento do conteúdo de fibras colágenas (B e D) após o tratamento. A, B, C e D. Coloração vermelho de picro-sirius, aumento igual em todas as imagens. Em F, observa-se o aumento do conteúdo de fibras do sistema elástico após o tratamento. E e F. Coloração pela resorcina-fucsina de Wigert, 100x.

Em adição aos seus efeitos antioxidantes, o AA é importante na cicatrização das feridas e essencial na síntese de colágeno, atuando como cofator para as enzimas lisil e propil-hidroxilases e estimulando a transcrição dos genes do colágeno. Tem sido utilizado também como clareador

cutâneo, inibindo a tirosinase. Provê um suplemento seguro e efetivo de armazenamento nos tecidos, melhorando a fotoproteção e aumentando as defesas antioxidantes.

## ■ Isoflavona tópica

Muitos produtos existentes no mercado contêm, em sua composição, as chamadas isoflavonas da soja, nome genérico dado aos fitoestrógenos encontrados nessa planta.

*Fitoestrógenos* é o nome genérico dado a alguns flavonoides extraídos das plantas que apresentam semelhança estrutural com os estrógenos e antiestrógenos naturais. Antioxidantes muito potentes, esses flavonoides são capazes de controlar o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica das membranas celulares. Em função de sua semelhança estrutural com os hormônios naturais, esses fitoestrógenos são capazes de se ligar a receptores específicos encontrados na pele, protegendo as fibras de colágeno contra a deterioração enzimática e melhorando a aparência geral da pele envelhecida.

Esses produtos, em sua maioria, contêm apenas a isoflavona na sua forma glicosídeo (forma polar), chamada genisteína, biologicamente ativa na pele.

As ações relacionadas com as genisteínas são: potente atividade antioxidante, estímulo à produção de colágeno e elastina, diminuição do eritema e desconforto induzido pela radiação UVB, prevenção do fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese da pele e redução do ressecamento, todos causados pela exposição crônica à radiação UV.

É importante ressaltar que a genisteína não atua como um filtro solar convencional; ela não tem capacidade de absorção e/ou reflexão da radiação UVA e UVB e tampouco previne sua penetração na pele; sua ação está ligada à atividade antioxidante. Outro fato importante é que a genisteína não protege completamente dos danos profundos induzidos pela radiação UV; ela não é capaz de evitar, nem mesmo minimizar, a formação de dímeros de timidina que ocorrem como consequência dos danos que a radiação causa ao DNA celular.

Pode ser utilizada nas concentrações de 1 a 5% em cremes, loções, emulsões ou géis. O pH das formulações deve estar na faixa entre 4 e 9.

## ► **Novos cosmeceúticos**

A preocupação em prolongar a juventude e a cobrança crescente da sociedade no que diz respeito a uma aparência saudável e jovial estimulou a pesquisa de novas substâncias capazes de prolongar a juventude. Com relação aos compostos caracterizados como cosméticos ou cosmeceúticos, boa parte deles suscita melhor comprovação da sua eficácia. Serão abordadas substâncias que tenham alguma comprovação científica e que estejam colaborando na manutenção e proteção da pele de insultos diversos.

## ■ **Poli-hidroxiácidos**

Considerados a nova geração de AHA, os poli-hidroxiácidos (PHA) promovem efeitos antienvelhecimento e de suavização da pele comparados aos AHA, porém com menos irritação e desconforto. Fortalecem a barreira cutânea e funcionam como umectantes e hidratantes. Os PHA não aumentam a sensibilidade da pele ao sol e promovem efeito removedor de radicais livres.

## **Gluconolactona**

É um PHA derivado do ácido glicólico, mais bem tolerado, sem produzir tanta irritação. O tamanho relativamente grande da molécula (peso molecular de 178 *versus* 76 do ácido glicólico) facilita a penetração gradual e lenta na pele, minimizando a irritação.

## **Ácido lactobiônico**

É um PHA complexo formado por um monômero de hidrato de carbono (galactose) ligado quimicamente a um PHA (ácido glucônico). As propriedades antioxidantes do ácido lactobiônico inibem a oxidação de substâncias rapidamente oxidáveis, como a hidroquinona. Trabalhos investigativos revelaram efeitos antioxidantes importantes no tratamento do fotoenvelhecimento.

## ▪ **Hexapeptídio**

A contração muscular constante da mímica facial associada aos efeitos deletérios da radiação UV são os principais causadores do envelhecimento da pele do rosto. Dessa forma surgiu a ideia de que o bloqueio da contração muscular seria um mecanismo útil no tratamento e prevenção das rugas. O uso da toxina botulínica para o bloqueio controlado dos músculos da mímica facial revolucionou o tratamento das rugas. Atualmente, a injeção da toxina botulínica é o tratamento cosmético mais realizado em todo o mundo (Capítulo 95).

Com a finalidade de desenvolver substâncias de uso tópico que apresentassem ação semelhante, um peptídio de seis aminoácidos (*hexapeptídio*) foi criado. Este peptídio (Acetil-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>) tem homologia com a região N-terminal da proteína SNAP-25, necessária para a formação do complexo SNARE, composto pela associação de mais duas proteínas e fundamental para a transmissão sináptica. Este peptídio tem significativa permeabilidade através da pele (30% de penetração após 2 h em estudos *in vitro*) e capacidade de bloquear a transmissão sináptica. Entretanto, por inibir de forma reversível a formação do complexo SNARE, o hexapeptídio apresentou eficácia menor do que a toxina botulínica.

Estudos clínicos mostraram redução de 30% na profundidade das rugas após análise topográfica e não foram relatados toxicidade nem efeito irritante em altas doses.

## ▪ **Pentapeptídio**

Foi demonstrado que uma sequência de apenas cinco aminoácidos (Arg-Thr-Thr-Arg-Ser) tem a capacidade de aumentar a produção de colágeno tipos I e III em torno de 8 vezes e de fibronectina, em torno de 9 vezes, em cultura de fibroblastos.

Como este pentapeptídio tem baixa capacidade de penetração intracelular, foi adicionado um

radical palmitoil que aumentou sua absorção, e é esta a apresentação utilizada para os estudos em seres humanos. Em estudos clínicos conduzidos pela indústria farmacêutica, foi mostrado que seu uso por 6 meses levou à redução da profundidade das rugas de 40 a 80% quando comparado com o grupo controle.

## ▪ **Dimetilaminoetanol**

O dimetilaminoetanol (DMAE) é uma base aminada simples ( $C_4H_{11}NO$ ). Trata-se de um liberador de acetilcolina, neurotransmissor necessário para o movimento muscular.

Originalmente foi utilizado como um suplemento nutricional em indivíduos com Alzheimer e transtorno do déficit de atenção. A maior fonte natural alimentar de DMAE é o salmão, o que explica o odor característico dos cremes à base do produto. A aplicação tópica deste teria como objetivo o incremento do tônus muscular, causando discreto encurtamento e resultando em uma pele mais rígida e cosmeticamente com diminuição das rugas. Por sua vez, outro grupo de cosmeceuticos compostos de peptídios teria como objetivo a interrupção da função neuromuscular e consequente relaxamento da musculatura facial, funcionando de forma diametralmente oposta à do DMAE, imitando supostamente o efeito da toxina botulínica. Controvérsias à parte, muitos ensaios e pesquisas críticas devem ser feitos para avaliar a real eficácia desses novos cosmeceuticos.

## ▪ **Alfa-arbutin**

Atualmente e principalmente nos países onde a hidroquinona está proibida, essa substância é tida como a mais ativa, segura e rápida no clareamento da pele. Trata-se de uma substância hidrossolúvel e biossintética. Bloqueia a biossíntese epidérmica da melanina por meio da inibição da oxidação enzimática da tirosina a DOPA.

Estruturalmente é um alfa-glucosídeo, sendo mais eficaz e estável que a forma anterior, beta-arbutin.

Sua estabilidade ocorre em uma faixa de pH de 3,5 a 6,5 e pode ser manipulado nas concentrações de 0,2 a 2%.

## ▪ **Ácido hialurônico de baixo peso molecular (ácido hialurônico fragmentado)**

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo composto de ácido glicurônico e N-acetilglucosamina. É uma das principais substâncias da matriz extracelular na qual fibras colágenas e elastina estão embebidas. Uma característica única do AH é sua enorme capacidade higroscópica, tornando possível que AH contribua enormemente para a manutenção do espaço extracelular, bem como para hidratação do tecido. Estas propriedades fazem com que AH seja um componente interessante para uso cosmético. Entretanto, suas características potenciais neste sentido ficam limitadas pelo tamanho da molécula de AH, que pode alcançar até 2.000 kDa e,

assim, interferir na penetração da substância na pele. Estudos indicam que a simples fragmentação da molécula de alto peso molecular não é a resposta para o problema da penetração através da pele, uma vez que fragmentos com peso molecular inferior a 20 kDa são reconhecidos pelos *Toll-like receptors* (TLR) 2 e 4, resultando na ativação desses receptores com a consequente produção de mediadores pró-inflamatórios. Recentemente, pesquisas demonstraram que a molécula de AH capaz de combinar habilidades de rejuvenescimento e de hidratação cutânea com penetração eficiente, sem os indesejados efeitos mediados pelos TLR, é a de 50 kDa. A aplicação tópica de AH pode, portanto, melhorar as funções de hidratação e de rejuvenescimento da pele por sua capacidade aumentada de penetração, alcançada com a diminuição de seu tamanho molecular.

## ► Bibliografia

### Hidratação

Hashizume H. Skin aging and dry skin. *J Dermatol.* 2004 Aug;31(8):603-9.

Pierard GE, Goffin V, Hermanns-Le T, Pierar-Franchimont C. Corneocyte desquamation. *Int J Dermatol.* 2000 Jun;6(2):217-21.

Pillai S, Cornell M, Oresajo C. Epidermal barrier. In: Draelos ZD. *Cosmetic Dermatology Products and Procedures*. 1<sup>st</sup> ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010.

Schmuth M, Man MQ, Weber F, Gao W, Feingold KR, Fritsch P, Elias PM, Holleran WM. Permeability barrier disorder in Niemann-Pick disease: sphingomyelin-ceramide processing required for normal barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2000 Mar;115(3):459-66.

### Principais medicamentos empregados no tratamento clínico do fotoenvelhecimento

Gendler EC. Topical treatment of the aging face. *Dermatol Clin.* 1997;15(4):561-7.

Kligman AG, Grove MJ, Grove GL, Thorne EG. Topical tretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:836-40.

Manela-Azulay M. *Efeitos clínicos e histológicos resultantes da aplicação de vitamina C tópica a 5% no tratamento de fotoenvelhecimento*. Tese de Doutorado. Área de concentração: Dermatologia, UFRJ, 2003.

Rabello-Fonseca, Azulay DR, Mandadrim-de-Lacerda CA, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *JEADV.* 2008;1-10.

### Novos cosmecêuticos

Draelos, ZD. *Cosmecêuticos*. Elsevier: Rio de Janeiro, 2005.

Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T, Köhler T, Wegmann M. Fifty-kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNF- $\alpha$  expression in reconstituted epidermis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(4):210-7.

To-o K, Nomura K, Sugimoto K, Nishimura T, Kuriki T, Itoh M. Experimental study on cross-reactivity of alpha-arbutin toward p-phenylenediamine and hydroquinone in guinea pigs. *J Dermatol.* 2010 May;37(5):455-62.

\*Trata-se de um neologismo.

## *Peelings Químicos*

*Malba C. M. Bertino*

*Peeling* químico ou esfoliação química é a aplicação na pele de uma ou mais substâncias químicas esfoliantes, com a finalidade de remover de maneira controlada a epiderme e ou derme alteradas.

A camada removida pela esfoliação é, então, substituída por novas células. Este procedimento é utilizado para o tratamento de algumas doenças dermatológicas, tais como: melanoses e ceratoses actínicas, melasmas, hiperpigmentações pós-inflamatórias, acne e efélides, bem como para o tratamento do envelhecimento cutâneo.

Anatomicamente os *peelings* químicos são classificados em faciais e não faciais ou corporais, e, com relação à profundidade, em muito superficiais, superficiais, médios e profundos (Quadro 92.1).

A determinação da profundidade dos *peelings* depende do objetivo, e alguns fatores devem ser considerados, como o tipo de pele, a região anatômica a ser tratada e o agente químico utilizado. A limpeza e o desengorduramento da pele, a técnica de aplicação, o número de camadas aplicadas, além do tempo em que o agente permanece em contato com a pele também são fatores que podem influenciar na profundidade dos *peelings*.

A pele deve ser preparada 15 a 30 dias antes do procedimento com tretinoína tópica, associada ou não a despigmentantes como a hidroquinona. O ácido glicólico e a vitamina C também podem ser utilizados. É muito importante a conscientização e a adesão do paciente em relação à necessidade de fotoproteção diária com um protetor de amplo espectro, ultravioleta A e B (UVA/UVB), e fator de proteção solar (FPS), no mínimo, de 30. Os principais objetivos dessa

preparação são: afinar o estrato córneo para que o agente penetre de maneira uniforme e evitar a pigmentação pós-inflamatória, minimizando as complicações.

O paciente deve ser bem orientado quanto aos benefícios e às limitações do tratamento, evitando-se expectativas irreais e possíveis complicações.

## ► Principais agentes químicos utilizados

Os agentes químicos esfoliantes mais utilizados são o ácido tricloroacético (ATA), o ácido glicólico, a solução de Jessner, o ácido salicílico e a tretinoína (Quadro 92.2). De acordo com o seu mecanismo de ação, estes agentes são classificados em *cáusticos* (ATA), *metabólicos* (tretinoína, alfa-hidroxiácidos) e *tóxicos* (fenol, resorcinol, ácido salicílico).

Quadro 92.1	Classificação dos <i>peelings</i> quanto a sua profundidade.
Muito superficial	Remove a camada córnea
Superficial	Esfolia-se a epiderme parcial ou totalmente até a camada de células basais, ou até a junção dermoepidérmica
Médio	Esfolia-se a epiderme até derme papilar
Profundo	Esfolia-se a epiderme até derme reticular

A escolha do agente para o *peeling* depende da qualidade e da cor da pele do paciente, do preparo prévio, do estilo de vida e das expectativas do mesmo. As peles mais claras, fototipos I e II, são mais seguras para a realização de *peelings* médios e profundos. Nos fototipos mais escuros IV e V, deve-se optar por esfoliações químicas mais superficiais. Portanto, o conhecimento das classificações de Fitzpatrick (Quadro 73.2) e de Glogau (Quadro 92.3) possibilita a escolha do agente químico adequado, diminuindo as chances de complicações.

Quadro 92.2	Classificação dos agentes químicos mais utilizados no <i>peeling</i> .			
Muito superficial	Superficial	Médio	Profundo	
Ácido glicólico 30 a 50% (1 a 2 min)	Ácido glicólico 50 a 70% (2 a 20 min)	Ácido glicólico 70% (3 a 30 min)	Fenol	
Solução de Jessner (1 a 3 camadas)	Solução de Jessner (4 a 10 camadas)	ATA 35% a 50%	Fórmula de Baker-Gordon	
ATA 10% (1 camada)	Ácido salicílico 20 a 30% ATA 10 a 20% Tretinoína 1% a 5%	Solução de Jessner + ATA 35% Ácido glicólico 70% + ATA 35%		
		Fenol 88%		

Quadro 92.3	Classificação do fotoenvelhecimento de Glogau.
<b>Tipo I</b>	
<b>Fotoenvelhecimento leve</b>	
Idade entre 28 e 35 anos	
Sem rugas	
Alterações pigmentares discretas	
Sem ceratoses	
Poucas rugas	

Necessidade de pouca ou nenhuma maquiagem

## Tipo II

### Fotoenvelhecimento moderado

Idade entre 35 e 50 anos  
Rugas de movimento  
Lentigo senil  
Ceratoses palpáveis, mas não visíveis  
Pouca maquiagem

## Tipo III

### Fotoenvelhecimento avançado

Idade entre 50 e 60 anos  
Rugas em repouso  
Discromias, telangiectasias e ceratoses visíveis  
Rugas estáticas  
Necessidade de maquiagem sempre

## Tipo IV

### Fotoenvelhecimento grave

Idade entre 60 e 75 anos  
Somente rugas  
Pele de coloração amarelo-acinzentada  
Ceratoses e cânceres de pele  
Rugas por toda parte, sem pele normal  
A maquiagem não cobre as lesões

## ■ Ácido retinoico (tretinoína)

É um metabólito natural da vitamina A ácida que age aumentando a capacidade de renovação celular. O ácido retinoico, como agente químico esfoliante, é utilizado nas concentrações de 1 a 5% em propilenoglicol. A técnica é semelhante a das outras esfoliações químicas, recomendando-se deixar o produto em contato com a pele por um período de 6 h. O efeito esfoliante é discreto, correspondendo macroscopicamente a uma decapagem córnea, entretanto, histologicamente, seu efeito é compatível com as alterações histológicas do tratamento prolongado com retinoides tópicos, provocando diminuição da camada córnea, aumento na espessura da epiderme com maior organização do estrato de Malpighi e alongamento das cristas epidérmicas. Clinicamente, observam-se diminuição da hiperpigmentação, melhora da elasticidade e do turgor da pele (Capítulo 85).

## ■ Ácido tricloroacético

Descoberto por Jean-Baptiste Dumas em 1840, o ATA é um dos mais versáteis agentes utilizados em *peelings* químicos, por sua capacidade em proporcionar a esfoliação da pele em diferentes profundidades, por ser estável e não tóxico. É utilizado nas concentrações de 10; 20; 35 e 50% em solução aquosa, e a 11; 16,9 e 20%, em forma de pasta. Pode ser utilizado isoladamente ou em associação com o ácido glicólico a 40%, ou com a solução de Jessner. A pasta de ATA foi desenvolvida em veículo creme que contém em sua composição substâncias calmantes,



neutralizantes e umectantes, tornando possível que o dermatologista trabalhe com mais segurança e tranquilidade, além de oferecer maior conforto ao paciente. A sensação de ardor é mais discreta, comparando-se ao uso de ATA em solução aquosa. A pasta é aplicada uniformemente no dorso das mãos com uma espátula. Feito isto, aguarda-se de 3 a 5 min, e, então, a pasta é removida com gaze embebida em álcool. A partir daí, observa-se um *frost* discreto que posteriormente é substituído por eritema. O *frost*, coloração esbranquiçada da pele após a aplicação de ácido, deve-se à coagulação das proteínas da pele e, quanto mais branco e intenso for, mais profundo é o *peeling* (Figuras 92.1 e 92.2).



Figura 92.1 Frost discreto após a aplicação da pasta de ATA 20%.



Figura 92.2 Frost sólido, intenso após a aplicação de ATA 35%.

## ▪ Solução de Jessner

É uma combinação de resorcinol (14%), ácido salicílico (14%) e ácido láctico (14%) em etanol a 95%. É utilizada isoladamente ou em associação com outros agentes. É chamada de esfoliação combinada, cuja função é aumentar a penetrabilidade e uniformidade do agente, além de promover maior segurança durante a sua aplicação. A solução de Jessner pode ser associada ao ATA, ao ácido glicólico e à tretinoína.

## ▪ Ácido salicílico

É um  $\beta$ -hidróxiácido, descrito pela primeira vez para uso clínico por Unna, dermatologista alemão. Esse ácido apresenta propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, sendo de grande utilidade no tratamento da acne inflamatória nas concentrações de 20 e 30% em veículo hidroetanólico, que contém 95% de álcool e 5% de água. O ácido salicílico age diminuindo a adesão entre os corneócitos, promovendo uma esfoliação discreta e parcial da epiderme. Imediatamente após sua aplicação, sente-se ardência local, que é substituída por uma leve sensação de hipoestesia em 3 min. A evaporação do veículo leva à formação de uma máscara esbranquiçada proveniente da deposição dos cristais do ácido na pele. Observa-se que a uniformidade da aplicação é facilmente visualizada, evitando-se os riscos de aprofundamento do *peeling* por excesso de camadas. Orienta-se a remoção do ácido com água e sabão. O salicilismo, complicação mais grave que pode ocorrer, é acompanhado de zumbido, redução da audição, tontura e cefaleia. Portanto, deve-se evitar aplicar o agente em várias áreas corporais ao mesmo tempo, e orienta-se o aumento da ingestão de líquidos.

O *peeling* de ácido salicílico pode ser realizado com segurança nos fototipos IV, V e VI. Como

resultado, observa-se melhora nos quadros de acne graus I e II com diminuição da hiperpigmentação pós-inflamatória, diminuição dos microcomedões e reparação das pústulas.

## ■ **Ácido glicólico**

Trata-se de um  $\alpha$ -hidróxiácido (AHA) utilizado como agente de *peeling* nas concentrações de 30 a 70%; esfolia a epiderme parcial ou totalmente até a junção dermoepidérmica. É indicado para tratamento de fotoenvelhecimento leve e moderado e como coadjuvante no tratamento da acne comedoniana e inflamatória.

## ■ **Fenol**

Os *peelings* profundos atingem a derme reticular, e são realizados com o fenol na fórmula de Baker-Gordon (Quadro 92.4). Após a aplicação na pele, 70% do fenol é absorvido em 30 min, sendo 75% eliminados pelos rins e outros 25%, metabolizados pelo fígado. Em função de sua toxicidade cardíaca, renal e hepática, o uso do fenol é indicado mediante monitoramento do paciente.

**Quadro 92.4**

Fórmula de Baker-Gordon.

Fenol USP 88%	3 mL
Óleo de cróton	3 gotas
Sabão líquido	8 gotas
Água destilada	2 mL

A esfoliação química ideal é aquela que provoca a menor necrose e induz a maior formação possível de tecido novo. Esse é o conceito que corrobora a ideia de que repetidas esfoliações superficiais e médias são preferíveis às esfoliações mais profundas, pois estas envolvem maiores riscos de complicações e períodos mais longos de recuperação. Esfoliações subsequentes apresentam baixo risco e criam benefícios cumulativos superiores aos resultados de uma única esfoliação. Existe, ainda, uma tendência atual em combinar mais de um agente na realização desses procedimentos, objetivando melhores resultados com menores riscos: são os *peelings* combinados.

## ▶ **Técnicas de aplicação**

### ■ **Peeling químico facial**

Inicialmente, limpa-se a região a ser tratada com loção cremosa, e desengordura-se com álcool e acetona. Em seguida, aplica-se o ácido, respeitando as unidades anatômicas: região frontal, região malar direita e esquerda, dorso nasal, região supralabial, região mentoniana, pálpebras superior e inferior. É importante lembrar que nos *peelings* médios e profundos o agente deve ser aplicado 1 cm abaixo do arco da mandíbula, 1 cm além da linha de implantação dos cabelos e nos lóbulos

das orelhas.

## ■ Peeling químico não facial

A técnica de aplicação é a mesma das esfoliações faciais, iniciando-se com a limpeza e o desengorduramento prévio da pele a ser tratada com álcool e acetona. A maioria dos agentes pode ser utilizada nas esfoliações corporais. É importante lembrar que a reepitelização nestas regiões é mais lenta, em função do menor número de unidades pilosebáceas, portanto, devem-se evitar esfoliações químicas médias e profundas. Devido à extensão da área, há risco de toxicidade com alguns agentes utilizados, como o ácido salicílico.

Os *peelings* químicos são reações exotérmicas, ou seja, liberam calor, e dependendo do agente utilizado, podem ser desconfortáveis. Com o ATA, que após a sua aplicação não tem como ser neutralizado, o que se faz de rotina é a aplicação de compressas embebidas com álcool ou água gelada e a aeração com leque ou ventilador portátil para diminuir o desconforto. O ácido glicólico pode ser neutralizado com uma solução de bicarbonato de sódio a 10%.

## ► Evolução e cuidados pós-procedimento

A pele começa a descamar suavemente de 2 a 3 após as esfoliações químicas superficiais, e o processo completa-se ao final de 7 a 10 dias. A principal orientação é utilizar filtros solares diariamente e não se expor de maneira prolongada à luz solar por um período de 30 dias. Esse procedimento pode ser repetido com intervalos de 10 a 15 dias, aconselhando-se de 1 a 5 sessões.

Nas esfoliações químicas médias, a descamação é mais intensa e demorada, ocorrendo entre 10 e 15 dias. Se houver necessidade de repetição do procedimento, exige-se um intervalo maior entre as aplicações, de 30 a 60 dias.

É importante que as orientações pós-esfoliações químicas sejam seguidas corretamente, evitando-se algumas complicações.

O paciente deve ser orientado em relação:

- à manutenção do esquema de fotoproteção
- à limpeza da pele tratada com sabões suaves ou loções de limpeza
- à utilização de compressas geladas de soro fisiológico ou água nas primeiras 24 h
- ao uso de hidrocortisona tópica na vigência de prurido e/ou lesões eczematosas
- à não remoção da pele que começa a descamar
- à não utilização de ácidos durante este período
- à não frequência à praia ou à piscina por um período de 30 dias
- ao retorno à clínica para avaliação periódica
- ao fato de se evitar que jatos d'água caiam diretamente sobre a área tratada na primeira semana após o procedimento

à reintrodução dos ácidos assim que o processo de descamação completar-se.

## ► Complicações e contraindicações ao procedimento

O *peeling* químico é um procedimento de execução fácil e rápida, mas que pode evoluir com complicações, as quais podem advir em decorrência de fatores intrínsecos, como em algumas doenças preexistentes (rosácea, lúpus eritematoso, eczemas e atopia), que podem ser exacerbadas. Além disso, quanto maior a profundidade do *peeling*, maiores as chances de complicações. Por isso, é de fundamental importância que o médico tenha conhecimento da anatomia e da fisiologia da pele, e que esteja familiarizado com os agentes escolhidos para a realização do *peeling*.

Dentre as complicações, podem ser citadas: diluição do agente pela lágrima, superficializando o *peeling*; erupção acneiforme; hiperpigmentação pós-inflamatória; eritema persistente; hipocromia; infecção bacteriana, fúngica ou viral; e as escoriações, levando a uma descamação prematura.

Sendo assim, é importante que o dermatologista saiba em quais situações deve contraindicar a realização de *peelings* químicos (Quadro 92.5).

Quadro 92.5	
Contraindicações aos <i>peelings</i> químicos.	
Relativas	Absolutas
Expectativas irreais	Cicatrizes hipertróficas
Estresse intenso	Queloides
Verão	Fototipos V e VI
Herpes simples	Gravidez
Isotretinoína por via oral	Amamentação
Feridas abertas	Estresse intenso
Fototipo IV	Escoriações

É importante ressaltar que a esfoliação química não é capaz de mudar o tamanho dos óstios foliculares, melhorar a elasticidade da pele, melhorar cicatrizes profundas, remover totalmente a hiperpigmentação nem remover telangiectasias da face.

Após a realização da esfoliação química bem-sucedida, observam-se: correção do dano solar, diminuição das rugas, melhora da hiperpigmentação irregular e suavização das cicatrizes superficiais (Figura 92.3 A e B).



Figura 92.3 A. Dorso das mãos antes do tratamento, com numerosas melanoses actínicas. B. Dorso das mãos após aplicação da pasta de ATA 20%, observando-se diminuição das melanoses actínicas.

## ► Bibliografia

- Brody HJ. *Chemical peeling and resurfacing*. 2<sup>+</sup> ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997.
- Chiarello SE, Resnik BI, Resnik SS. The TCA masque: a new cream formulation used alone and in combination with Jessner's Solution. *Dermatol Surg*. 1996 Aug;22(8):687-90.
- Cucé LC, Bertino MC, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peeling. *Dermatol Surg*. 2001 Jan;27(1):12-4.
- Hevia O, Nemeth AJ, Taylor JR. Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch Dermatol*. 1991 May;127(5):678-82.
- Kotler R. *Chemical Rejuvenation of the Face*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992.
- Monheit GD. Combination medium-depth peeling: The Jessner's + TCA peel. *Facial Plastic Surg*. 1996 Apr;12(2):117-24.
- Rubin MG. *Série Procedimentos em Dermatologia Cosmética – Peeling químico*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- Takenaka Y, Hayashi N, Takeda M, Ashikaga S, Kawashima M. Glycolic acid chemical peeling improves inflammatory acne eruptions through its inhibitory and bactericidal effects on *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol*. 2012 Apr;39(4):350-4.

# Subcisão

*Denise Steiner e Tatiana Steiner*

## ► Conceito

O termo *subcisão* advém do termo inglês Subcision® *subcutaneous incisionless surgery*; em português, cirurgia subcutânea sem incisão), definido como técnica para tratamento de depressões cutâneas, como cicatrizes atróficas e/ou retráteis, bem como rugas.

Em 1995, David e Norman Orentreich descreveram a técnica como um método de descolamento subdérmico para tratar cicatrizes deprimidas e rugas, utilizando uma agulha hipodérmica capaz de realizar descolamento dérmico e liberação dos septos fibrosos. Em 1997, Hexsel e Mazzuco descreveram a técnica para lipodistrofia ginoide (*celulite*) de grau avançado.

A subcisão é um método de simples realização, seguro, de baixo custo, com resultados significativos a partir da segunda sessão e de grande aceitação e satisfação por parte dos pacientes. A melhora das cicatrizes é progressiva e dependente da quantidade de sessões realizadas. Atualmente, tem aplicação prática para o tratamento de cicatrizes, rugas, lipodistrofia ginoide, estrias, cicatrizes e depressões causadas por fatores diversos.

A indicação correta é crucial para o sucesso do tratamento. O procedimento cirúrgico depende de boa técnica e acompanhamento pós-operatório rigoroso para conduzir de modo apropriado os efeitos colaterais, evitando possíveis complicações.

## ► Mecanismo de ação

A técnica pode ser indicada para qualquer área do corpo que apresente alterações do relevo

cutâneo com depressão e atrofia.

O mecanismo de ação está associado à liberação de septos fibrosos nos casos de cicatrizes de acne e lipodistrofia ginoide (LDG), e também ao estímulo do colágeno, pós-trauma, para o tratamento de rugas, sulcos, estrias e cicatrizes atróficas.

Assim, a subcisão atuará e provocará seu efeito por meio de: (1) liberação, em planos mais profundos, de traves e septos fibrosos encontrados abaixo da cicatriz, responsáveis pela retração da pele; (2) trauma controlado, estimulando formação de hematoma, que iniciará a cascata inflamatória relacionada com a cicatrização. Nesse caso, serão liberados interleucinas e fatores de crescimento, os quais provocarão neocolagênese e remodelação do colágeno. Assim, haverá preenchimento autólogo e fisiológico pelo novo tecido conjuntivo, com melhora da depressão (Figura 93.1).



Figura 93.1 Subcisão. Procedimento após a marcação.

## ► Técnica

O procedimento pode ser realizado com agulhas de calibres variados, dependendo do tamanho da depressão. Para retrações superficiais, devem ser utilizadas agulhas finas, de calibres de 21 a 27G. As profundas são corrigidas com agulhas de 16 a 18G e necessitam de divulsão em planos profundos. Há agulha especial e específica para esse procedimento, chamada BD Nokor®, de 16 e 18G (Figura 93.2). Ela apresenta ponta triangular cortante e é acoplada a um cabo especial, o que



confere maior precisão ao movimento (Figura 93.3).



Figura 93.2 Agulhas Nokor® 16G e 18G.



Figura 93.3 Cabo para agulhas.

A área deve ser previamente marcada com caneta específica. Após limpeza e assepsia adequadas, realiza-se anestesia infiltrativa, com margem de segurança que ultrapassa os limites da cicatriz, possibilitando maior conforto ao paciente. Ao introduzir a agulha 1 a 2 mm do início da depressão é importante deixar a superfície plana e estável, inserindo-a com o bisel voltado para cima e sempre paralelo à superfície da pele.

A profundidade da inserção variará de acordo com o tamanho da depressão, podendo ser intra ou subdérmica. Realizam-se movimentos anteroposteriores e de laterolateralização, com o intuito de seccionar as traves fibróticas encontradas abaixo da retração. O término do procedimento ocorre quando não há mais resistência aos movimentos (eliminação das traves fibróticas) e é notável o levantamento da cicatriz.

Em seguida, deve-se fazer hemostasia com uma gaze e curativo compressivo em toda a região

abordada, bem como administrar antibiótico oral para a maioria dos casos, utilizando cefalosporinas de primeira geração por 7 dias. Analgesia é recomendada nas primeiras 48 h, bem como reavaliação para troca do curativo.

A quantidade de sessões depende do tamanho, da profundidade e do local da lesão. Na maioria dos casos, o resultado é superior quando se realiza mais de uma sessão.

## ▶ Indicações

Há diversas indicações para a utilização da técnica, como: cicatrizes de acne, rítmicas faciais, sulcos profundos, LDG, estrias e cicatrizes deprimidas traumáticas.

Cada indicação da técnica de subcisão tem peculiaridades, as quais serão abordadas a seguir.

### ■ Cicatriz de acne

Em muitos pacientes, a resposta inflamatória da acne resulta em cicatrizes dos mais variados tipos. Apesar de existirem muitas modalidades para o tratamento de cicatriz de acne, como *laser*, dermoabrasão e preenchimento com colágeno, a subcisão é um método seguro e eficaz para o tratamento inicial, à exceção do tipo *ice pick*. Sua melhor indicação é para cicatrizes deprimidas distensíveis retráteis, com base na classificação de Kadunc e Almeida (2003).

Nesse tipo de cicatriz, observam-se retração e aderência central, ao distender a área acometida. A subcisão é indicada para eliminar os septos fibrosos que provocam a retração (Figuras 93.4 e 93.5).



Figura 93.4 Subcisão. A. Antes do procedimento. B. Um mês após a quarta sessão.



Figura 93.5 A. Cicatrizes deprimidas retráteis pré-subcisão. B. Subcisão após 4 meses – segunda sessão.

Na face, são utilizadas agulhas mais delicadas, cujo calibre varia de 26 a 22G, podendo ser realizado bloqueio anestésico de algumas regiões. O tratamento deve ser evitado em áreas dos ramos do nervo facial, chamadas de zonas de perigo, e o procedimento cirúrgico só pode ser realizado se não houver lesão ativa de acne.

Os movimentos podem ser pendulares para cortar a fibrose muito intensa da região; em retrações profundas, podem ser utilizadas agulhas de maior calibre. É fundamental não realizar movimentos repetitivos em um mesmo local e não deixar a agulha superficial, a fim de evitar cicatriz hipertrófica. Imediatamente após a retirada da agulha, é preciso fazer a compressão local para impedir a formação de grandes coágulos. O curativo é realizado com Micropore®, delimitando toda a área de tratamento.

A região tratada fica edemaciada e arroxeadada, porém sem dor preocupante. O acompanhamento deve ser frequente e rigoroso para evitar nódulos fibróticos. Outros procedimentos podem ser realizados 15 dias após a subcisão.

## ▪ **Rugas e sulcos da face**

A subcisão é indicada para rugas profundas, especialmente na glabella, na fronte e no contorno da região mentoniana. Pode também ser realizada nas linhas horizontais do pescoço, assim como nas linhas do sono que se instalam no colo.

Muitas vezes, com a finalidade de complementar o tratamento, outros procedimentos são associados, como preenchimento, toxina botulínica, *peelings* e *laser*. A subcisão pode ser

realizada previamente à injeção de preenchedores, pois, assim, haverá potencialização do resultado.

Para rugas da face, do pescoço e do colo, deve-se evitar o uso da agulha Nokor®, devido à sensibilidade da região. Nesse caso, é melhor dar preferência a agulhas delicadas de 30 a 22G.

No tratamento de rugas finas e superficiais, é preciso evitar a superficialização da agulha, para impedir a ocorrência de cicatriz hipertrófica. O curativo compressivo deve ser colocado em cima do sulco ou da ruga tratada e removido após 48 h (Figura 93.6).



Figura 93.6 A. Ruga no sulco nasolabial pré-subcisão. B. Dois meses após o procedimento.

## ▪ Lipodistrofia ginoide

A subcisão é também indicada para tratamento de celulite grau (G) III a IV em que haja retrações e nódulos fibróticos visíveis, mesmo sem a contração muscular. Porém, não é uma boa opção para flacidez e celulite GI e II.

Na mulher, devido a peculiaridades favorecedoras da pele e do tecido subcutâneo, a celulite é uma condição frequente. Por isso, é importante entender sua fisiopatologia para indicar o procedimento em questão.

A matriz extracelular da derme profunda é um gel viscoso de macromoléculas (glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas) muito hidratadas, que formam um arcabouço para as estruturas circundantes – fibras, vasos e células.

Outro componente dérmico e do tecido celular subcutâneo (TCSC) é o tecido conjuntivo, que

pode ser frouxo ou denso. O tecido conjuntivo frouxo é o mais comum, preenche espaços entre feixes musculares e serve de apoio para os epitélios dos anexos, formando uma camada em torno de vasos sanguíneos e linfáticos. É delicado, flexível, pouco resistente a trações e encontrado na derme papilar.

Já o tecido conjuntivo denso pode ser dividido em dois tipos: o não modelado e o modelado. No tecido conjuntivo não modelado predominam fibras colágenas, de forma tridimensional, que conferem alguma resistência a trações exercidas em qualquer direção e estão localizadas na derme profunda, na derme reticular e no TCSC. Já no tecido conjuntivo denso modelado, há fibras organizadas, as quais formam estruturas anatômicas que resistem a fortes trações. Os tendões são exemplos desse tecido, que pode ser formado em locais que contêm tecido conjuntivo, em resposta a agressões e trações locais em determinados sentidos.

A síntese e a composição dessa matriz e do tecido conjuntivo sofrem influências nutricionais e hormonais (estrógeno, progesterona, testosterona), e tanto a matriz como o tecido conjuntivo são mais densos e resistentes no homem do que na mulher.

Outra diferença muito importante, talvez a mais importante, é que no TCSC do homem o tecido conjuntivo forma septos de sustentação mais grossos que na mulher e diagonais em relação à pele, como uma verdadeira rede de sustentação. Esta, além de mais firme, faz com que a gordura, quando aumenta no TCSC, seja distribuída de modo uniforme, espalhando-se paralelamente à superfície corporal e ao longo dela, de modo que não se formem ondulações ou irregularidades clinicamente.

Na mulher os septos de sustentação são menos densos e distribuem-se perpendicularmente à superfície corporal. Não formam, portanto, uma rede de sustentação e predisõem projeções da gordura subcutânea em direção à superfície toda vez que há aumento (até com formação de ilhas de gordura dérmica, por protrusão) ou edema da região.

No tratamento da celulite são utilizadas agulhas de calibres maiores, como a Nokor® 18 e 16G, no nível subdérmico, devido a retrações profundas e fibróticas (Figuras 93.7 e 93.8).



Figura 93.7 Subcisão. Procedimento após marcação. Agulha Nokor® 16G, com bisel voltado para cima.



Figura 93.8 A. Antes do procedimento. B. Resultado após 1 mês (primeira sessão).

Os movimentos visam descolar a fibrose, eliminando os septos que causam as depressões, além de provocar neocologênese para preenchimento da depressão com o novo tecido. O hematoma subsequente é extenso e intenso, o que requer recomendação de antibiótico para evitar infecção local.

Após a subcisão nas nádegas, é interessante realizar o curativo compressivo e recomendar o uso de bermuda elástica compressiva por 30 dias. Além disso, 5 a 7 dias depois do procedimento, é indicada a realização de drenagem linfática ou sessões de endermologia para evitar a formação

dos nódulos fibróticos.

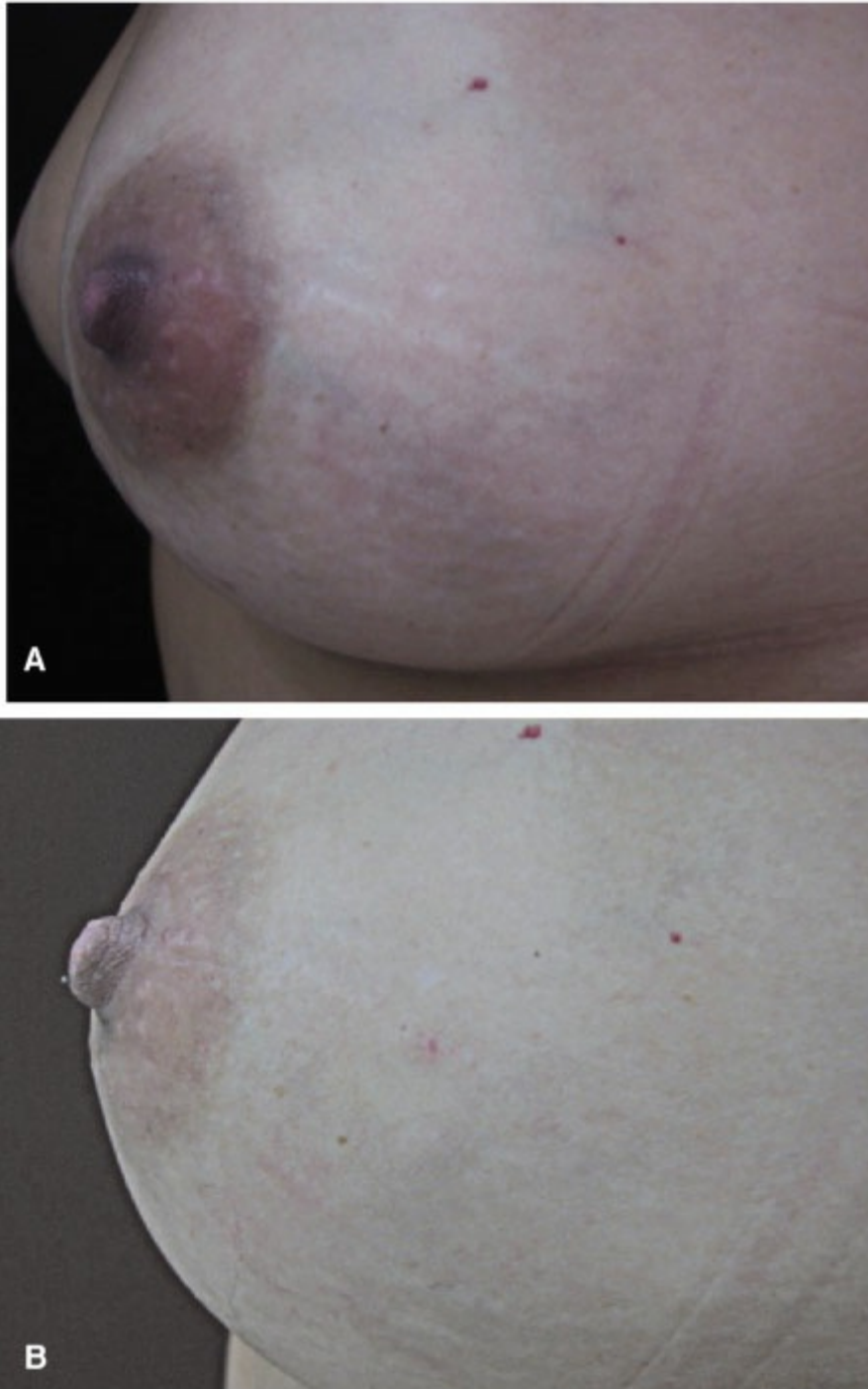


Figura 93.9 A. Estria, pré-subcisão. B. Subcisão da estria após 1 mês.





Figura 93.10 Subcisão. Durante o procedimento, agulha abaixo da estria.



Figura 93.11 Subcisão, pós-imediato. Observe edema local na região das estrias.

É preciso realizar compressão por alguns minutos, seguida de curativo compressivo em toda a área abordada, o qual deve ser trocado em 48 h. Além disso, o uso de bermuda elástica é fundamental durante 1 mês após o procedimento quando o tratamento for realizado nas regiões abdominal, glútea e culote.

## ► **Contraindicações**

Como em todos os procedimentos dermatológicos, a subcisão tem contraindicações absolutas e

relativas:

- absolutas: infecção ativa no local a ser tratado, distúrbios graves de coagulação diagnosticados previamente, cicatrizes tipo *ice pick*, flacidez relevante e celulite GI/II
- relativas: uso concomitante de isotretinoína sistêmica, tratamento com isotretinoína há menos de 3 meses, uso de anticoagulantes, uso de imunossupressores, rugas dinâmicas, cicatrizes de acne não distensíveis, tendência a quelóide e cicatriz hipertrófica, distúrbios menores de coagulação, proximidade a estruturas nobres como grandes vasos sanguíneos ou nervos e tabagismo (pelo risco de necrose tecidual).

## ► **Complicações**

Todo tratamento invasivo está sujeito a complicação. Para evitá-la, são importantes a indicação correta e a observação das contraindicações absolutas e relativas.

Na subcisão é esperada a formação do hematoma que iniciará o recrutamento de elementos para a cicatrização e neocolagênese, mas o mesmo não deve ser exagerado. Os movimentos precisam ser suaves e limitados, dependendo da proposta de tratamento, pois o trauma excessivo pode provocar fibrose e nódulos endurecidos.

O edema pós-operatório, assim como o hematoma, não são efeitos colaterais, uma vez que fazem parte da sequência de acontecimentos (Figura 93.12).



Figura 93.12 Hematoma local 1 semana após subcisão.

Os efeitos indesejados são apresentados a seguir.

- ▶ **Sensibilidade local.** Aumento da sensibilidade local nos dias subsequentes. Nesse caso, realizar analgesia nas primeiras 48 h.
- ▶ **Infecção.** Infecção local que pode ocorrer, principalmente, no tratamento de cicatrizes de acne, quando houver lesão ativa. Pode haver infecção por micobactérias pelo trauma em local contaminado. O tratamento deve ser imediato, com antibióticos de largo espectro e drenagem local quando necessário.
- ▶ **Nódulos subcutâneos.** Áreas endurecidas pela formação do novo tecido conjuntivo. Na maior parte dos casos desaparecem espontaneamente em 3 meses. Podem ser evitados com uso de bermuda compressiva e drenagem linfática na área cirúrgica. Iniciar 5 dias após a cirurgia, durante 1 mês 2 vezes/semana.
- ▶ **Sobrecorreção.** Em 5 a 10% dos casos, devido à resposta fibroplástica exagerada. Pode ser administrado corticoide de depósito injetável local 1 mês após o procedimento.
- ▶ **Cicatrizes hipertróficas e queloides.** Cicatriz hipertrófica ocorre em 1,7% dos casos, principalmente no tratamento de rugas da face realizado de maneira superficial. A terapêutica pode incluir corticoide de depósito injetável e *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado.

▶ **Hemossiderose.** Ocorre pelo extravasamento de hemácias e depósito de hemossiderina. Acomete, principalmente, pacientes com dieta rica em ferro ou em uso de ferro oral. São manchas que podem ser mais difíceis de resolver; o ideal é recomendar dieta pobre em ferro dias antes do procedimento.

▶ **Hiperpigmentação pós-inflamatória.** É comum e tende a durar alguns meses, principalmente em indivíduos de fototipo alto ou hematoma muito intenso.

Para o tratamento das manchas, pode ser usado o ácido tioglicólico a 20%, aplicado no local por 15 a 20 min, 1 vez/semana, além de *laser* para manchas mais profundas.

## ▶ Bibliografia

- Alam M, Omura N, Kaminer MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg.* 2005 Mar;31(3):310-7.
- AlGhamdi KM. A better way to hold a Nokor needle during subcision. *Dermatol Surg.* 2008 Mar;34(3):378-9.
- Alsufyani MA, Alsufyani MA. Subcision: a further modification, an ever continuing process. *Dermatol Res Pract.* 2012; 685347.
- Balighi K, Robati RM, Moslehi H, Robati AM. Subcision in acne scar with and without subdermal implant: a clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Jun;22(6):707-11.
- Goodman GJ. Therapeutic undermining of scars (subcision). *Australas J Dermatol.* 2001 May;42(2):114-7.
- Hexel DM, Mazzuco R. Subcision: a treatment for cellulite. *Int J Dermatol.* 2000 Jul;39(7):539-44.
- Kadunc BV, Trindade de Almeida AR. Surgical treatment of facial acne scars based on morphologic classification: a Brazilian experience. *Dermatol Surg.* 2003 Dec;29(12):1200-9.
- Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg.* 1995 Jun;21(6):543-9.
- Ortega JF. Subincisão em cicatriz de acne: revisão da literatura e apresentação de casos. Monografia de conclusão de curso de pós-graduação do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, 2005.

# Preenchimento Cutâneo

*Jayme de Oliveira Filho e Flávia N. Ravelli*

As técnicas de preenchimento cutâneo tornam-se cada vez mais frequentes na rotina diária dos especialistas em dermatologia. Todavia, a disponibilidade de diversas substâncias de preenchimento torna difícil a decisão de qual produto é mais adequado para cada indicação.

Essas técnicas vêm sendo empregadas não só na correção das manifestações do envelhecimento, podendo melhorar significativamente sulcos, depressões, imperfeições, cicatrizes, rugas, flacidez, perda do contorno e volume faciais.

## ► Preenchedor ideal

O perfil ideal de um preenchedor é o que ofereça as características apresentadas no Quadro 94.1.

**Quadro 94.1**

Características do preenchedor ideal.

Seguro (aprovado pela Anvisa ou pela FDA)

Biocompatível

Com anestésico na formulação

Baixo custo

Aplicação simples (flexível, maleável)

Fácil de armazenar

Nenhum ou pequeno potencial de desenvolver reação inflamatória do tipo corpo estranho

Capaz de estimular a produção de colágeno autógeno

Não carcinogênico

Não teratogênico

Sem risco de o produto migrar para outros locais

Boa durabilidade

Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA = Food and Drug Administration.

Ainda não foi desenvolvido o preenchedor ideal. Pela experiência dos autores deste capítulo, o preenchedor que hoje mais se aproxima do ideal é o ácido hialurônico, que será mais bem caracterizado posteriormente neste capítulo.

## ► **Classificação dos preenchedores**

Os preenchedores podem ser classificados das seguintes maneiras:

- quanto à fonte de obtenção:
  - homólogos: autólogos e de doadores humanos
  - heterólogos: sintéticos, de origem animal ou da fermentação de bactérias
  - mistos
- quanto ao tempo de permanência do material:
  - biodegradáveis (transitórios): colágeno, ácido hialurônico, ácido hialurônico + dextrana, ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio, álcool polivinílico
  - não biodegradáveis (permanentes): silicone, poliacrilamida, polialquilamida
  - associações de biodegradáveis com não biodegradáveis: colágeno + polimetilmetacrilato – PMMA (Artecoll®/Artefill®); ácido hialurônico + hidroximetilmetacrilato (DermaLive®/DermaDeep®)
- quanto ao estado físico: sólidos, gelatinosos ou líquidos
- quanto ao local de implantação: intradérmicos ou subcutâneos
- quanto ao modo de ação:
  - volumizadores (empregam volume aos tecidos): ácido hialurônico, colágeno, gordura
  - estimuladores de colágeno: ácido poli-L-láctico, PMMA, hidroxiapatita de cálcio, silicone, poliacrilamidas
  - mistos: poliacrilamidas + ácido hialurônico.

## ► **Tipos de preenchedores**

Serão abordados aqui os preenchedores mais utilizados na prática clínica do dermatologista.

### ■ **Ácido hialurônico**

#### **Definição**

O ácido hialurônico (AH) é um dos mais prevalentes glicosaminoglicanos da derme e pode ser encontrado em todos os tecidos dos vertebrados. Sua redução durante o processo de

envelhecimento intrínseco e fotoinduzido já é bem estabelecida.

O AH é um polissacarídeo altamente hidrofílico, conseguindo reter muito mais do que seu próprio peso em água. É composto por unidades repetidas de ácido D-glicurônico e N-acetilglucosamina. Para ser efetivo como um preenchedor, no entanto, é necessário um *cross-linking* (ligações cruzadas) das cadeias de polissacarídeos para que seu processo de degradação seja alentecido.

## **Indicações**

Os preenchedores de AH podem ser usados no sulco nasogeniano, nos lábios, na glabella, nas rugas periorculares, nas rugas frontais, nas rugas da marionete, no remodelamento facial (quando usado sobre a proeminência malar e têmporas), no sulco nasojugal, no pescoço e no colo (Figura 94.1).



**Figura 94.1** Bom resultado após tratamento do sulco nasojugal, nasogeniano e dos lábios com ácido hialurônico.

Deve-se ter o cuidado de introduzir o AH no local correto; se introduzido muito superficialmente, pode causar irregularidades e nodulações na superfície da pele, além do

indesejado *efeito Tyndall* (coloração azulada na pele). Já o posicionamento do AH muito profundamente compromete o efeito e a duração final do procedimento.

Quando o preenchimento for feito em áreas intensamente vascularizadas (região temporal, próximas do globo ocular e, principalmente, a glabella), deve-se ter o cuidado de evitar a injeção intravascular inadvertida, que pode levar à oclusão arterial terminal com posterior necrose cutânea.

Os AH diferem entre si em relação à duração e ao comportamento do produto de acordo com peso molecular, tamanho das partículas, concentração e diferenças nas propriedades do *cross-linking*.

A concentração do preenchedor é expressa em mg/mL, representando a quantidade total de AH dentro do produto (*i. e.*, AH em gel ou *cross-linked* + AH em fluido solúvel ou livre). É importante ressaltar que dentro das ampolas de AH são adicionados AH fluidos ou livres para tornar o produto mais maleável e facilitar sua aplicação. Esses fluidos solúveis são facilmente metabolizados e não contribuem para a duração e efetividade do produto. Somente o AH com *cross-linking* consegue resistir à degradação enzimática e pelas espécies reativas de oxigênio, tornando o produto mais duradouro. Sabe-se que a concentração de AH é o fator que mais influencia a duração do produto após sua aplicação.

## **Complicações**

Imediatamente após o procedimento, é comum ocorrer eritema e edema local, que se resolvem espontaneamente em horas ou dias, sendo rara a necessidade do uso de anti-inflamatórios. Compressas frias são de ótima valia nesses casos. Caso o produto seja introduzido com técnica incorreta, com deposição intermitente do material e sobreposição do mesmo, surgem os nódulos, que devem ser tratados com massagens locais várias vezes ao dia. A formação de hematomas é uma preocupação comum aos pacientes, e deve ser tratada com pomadas ou géis contendo heparina sódica, aplicados de 2 a 3 vezes/dia. Em termos gerais, o eritema e o edema geralmente somem após 24 h do procedimento, mas os hematomas podem persistir por mais de 1 semana.

Além das complicações citadas anteriormente, também foram descritas as seguintes manifestações após o uso de AH: reações alérgicas, formação de granulomas tanto infecciosos quanto não infecciosos, erupção acneiforme, entre outras. Foi descrito um caso dramático de angioedema após preenchimento labial com AH.

O grande benefício do AH é a possibilidade de tratar os nódulos, os granulomas e as reações alérgicas com a injeção de hialuronidase, enzima capaz de degradar rapidamente o AH. Outra opção que pode ser utilizada nesses casos é o corticosteroide intralesional, que também fornece bons resultados nos casos de edema persistente pós-procedimento.

## **▪ Ácido poli-L-láctico**



## **Definição**

O ácido poli-L-láctico é um estimulador dérmico inicialmente usado na lipodistrofia do paciente HIV-positivo. Age estimulando a regeneração e a produção de fibroblastos, apresentando duração aproximada de 2 a 4 anos.

## **Indicações**

É indicado para tratamento de rugas, flacidez, cicatrizes atróficas, sulco nasogeniano proeminente e para promover volume e contorno nas regiões malares e zigomáticas.

## **Complicações**

Os principais efeitos colaterais são: formação de hematomas, edema e nódulos subcutâneos. Para evitar a formação dos nódulos, deve-se massagear o produto logo após a aplicação e orientar o paciente a também massagear em casa – 5 vezes/dia durante 5 dias, com auxílio de um emoliente. Caso os nódulos persistam, pode ser necessário tratamento com aplicações de corticosteroide intralesional.

## **▪ Hidroxiapatita de cálcio**

## **Definição**

Seu uso foi aprovado para o aumento de partes moles em 2006. É um produto fabricado mediante o processo de bioengenharia, servindo como “esqueleto” para a fabricação de novas células, principalmente osteoblastos e fibroblastos, o que confere longa durabilidade ao produto. A molécula de hidroxiapatita de cálcio (HC) é idêntica àquela presente no osso humano, sendo, por isso, considerada segura pela Food and Drug Administration (FDA) para uso médico. Após ser injetada na pele, estimula a produção de osso (se introduzida próximo ao periósteo) ou de colágeno (se introduzida em partes moles). Por isso é tão importante que seja aplicada no local correto, sendo o uso do produto subdérmico.

## **Indicações**

As principais são: tratamento do sulco nasogeniano e rugas da marionete profundas, tratamento de cicatrizes de acne, tratamento do contorno facial, emprego de volume à região malar e aumento. Também pode ser usado para rejuvenescimento das mãos.

O produto tem duração de cerca de 2 anos. Reações alérgicas ao produto não são comuns. Esse material não deve ser aplicado nos lábios, já que as contrações repetidas do músculo orbicular da boca podem causar mobilização e posterior depósito na forma de nódulos do produto nas regiões perioral e nos próprios lábios. Caso isso ocorra, o tratamento deve ser feito com a introdução de uma agulha grossa seguida da expressão do material.

## **Contraindicações**

As principais contraindicações ao uso da HC são: trauma, cirurgia prévia ou preenchedor

permanente na área a ser tratada. Deve-se evitar a aplicação nos pacientes que não toleram a sensação de “palpar” o produto através da pele.

## **Complicações**

As principais são: edema, hematomas e áreas de produto palpáveis sob a pele. É comum a formação de eritema local que desaparece após as primeiras 48 h da aplicação. Não é incomum a formação de nódulos cutâneos, que devem ser tratados com aplicação de corticosteroides intralesionais ou cirurgicamente, caso necessário. É importante ressaltar a ausência de casos de oclusão arterial terminal por HC na literatura.

### **▪ Polimetilmetacrilato**

#### **Definição**

O polimetilmetacrilato (PMMA) apresenta, em sua constituição, além do próprio PMMA, colágeno bovino e lidocaína. Suas partículas são não reabsorvíveis, induzem a uma reação do tipo corpo estranho e tornam-se encapsuladas em meio ao tecido conjuntivo, produzindo aumento duradouro das partes moles.

Como na formulação de alguns desses produtos encontra-se colágeno bovino, há necessidade de realização de teste cutâneo previamente a sua aplicação.

#### **Indicações**

O PMMA pode ser usado para tratamento de sulcos, rugas, cicatrizes de acne, melhora do contorno facial, além da correção de outros defeitos do tecido conjuntivo. Atualmente a maior indicação é na volumização da lipodistrofia nos pacientes HIV-positivos, optando por preenchedores não definitivos nos tratamentos das outras alterações cutâneas.

#### **Contraindicações**

Pacientes alérgicos a colágeno, lidocaína, com trauma ou ferida no local a ser tratado e teste cutâneo positivo ao PMMA.

#### **Complicações**

As principais são: eritema, edema, hematoma, prurido, alergia, formação de cicatriz hipertrófica, dor (dias após o procedimento), distribuição desigual do produto e formação de granulomas, que podem ocorrer meses após a aplicação.

### **▶ Indicações gerais**

As indicações para os preenchedores são:

- melhora do contorno e volumes faciais
- tratamento adjunto à flacidez (pelo estímulo à produção de colágeno)

- tratamento da lipodistrofia do paciente com HIV
- realização de reparos finos: reconstrução do filtro nasolabial, do dorso e ponta nasal
- tratamento de linhas, sulcos e rugas faciais (sulco nasogeniano, frontal, glabellar, periocular, sulco nasojugal, perioral, comissuras e ângulos labiais)
- correção de cicatrizes e depressões, inclusive como tratamento adjunto da lipodistrofia ginoide
- correção de assimetrias e de deformidades faciais, sejam elas congênitas ou adquiridas (hemiatrofia facial, traumas)
- tratamento da perda do volume do lóbulo da orelha
- redefinição do contorno, projeção e volume labial
- hidratação cutânea (tratamento mesoterápico).

## ▶ **Contraindicações gerais**

As contraindicações gerais para os preenchedores são:

- gestantes e lactantes
- antecedente pessoal de doenças autoimunes
- infecções ou inflamações na área a ser tratada
- discrasias sanguíneas
- hipersensibilidade aos componentes dos preenchedores
- pacientes com expectativas fora da realidade.

## ▶ **Cuidados gerais antes do procedimento**

Alguns cuidados devem ser tomados antes do preenchimento, tais como:

- escolha do preenchedor mais adequado para o paciente
- explicação detalhada do procedimento, bem como dos resultados esperados e dos possíveis eventos adversos
- documentação fotográfica
- entrega do termo de consentimento ao paciente, que deve assiná-lo
- utilização, de preferência, de um anestésico tópico (EMLA®, Dermomax®) de 30 min a 1 h antes do procedimento
- posicionamento do paciente, sendo a posição vertical adotada na maioria dos procedimentos, assegurando maior visibilidade dos problemas a serem corrigidos
- certificação de que toda a maquiagem ou outros produtos aplicados localmente tenham sido removidos
- assepsia local com clorexidina, álcool ou solução iodada antes do procedimento
- utilização de luvas estéreis no procedimento
- eventualmente, anestesia locorregional com lidocaína 2% com vasoconstritor em áreas extensas

e quando do preenchimento dos lábios

- utilização de gelo ou vibração local como modos de reduzir o desconforto
- permanência, sempre ao alcance, de equipamento de emergência (no caso de reação anafilática à anestesia local ou de desmaios secundários ao desequilíbrio vagal).

## ▶ **Técnicas de aplicação**

A técnica utilizada dependerá da habilidade/experiência do profissional e do tipo de preenchedor escolhido.

### ▪ **Técnica de aplicação puntiforme**

Também chamada de micropuntura, técnica de deposição ou ponto a ponto. Nessa técnica, diversas punturas são necessárias para depositar o produto. Nos casos de preenchimento mais profundo (supraperiosteal, subcutâneo), o produto pode ser introduzido na forma de *bolus*, com posterior massagem e modelagem do mesmo.

### ▪ **Técnica da tunelização**

O preenchedor é liberado de maneira homogênea na área a ser tratada, com poucas punturas. O preenchedor pode ser aplicado retrogradamente ou anterogradamente.

É importante sempre introduzir o produto no plano adequado, manter a simetria, massagear e moldar o material para um resultado mais natural e satisfatório.

## ▶ **Cuidados gerais após o procedimento**

Os seguintes cuidados devem ser adotados após o procedimento:

- aplicar compressas frias, pois ajudam a reduzir o eritema e edema pós-procedimento
- prescrever um analgésico para uso em caso de dor
- orientar limpeza local
- orientar o paciente a evitar o uso de medicações anticoagulantes nas primeiras 48 h após o preenchimento
- após preenchimento com hidroxapatita de cálcio e ácido poli-L-láctico, orientar o paciente a realizar massagens com auxílio de emolientes várias vezes ao dia para facilitar a homogeneização do produto.

## ▶ **Complicações relacionadas aos preenchedores**

Não existe procedimento médico isento de riscos. As complicações comuns a todos os preenchedores podem ser divididas em:

- leves: eritema, edema, hipercorreção, aumento de sensibilidade, dor, prurido, hematoma

(Figuras 94.2 e 94.3)



Figura 94.2 Eritema imediato após aplicação de ácido hialurônico no sulco nasogeniano.



Figura 94.3 Hematomas após preenchimento do lábio inferior com ácido hialurônico.

■ moderadas: infecções (virais, bacterianas), escoriações neuróticas, edema e eritema persistentes, assimetria na aplicação, discromias (p. ex., efeito Tyndall; Figuras 94.4 e 94.5)



Figura 94.4 Eritema e edema persistentes após aplicação de ácido hialurônico na região glabellar.



Figura 94.5 Efeito Tyndall na região de sulco nasojugal após correção com ácido hialurônico.

■ graves: cicatrizes, reação de hipersensibilidade, oclusão arterial terminal, reação granulomatosa não infecciosa (Figuras 94.6 e 94.7).



Figura 94.6 Oclusão arterial terminal após preenchimento da região glabellar com ácido hialurônico.



Figura 94.7 Formação de granulomas após aplicação de preenchedor que continha PMMA e colágeno.

## ▪ Tratamento das complicações

### ***Edema, eritema, equimose e dor***

Gelo, compressas frias e analgésicos geralmente são suficientes. Nos casos mais graves podem ser usados heparina, nicotilato de benzila e corticosteroides sistêmicos.

### ***Eritema e edema recorrente***

Corticosteroide sistêmico ou intralesional.

### ***Necrose, oclusão arterial terminal***

Deve-se suspeitar dessa complicação quando houver branqueamento e dor, indicando obstrução ou compressão vascular. A conduta imediata é massagear o local, utilizar anti-inflamatórios orais, compressas mornas, pasta de nitroglicerina tópica (vasodilatador) e corticosteroides sistêmicos. Há relato na literatura de dois casos de parada da progressão da oclusão arterial: em um deles foi utilizada injeção subcutânea profunda de heparina de baixo peso molecular; no outro foi aplicada hialuronidase imediatamente.

### ***Efeito Tyndall***

Aplicação muito superficial levando a coloração azulada da pele. Se causado por aplicação de ácido hialurônico, deve-se usar injeções de hialuronidase.

### ***Nódulos***

Realizar infiltrações com corticosteroides, hialuronidase (se o material for ácido hialurônico) ou remoção cirúrgica nos casos refratários.

## **Granulomas de corpo estranho**

Podem surgir meses após o procedimento, por erro técnico ou por impurezas no preenchedor. O tratamento deve ser feito com infiltrações intralesionais com corticosteroides, corticosteroides sistêmicos (1 mg/kg/dia), 5-fluorouracila intralesional. Deve ser realizada drenagem do material por incisão e expressão ou excisão cirúrgica nos casos circunscritos. Hialuronidase também pode ser usada (se o produto for ácido hialurônico). Alguns casos obtiveram melhora com endocoagulação modificada utilizando aparelho de alta frequência.

## **Reação de hipersensibilidade**

Tratamento com prednisona oral na dose de 20 a 40 mg/dia.

## **▶ Futuro**

Os preenchedores têm se tornado populares nas clínicas de dermatologia. Espera-se que mais estudos acerca do assunto sejam publicados, e que a indústria farmacêutica consiga, enfim, desenvolver o preenchedor ideal.

Faz-se importante frisar que a melhor escolha é a realização de procedimentos com preenchedores não definitivos, por apresentarem bons resultados e baixo número de complicações quando a indicação é adequada e a utilização está de acordo com as técnicas corretas.

## **▶ Bibliografia**

Carruthers J, Carruthers A. *Técnicas de preenchimento*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg*. 2008 Jun;34 Suppl 1:S92-9.

Colleman WP 3rd, Lawrence N, Sherman RN, Reed RJ, Pinski KS. Autologous collagen? Lipocytic dermal augmentation. A histopathologic study. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993 Nov;19(11):1032-40.

Colleman WP 3rd. Fat transplantation. *Dermatol Clin*. 1999 Oct;17(4):891-8.

Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg*. 1998 Dec;24(12):1317-25.

Elson ML. Soft tissue augmentation. A review. *Dermatol Surg*. 1995 Jun;21(6):491-500; quiz 501-2.

Gold MH. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):369-76.

Jones D. Volumizing the face with soft tissue fillers. *Clin Plast Surg*. 2011 Jul; 38(3):379-90.

Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G and Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009;35:302-12.

Lamperle G, Gauthier-Hazan N, Lamperle M. PMMA-Microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg*. 1998 Sep-Oct;22(5):356-65.

Lupo MP. Hyaluronic acid fillers in facial rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg*. 2006 Sep;25(3):122-6.

Maas CS, Papel ID, Greene D, Stocker D. Complications of injectable synthetic polymers in facial augmentation.



*Dermatol Surg.* 1997 Oct;23(10):871-7.

McClelland M, Egbert B, Hanks V, Berg RA, DeLustro F. Evaluation of artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Nov;100(6):1466-74.

Odo MEY, Chichierchio AL. *Práticas em cosmiatria e medicina estética.* São Paulo:Tecnopress; 2000.

Oliveira Filho J, Pinheiro AMC. Preenchimentos cutâneos: principais preenchedores cutâneos: indicações e técnicas. In: Gadelha AR, Costa IMC. *Cirurgia Dermatológica em consultório.* Rio de Janeiro: Atheneu, 2002.

Thioly-Bensoussan D. Non-hyaluronic acid fillers. *Clin Dermatol.* 2008 Mar-Apr;26(2):160-76.

## Toxina Botulínica

*Sergio Talarico, Sabrina R. Talarico e Samantha R. Talarico*

A reconhecida segurança e eficácia da toxina botulínica no tratamento das rugas dinâmicas da face, com seus resultados altamente gratificantes, justificam que, na atualidade, este tenha se tornado o procedimento mais realizado pelos dermatologistas.

Além do seu uso isolado ou em associação a outros métodos na área da cosmiatria, seu efeito anticolinérgico possibilita o tratamento das hiperidroses e o reconhecimento de propriedades vasoconstritoras, anti-inflamatórias e outras, o que leva ao aumento constante do número de indicações não apenas na nossa especialidade, como também em múltiplos ramos da medicina (enxaquecas, cefaleias tensionais, neurite pós-herpética, dentre outras).

### ► **Histórico**

O oftalmologista norte-americano Alan Scott merece o crédito de ter sido o pioneiro no conceito do uso clínico da toxina botulínica. No início dos anos 1970, seus trabalhos em símios no tratamento do estrabismo acabaram por fazê-lo prever o uso clínico nos seres humanos, que efetivamente se iniciou nos anos ao final daquela década.

Posteriormente, um amplo estudo iniciado em 1982, envolvendo mais de 7.000 pacientes e em torno de 17.000 tratamentos para estrabismo, teve como uma das pesquisadoras a oftalmologista Jean Carruthers. Esta, juntamente com seu marido, o dermatologista Alastair Carruthers, iniciou estudos em 1987, avaliando possibilidades do uso cosmético da toxina, seguindo a predição do Dr. Scott, que a eles relatou sua experiência anterior em um paciente.

Surgiram então os clássicos trabalhos por eles publicados, primeiramente na região da glabella e,

posteriormente, demais indicações do terço superior da face no início dos anos 1990. Rapidamente, múltiplos trabalhos passaram a mostrar a reprodutibilidade dos resultados relatados.

## ► **Toxina botulínica | Mecanismo de ação e efeitos**

No ano de 1817, o alemão Justinus Kerner descreveu pela primeira vez, com muita precisão, o quadro clínico do botulismo, assim chamado por ser associado à ingestão de salsichas (*botulus* no latim).

Apenas em 1896, após uma contaminação coletiva em 33 indivíduos (com 3 óbitos) que se alimentaram de presunto cru contaminado em um clube noturno da cidade de Ellenseles na Bélgica, que Emille Pierre Van Ermengen isolou do alimento e de vítimas o agente que denominou como *Bacillus botulinus*, comprovando a etiologia da doença ao inocular o agente em animais, obtendo a reprodução do quadro clínico.

Em 1922, este organismo anaeróbio passou a receber o nome de *Clostridium botulinum*, nova denominação que, por um lado, possibilita uma correção, já que o termo bacilo se reserva aos agentes aeróbios e aproveita para também associar ao nome a sua morfologia (*kloster* do grego = fio torcido).

A toxina botulínica é uma exotoxina, produzida pela cultura do *Clostridium botulinum*, bactéria anaeróbia Gram-positiva (Gram+). São 8 subtipos distintos de neurotoxinas (tipos A, B, C1, C2, D, E, F, G), sendo a mais potente a do tipo A (BTX-A), que é a amplamente utilizada nos dias atuais. A do tipo BTX-B tem seu uso predominante nas indicações neurológicas.

A porção biologicamente ativa é composta por 2 cadeias: a leve, de 50 kDa, e a pesada, de 100 kDa, unidas por uma ponte dissulfídica. Na sua forma nativa, a neurotoxina ativa (150 kDa) fica envolta por complexo proteico composto por proteínas hemaglutininas e não hemaglutininas (não tóxicas), que cumprem função de proteger a toxina da ação do suco gástrico.

A sua ação ocorre na terminação motora colinérgica, inibindo a liberação da acetilcolina na pré-sinapse da junção neuromuscular, provocando diminuição da contração muscular, assim levando a uma paralisia flácida. O seu efeito se estende em um raio de 1,5 cm do ponto de aplicação, tem início após 48 a 72 h chegando ao seu máximo em 1 a 2 semanas, e seu tempo de duração é entre 4 e 6 meses.

Posterior e gradativamente, há o restabelecimento funcional motor, já que a desnervação química da junção neuromuscular é processo reversível e ocorre pelo crescimento de brotamentos axônicos colaterais. Há evidências de que ocorra reativação da terminação nervosa bloqueada no início e os brotamentos axônicos colaterais são reabsorvidos.

## ► **Apresentações comerciais e características**

No mercado brasileiro, existem 5 apresentações disponíveis de BTX-A: Botox® (toxina onabotulínica), Dysport® (toxina abobotulínica), Prosigne®, Xeomin® (toxina incobotulínica), e Botulift®, de acordo com sua ordem de introdução no país (Quadro 95.1).

**Quadro 95.1**

Apresentações comerciais da toxina botulínica disponíveis no mercado brasileiro (2013).

	<b>Botox®</b>	<b>Dysport®</b>	<b>Prosigne®</b>	<b>Xeomin®</b>	<b>Botulif®</b>
Cepa	Hall	2912	Hall	Hall	Hall
Fabricante comercializado	Allergan	Beaufor-Ipsen Galderma	Lanzhou Cristalia	Merz-Biolab	Medy-Tox Bergamo
Aprovação	1989	1991	2005	2005	2004
Nome	Onabotulínica	Abobotulínica		Incobotulínica	–
Potência	1 U = LD50	1 U = LD50	1 U = LD50	1 U = LD50	1 U = LD50
Apresentação	100 U	500 U Speywood	100 U e 50 U	100 U	100 U

LD = *lethal dose*.

A potência das diversas toxinas botulínicas tipo A é medida em unidades biológicas, definidas pela LD50 (*lethal dose 50%*). Corresponde a 1 unidade (1 U) a dose que injetada por via intraperitoneal mata 50% das fêmeas de ratos Swiss-Webster.

Como a primeira apresentação de toxina botulínica a ter aprovação para uso foi o Botox® (Onabotulínica – Allergan) em 1989, todas as demais, aprovadas posteriormente, buscaram, por meio de estudos clínicos, demonstrar sua não inferioridade com relação à primeira na obtenção de resultados clínicos e também com uma baixa prevalência de eventos adversos.

Em se tratando de produtos biológicos, não é possível falar em bioequivalência entre as toxinas; no entanto, para fins práticos de utilização, buscamos estabelecer um fator de conversão volumétrica que possibilite equivalência de resultados clínicos e que ofereça plena segurança, evitando riscos advindos da má compreensão sobre a diferença nos critérios que estabelecem as unidades dos produtos.

## ▪ Potência e razão de conversão

Embora em número reduzido, existem estudos clínicos comparativos entre Botox® tanto com Prosigne® como com Xeomin® e também Botulift®. Tais estudos sugerem uma equivalência de resultados entre os produtos em uma razão de 1:1 com prevalência similar de eventos adversos entre eles.

Com relação ao Dysport®, embora as discussões ainda persistam, acredita-se que a razão de conversão que melhor reflita a equivalência de resultados clínicos entre as 2 toxinas seja 1:3 ou 1:2,5 (Botox®:Dysport®).

## ▪ Reconstituição

A reconstituição deve ser realizada com soro fisiológico 0,9% (SF – solução de NaCl 0,9% sem

conservante). O volume de reconstituição pode ser adaptado de acordo com as preferências do médico e as necessidades do paciente.

Para aplicação da toxina com fins estéticos na face, é recomendada a reconstituição de um frasco de 100 U de Botox®/Prosigne®/Xeomin®/Botulift® em 1 mL de SF 0,9%, para reduzir a possibilidade de dispersão, tornar a aplicação menos dolorosa (menor volume = menor distensão) e mais elegante. Para outras indicações como, por exemplo, tratamento de hiperidrose ou neuralgia pós-herpética, a reconstituição em 2 mL de SF 0,9% é mais adequada, uma vez que se deseja obter maior dispersão da toxina.

O volume de reconstituição do Dysport® está diretamente relacionado com o fator de conversão adotado. Com a utilização da razão de conversão entre unidade onabotulínica (Botox®) e unidades Speywood (Dysport®) de 1:3, adotamos como volumes de reconstituição 1,66 mL de SF 0,9% ou 3,32 mL de SF 0,9%, resultando em 3 U Speywood em 0,01 mL e 3 U Speywood em 0,02 mL, respectivamente. No caso da razão de conversão entre unidade onabotulínica (Botox®) e unidades Speywood de 1:2,5, os volumes de reconstituição utilizados são 2 mL de SF 0,9% ou 4 mL de SF 0,9%, com 2,5 U Speywood em 0,01 mL e 2,5 U Speywood em 0,02 mL, respectivamente (Quadro 95.2).

<b>Quadro 95.2</b>		Razão de conversão volumétrica Botox® × Dysport®.		
	<b>U Onabotulínica Botox®</b>	<b>U Speywood 1:2,5 Dysport®</b>	<b>U Speywood 1:3 Dysport®</b>	
Dose	1 U	2,5 U	3 U	
Volume reconstituição	1 mL (frasco 100 U) 0,01 mL = 1 U	2 mL (frasco 500 U) 0,01 mL = 2,5 U	1,66 mL (frasco 500 U) 0,01 mL = 3 U	
	2 mL (frasco 100 U) 0,02 mL = 1 U	4 mL (frasco 500 U) 0,02 mL = 2,5 U	3,32 mL (frasco 500 U) 0,02 mL = 3 U	

Embora alguns trabalhos demonstrem a manutenção da eficácia da toxina até mesmo após 4 a 6 semanas, a recomendação é de seu uso até 8 h após sua reconstituição, mantida sob refrigeração (4 a 8°C).

## ► **Indicações e técnicas de aplicação**

Para se alcançarem os melhores resultados, a boa técnica de aplicação exige:

- conhecer a anatomia e a fisiologia muscular, para assim definir os pontos exatos de injeção
- respeitar os cuidados inerentes a qualquer procedimento cirúrgico
- treinar e dominar a técnica de injeção
- manusear corretamente o produto
- evitar altas diluições que aumentem o desconforto e diminuam a precisão do procedimento, além de torná-lo menos elegante

- manter o paciente em posição confortável
- fazer a correta seleção dos pacientes (é fundamental conhecer o seu perfil emocional, psíquico e avaliar suas expectativas). *Se possível, não realizar o procedimento em pacientes que não estejam sob seu seguimento ou logo na primeira consulta*
- avaliar uso de medicamentos (aminoglicosídeos pelo eventual efeito curare)
- avaliar atividade profissional (atores e músicos de instrumento de sopro)
- analisar sempre os custos × riscos × benefícios
- fornecer previamente todas as orientações, incluindo textos informativos
- documentar sempre fotograficamente. As fotos pré e pós-tratamento possibilitam acompanhamento do resultado, planejamento de aplicações futuras e também esclarecer dúvidas levantadas pelo paciente quanto aos resultados alcançados
- solicitar assinatura de termo de consentimento livremente esclarecido
- instruir o paciente a não manipular as áreas tratadas por período de 2 h
- orientar o paciente a também realizar por 2 h a movimentação muscular das áreas tratadas (há evidências laboratoriais de que a absorção da toxina possa ser aumentada com a contração muscular)
- evitar hipercorreções – é preferível realizar tratamento complementar se e quando necessário, entre 15 e 20 dias.

Atualmente, há consenso de que a injeção da toxina botulínica é o melhor recurso para o tratamento das rugas do terço superior da face. Glabella, região lateral dos olhos (“pés de galinha”) e fronte são as indicações clássicas.

O planejamento do tratamento deve levar em consideração a avaliação anatômica própria de cada paciente.

## ■ Glabella

Para a completa melhora das linhas glabellares, tratamos os músculos corrugadores e depressores dos supercílios (responsáveis pelas linhas verticais) e também o prócero (responsável pelas linhas horizontais).

Podem ser utilizados 5 a 7 pontos de aplicação. Para o músculo prócero, utiliza-se um ponto situado na intersecção de 2 linhas, que vão do canto interno dos olhos até o rebordo ósseo periorbitário na projeção perpendicular do canto interno do olho contralateral, com 3 a 6 U Botox® (ou 9 a 18 U Dysport®) por ponto. Para os músculos corrugador e orbicular ocular medial, usam-se 2 pontos de cada lado; o primeiro fica próximo à extremidade medial das sobrancelhas, tomando como reparo o rebordo ósseo orbitário em uma linha que sobe a partir do canto interno dos olhos, e o segundo fica 1 cm acima e lateralmente a este (mais pontos podem ser aplicados quando se nota um corrugador muito extenso); são usadas 3 a 5 U Botox® (ou 9 a 15 U Dysport®) por ponto. Quando se deseja um leve arqueamento das sobrancelhas (principalmente

mulheres com sobrancelhas horizontalizadas), pode ser feita aplicação em outro ponto situado na linha mediopupilar, 1 a 1,5 cm acima do rebordo ósseo orbitário, com 3 a 5 U Botox® (ou 9 a 15 U Dysport® de cada lado. O músculo frontal, por sua ação oponente, pode possibilitar tal elevação (Figuras 95.1 e 95.2).

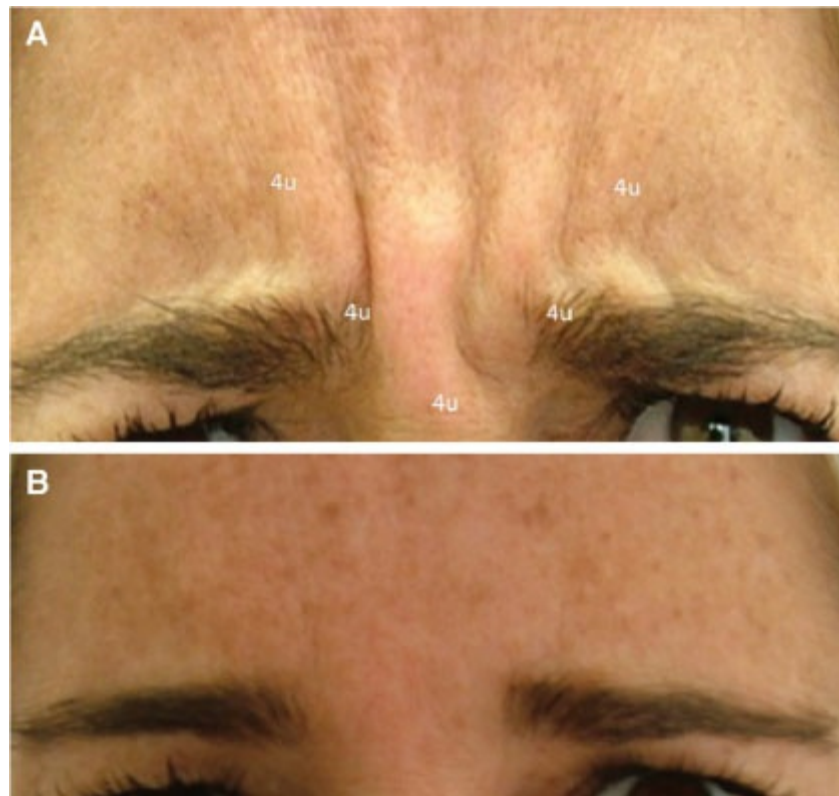


Figura 95.1 Glabella. Músculos prócero, corrugadores na origem e inserção. A. Antes. B. Após 15 dias.



Figura 95.2 Glabella. Músculos prócero, corrugadores na origem e inserção. A. Antes. B. Após 15 dias.

## ▪ Região periorbitária (“pés de galinha”)

O músculo tratado é o orbicular ocular lateral, sempre em arco, a 1 cm do rebordo ósseo orbitário e acima do arco zigomático, com 2 ou 3 pontos de aplicação e 9 a 15 U Botox® (ou 18 a 45 U Dysport®) no total para cada lado. As injeções podem ser intramusculares ou intradérmicas

(preferivelmente por diminuírem o risco de sangramento e a formação de equimoses).

Em pacientes nos quais estas linhas são muito extensas – por apresentarem espaço trago-cantal muito longo (músculo orbicular dos olhos em faixa mais larga), podemos realizar um segundo arco de aplicação, afastando mais 1 cm, com até 2 pontos nas bissetrizes dos ângulos formados pelos pontos anteriores (2 U Botox® ou 6 U Dysport® por ponto) (Figuras 95.3 e 95.4).

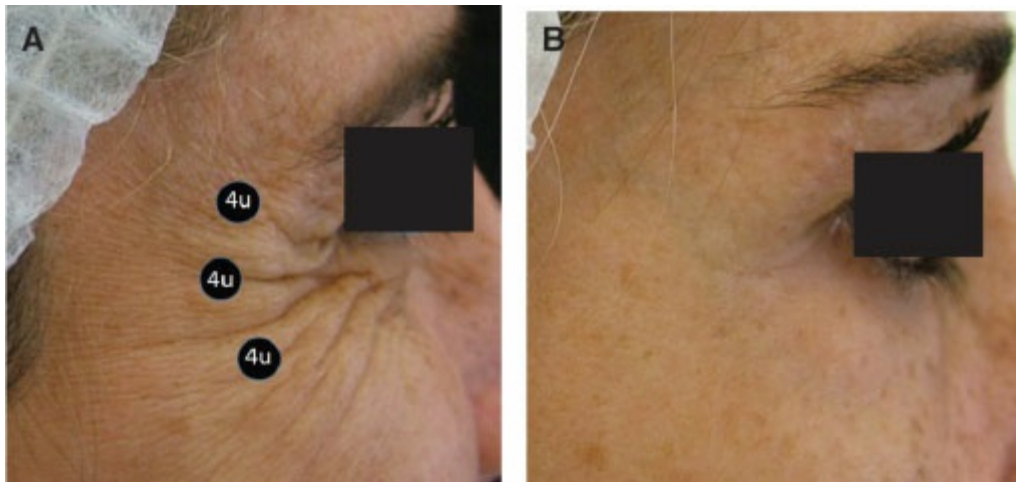


Figura 95.3 Região periorbitária. A. Antes. B. Após 15 dias.

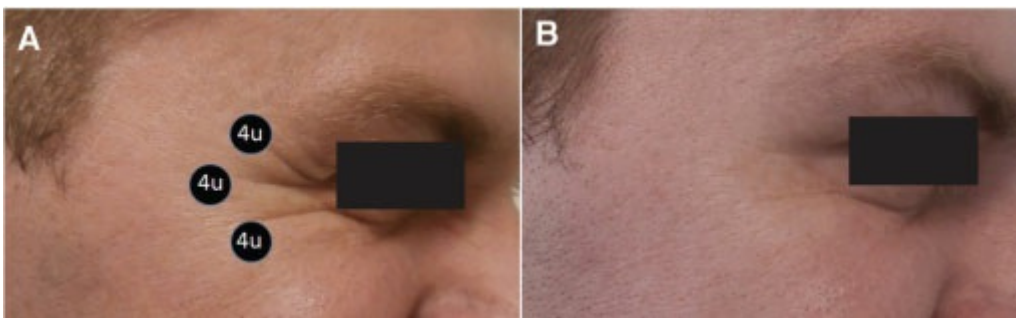


Figura 95.4 Região periorbitária. A. Antes. B. Após 15 dias.

## ▪ Fronte

Trata-se o músculo frontal, que é o único elevador da região do terço superior da face. Por esse motivo, na opinião dos autores, é um dos maiores desafios e merece muita atenção, exigindo cautela para que não haja resultados que levem a um aspecto “congelado”, de face inexpressiva, com perda da naturalidade, ou ainda ptose das sobrancelhas.

O número de pontos deve seguir a distribuição das rugas, podendo estar distribuídos desde entre uma única linha até 3.

Muitas vezes, bastam 4 pontos equidistantes e em linha reta, a meia distância entre a orla do couro cabeludo e as sobrancelhas, não ultrapassando a linha mediopupilar ou em forma de V, em direção ao couro cabeludo, com 3 a 4 pontos de cada lado, sendo o primeiro 1 cm acima das sobrancelhas. Não é recomendável tratar as regiões laterais e mediofrontal e as injeções podem ser intradérmicas. Devem-se utilizar doses menores (2 a 4 U Botox® ou 6 a 12 U Dysport® por ponto) (Figuras 95.5 a 95.7).



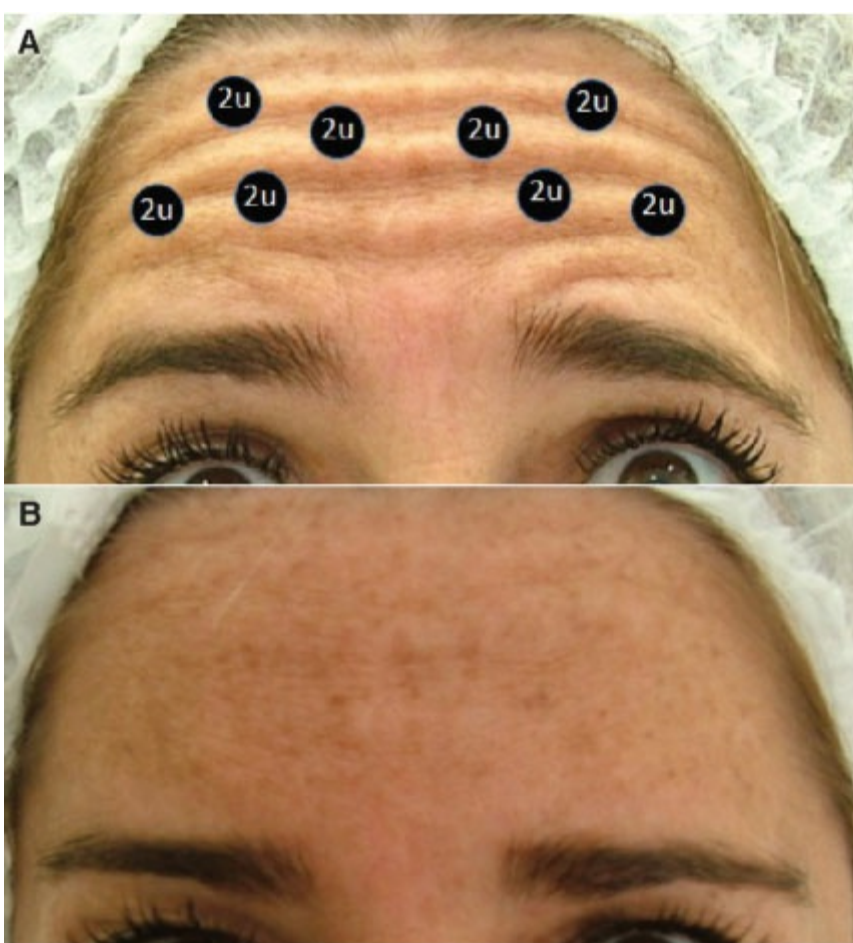


Figura 95.5 Região frontal. A. Antes. B. Após 15 dias.

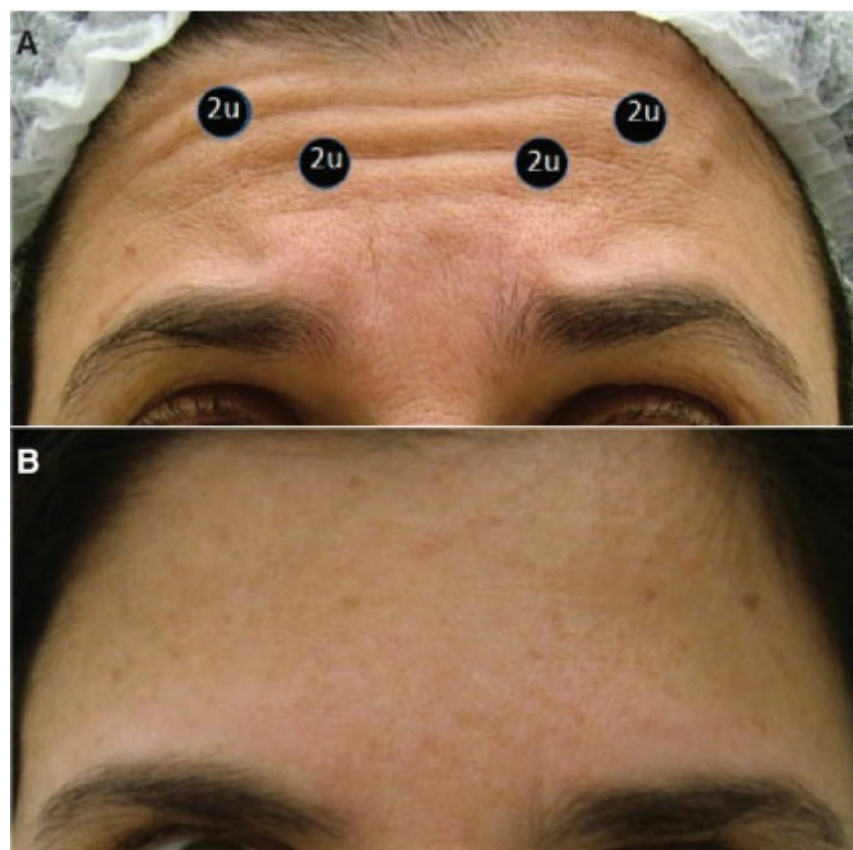


Figura 95.6 Região frontal. A. Antes. B. Após 15 dias.

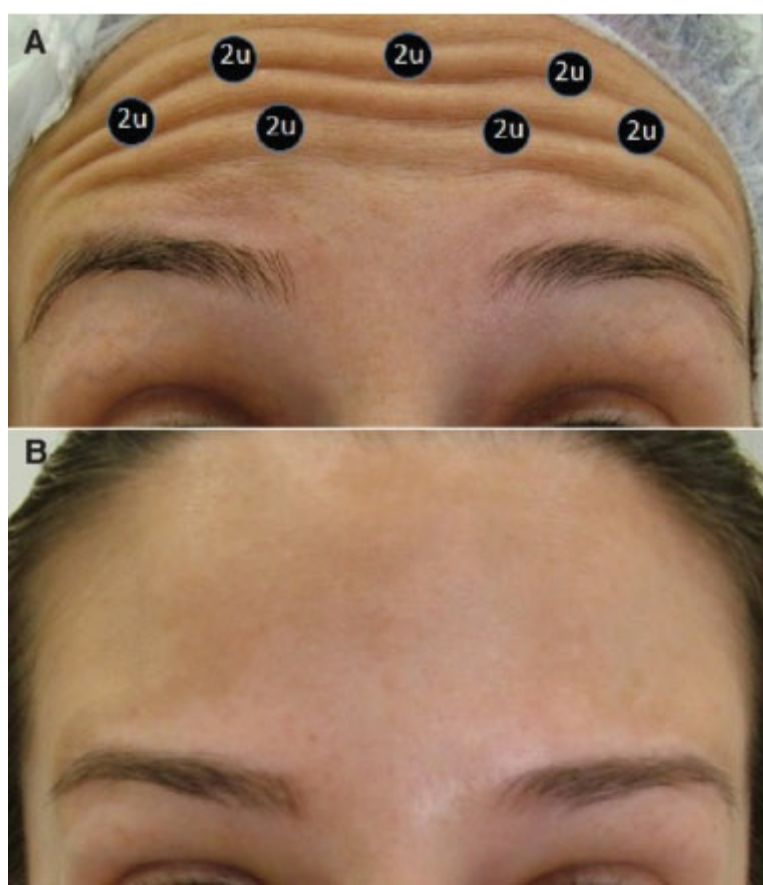


Figura 95.7 Região frontal. A. Antes. B. Após 15 dias.

## ▪ Outros pontos de aplicação da toxina botulínica

Além das indicações já vistas, as quais são consideradas como os “pontos clássicos” no tratamento cosmético das rugas dinâmicas da face, outras aplicações foram surgindo progressivamente. Essas indicações são apresentadas a seguir, ressaltando-se que a utilização da toxina botulínica nesses outros músculos deve ser feita sempre com doses muito pequenas, de modo mais superficial, e por profissionais que já dominem a técnica nas indicações clássicas e, ainda assim, somente após treinamento adequado.

### ***Posicionamento das sobrancelhas***

Além do ponto descrito anteriormente para o arqueamento das sobrancelhas, é possível obter elevação da porção caudal das mesmas com aplicação em um ponto na região superior e lateral do músculo orbicular ocular (linha perpendicular do canto externo do olho, logo acima do rebordo ósseo orbitário com 2 U Botox® ou 6 U Dysport® por ponto).

### ***Tratamento da hipertrofia do músculo orbicular ocular inferior***

Indicado quando há hipertrofia da porção tragal do músculo orbicular ocular na região palpebral inferior. Aplica-se pequena dose (1 a 2 U Botox® ou 3 a 6 U Dysport® por ponto) em um ponto bem próximo à borda da pálpebra inferior (justaciliar) na linha mediopupilar. Com essa aplicação, pode-se também notar um sutil aumento da abertura ocular.

### ***Rugas nasais (“bunny lines“)***

Estas linhas distribuídas em V no dorso nasal são provocadas pela contração do músculo nasal (parte transversa); podem ser tratadas pela aplicação de 2 a 3 U Botox® ou 6 a 9 U Dysport® por ponto em injeção bastante superficial, na porção lateral no terço superior do dorso nasal (assim evitando afetar a porção alar do músculo elevador do lábio superior).

## ***Elevação da ponta nasal***

Há casos em que a musculatura depressora do nariz pode contribuir na queda da ponta nasal. Para obter uma discreta elevação, podemos injetar o músculo depressor do septo nasal em um único ponto (2 a 3 U Botox® ou 6 a 9 U Dysport®). Além disso, é possível notar diminuição do espaço entre a columela e o vermelhão do lábio.

## ***Sulcos nasolabiais***

A toxina botulínica não é um preenchedor e os sulcos nasolabiais não podem ser elevados por ela. É possível atuar na elevação ativa dos sulcos quando ela ocorre pela contração dos músculos nasal, elevador do lábio superior e porção alar do elevador do lábio. Podem ser utilizados 1 a 2 pontos de aplicação (1 a 2 U Botox® ou 3 a 6 U Dysport® por ponto) bastante superficiais na porção lateral no terço médio do dorso do nariz e aproximadamente 0,5 cm lateralmente. De qualquer maneira, é necessário ter consciência de que o melhor tratamento para esta queixa é a técnica de preenchimento.

## ***Sorriso gengival (“gummy smile“)***

A queixa mais comum não é apenas com relação à exposição dos dentes ao sorrir, mas também das gengivas. Podemos injetar a toxina botulínica em um ponto situado aproximadamente 0,5 cm lateralmente a asa do nariz, trabalhando assim o músculo elevador do lábio superior e levantador da asa do nariz. Essa aplicação produz um alongamento da porção labial superior e que cobre parte da exposição gengival. Cuidado deve ser tomado para não atingir o músculo orbicular da boca e assim não prejudicar a mastigação e ingestão líquida (1 a 3 U Botox® ou 3 a 9 U Dysport® por ponto).

## ***Rugas periorais***

As linhas verticais da porção supralabial são evidentes sinais do envelhecimento e nem sempre passíveis de correção satisfatória pelas técnicas de preenchimento (mesmo quando associadas aos tratamentos por *peelings* químicos ou *lasers*).

Devemos trabalhar com doses baixas e os pontos costumam ser dispostos ao lado do arco de cupido, próximo à junção do vermelhão do lábio e da pele.

Na porção superior, 1 a 2 pontos (0,5 a 2 U Botox® ou 1,5 a 6 U Dysport® por ponto) e doses ainda menores no lábio inferior (0,5 a 1 U Botox® ou 1,5 a 3 U Dysport® por ponto). Ocorre relaxamento muscular com menor contração e preguiamento da pele.

## ***Rugas mentonianas***

Podemos melhorar as rugas e ondulações da região do mento (aspecto em “casca de laranja”) formadas quando há contração muscular projetando o lábio inferior para baixo. A aplicação costuma ser feita em 2 pontos (1 a 3 U Botox® ou 3 a 9 U Dysport® por ponto), bilateralmente à região central do mento, em torno de 1 cm acima da linha da mandíbula (deve-se evitar aplicação muito alta que poderia atingir o músculo orbicular da boca).

## ***Correção da depressão das comissuras labiais (“linhas de marionete”)***

O músculo responsável pela “queda” do ângulo da boca, que confere aspecto reconhecido como de tristeza e depressão, é o depressor do ângulo da boca, sendo facilmente palpável quando se solicita ao paciente realizar essa contração. Pode também haver participação de fibras do platisma nessa movimentação.

É necessário aplicar uma injeção em cada lado, que segue uma trajetória de projeção da linha do sulco nasolabial, estendendo-se até perto da linha do arco da mandíbula, localizada aproximadamente 1 cm acima e ligeiramente lateralizada (2 a 4 U Botox® ou 6 a 12 U Dysport® por ponto). Respeite sempre a distância da região do canto da boca para não atingir o músculo orbicular da boca ou o músculo depressor do lábio inferior.

## ***Pescoço***

É tratado o platisma, que é um músculo grande com origem na fáscia superficial da porção superior do tórax, clavícula e acrômio. Está inserido nos músculos depressores do ângulo da boca, porção lateral do músculo orbicular da boca e risório. Colabora na retração e depressão do ângulo da boca e, se contraído, forma linhas horizontais e feixes platismiais verticais. A aplicação deve sempre ser feita com o músculo contraído (injeção precisa), com doses pequenas por ponto (3 U Botox® ou 9 U Dysport®), em 3 a 4 pontos e mais superficialmente. A dose total não deve ultrapassar as 40 U Botox® ou 120 U Dysport®. É prudente evitar as regiões laterais para não atingir o músculo esternocleidomastóideo.

## ***Hiperidrose axilar, palmar e digital***

Busca-se o bloqueio dose-dependente da inervação simpática das glândulas sudoríparas écrinas (células mioepiteliais). Os pontos de aplicação devem ser orientados pelo teste de Minor (com iodo + amido), que identifica as áreas de sudorese excessiva.

A diluição é feita em 2 mL de soro fisiológico para Botox® e 3,32 mL para o Dysport®.

Nas axilas, as injeções devem ser intradérmicas, com 1 a 2,5 U Botox® ou 3 a 7,5 U Dysport® por ponto, a cada 2 a 2,5 cm (50 U Botox® ou 150 U Dysport® no total, em cada lado).

Nas regiões palmar e digital, a injeção é muito dolorosa; no entanto, o tratamento, tal como nas axilas, tem sido considerado seguro, minimamente invasivo e efetivo. A aplicação mais profunda (subcutânea) é menos dolorosa, embora haja maior risco de injeção na rede vascular e de fraqueza

de pequenos músculos das mãos; devem ser preferidas as injeções mais superficiais (intradérmicas ou subepidérmicas), apesar da dor intensa que exige bloqueio anestésico dos nervos ulnar, mediano e radial. São utilizadas doses totais elevadas, de até 100 U Botox® ou 300 U Dysport® por mão, com 2 a 5 U Botox® ou 6 a 15 U Dysport® por pontos, em intervalos de 1 a 1,5 cm. A duração do efeito pode ser de 4 até 12 meses, dependendo da dose utilizada.

## ▶ **Contraindicações**

Conforme já exposto, admite-se como bastante seguro o emprego da toxina botulínica. No entanto, é necessário ressaltar que há situações que podem apresentar contraindicação, como:

- pacientes com expectativas irreais
- doenças psiquiátricas
- instabilidade psíquica (medo de toxicidade ao perceber o efeito da toxina)
- infecção no local da aplicação
- profissão – indivíduos que dependem da expressão facial (usar doses menores)
- gravidez (embora na literatura não haja relato de prejuízo ao conceito quando realizada inadvertidamente)
- lactação
- doenças neuromusculares como miastenia *gravis*, paralisia de Bell
- hipersensibilidade a componentes da formulação (a própria toxina, albumina humana ou solução salina)
- imunossupressão
- tratamento concomitante com: antibióticos aminoglicosídeos, polimixinas, tetraciclina, lincomicina, penicilamina, ciclosporina, antagonistas do canal do cálcio, quinina
- distúrbios da coagulação e tratamento com anticoagulantes
- envelhecimento acentuado com flacidez excessiva.

## ▶ **Efeitos colaterais, adversos e complicações**

O uso cosmético da toxina botulínica é feito há 2 décadas, sem ocorrência de complicações graves devido às doses e volumes mínimos empregados. Qualquer efeito indesejável é reversível; o principal é a blefaroptose, cada vez mais rara. Os riscos têm sido reduzidos pelo melhor conhecimento anatômico dos músculos tratados e da técnica de aplicação.

### ■ **Gerais**

Na maioria das vezes, os efeitos observados são:

- dor, eventualmente podendo ser aliviada com anestesia tópica, gelo ou estímulos vibratório ou tátil na área contígua à aplicação

- equimose, tratada imediatamente com gelo e compressão
- cefaleia, dados da Food and Drug Administration (1989-2003) relatam incidência de 5%. Por outro lado, tem sido indicada para tratamento da enxaqueca e cefaleia tensional
- infecção no ponto de aplicação.

## ■ Específicos por área

### ***Glabela***

Em geral, ocorrem:

- ptose das pálpebras superiores: evitada com a injeção feita nos pontos corretos (é necessário respeitar a distância de 1 cm acima do rebordo ósseo orbitário superior), não ultrapassando a linha mediopupilar e com volumes (diluições) menores; o tratamento é feito com agonistas alfa-adrenérgicos como a apraclonidina 0,5% em colírio – 1 a 2 gotas aplicadas 3 vezes/dia
- resposta parcial
- dor à injeção.

### ***Região periorbitária (“pés de galinha”)***

Em geral, é possível observar:

- equimose (pode ser evitada com uso do gelo e compressão imediata)
- persistência de rugas não dinâmicas no envelhecimento avançado
- exacerbação das rugas infraorbitárias, com dose exagerada na região lateral
- herniação das bolsas de gordura infraorbitárias
- ptose das pálpebras inferiores e ectrópio, com dose elevada nas rugas infraorbitárias ou por blefaroplastia anterior
- diplopia, por difusão da toxina quando não se respeita distância de 1 cm da órbita (músculo reto lateral)
- ptose do lábio superior e assimetria do sorriso, na aplicação abaixo do arco zigomático, afetando músculos elevadores do lábio superior
- alteração lacrimal, quando são atingidos os ductos lacrimais
- persistência de rugas laterais, mais extensas, corrigidas com aplicação em uma 2ª linha, com menos pontos e doses menores
- persistência de rugas infraorbitais (hipertrofia do músculo orbicular ocular inferior).

### ***Fronte***

Observam-se:

- fâcies inexpressiva, “congelada”, com sensação de peso ou pálpebras pesadas, por dose exagerada
- aparência irônica ou aspecto “diabólico”, por elevação da cauda dos supercílios, por dose

exagerada na região central e falta de tratamento nas regiões laterais

- rara ocorrência de cefaleia, sendo mais frequente o alívio da cefaleia
- ptose dos supercílios, por dose exagerada no músculo frontal que os eleva (os músculos corrugadores, próceros e orbicular ocular superior os abaixam), portanto, é necessária aplicação na porção superior da fronte.

## ***Dois terços inferiores da face***

Normalmente, são observados:

- incompetência da boca, por doses exageradas nos músculos depressores do ângulo oral e orbicular da boca
- assimetria do sorriso e outras assimetrias
- resultado parcial, por dose inadequada.

## ***Pescoço***

Geralmente, são observadas:

- persistência de linhas laterais
- fraqueza dos músculos flexores, com dificuldade para elevação da cabeça, deglutição, disfagia e dispneia.

## ***Hiperidrose axilar***

Em geral, são observados:

- equimoses
- hematomas.

## ***Hiperidrose palmar, digital e plantar***

Na maioria das vezes, há:

- dor
- hematoma
- fraqueza muscular.

## **► Considerações finais**

O uso da toxina botulínica na dermatologia é um dos procedimentos que apresenta os melhores resultados, com pouco ou nenhum risco. Não há dúvidas sobre sua eficácia e segurança, particularmente no tratamento das rugas dinâmicas do terço superior da face e hiperidrose axilar. São fundamentais: indicação correta, boa técnica, respeito às necessidades individuais, procurando suavizar as expressões e não paralisá-las. Cada vez mais se admite que “o menos é mais” para assegurar redução natural das expressões faciais negativas, com repercussão positiva nas emoções e na qualidade de vida.

## ► Bibliografia

- Ahn MS, Catten M, Maas CS. Temporal brow lift using botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Mar;105(3):1129-35.
- Ascher B, Klap P, Marion MH, Chanteloub F. Botulinum toxin in the treatment of frontoglabellar and periorbital wrinkles. An initial study. *Ann Chir Plast Esthet*. 1995 Feb;40(1):67-76.
- Ascher B, Talarico S, Cassuto D *et al*. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit) – Part I: upper facial wrinkles. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Nov;24(11):1278-84.
- Ascher B, Talarico S, Cassuto D *et al*. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit) – Part II: wrinkles on the middle and lower face, neck and chest. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Nov;24(11):1285-95.
- Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Aug;53(8):640-3.
- Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Sep;119(9):1018-22.
- Brandt FS, Bellman B. Cosmetic use of botulinum A exotoxin for the aging neck. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1232-4.
- Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol*. 1949 Aug;109(1-2):10-24.
- Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin: a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jul;21(4):276-8.
- Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1189-94.
- Carruthers J, Carruthers A. The adjunctive usage of botulinum toxin. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1244-7.
- Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 Jan;18(1):17-21.
- Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Feb;103(2):701-13.
- Fulton JE. Botulinum toxin. The Newport Beach experience. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1219-24.
- Glogau RG. Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis. No sweat Botox. *Dermatol Surg*. 1998 Aug;24(8):817-9.
- Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1179-80.
- Lowe NJ. Botulinum toxin type A for facial rejuvenation. United States and United Kingdom perspectives. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1216-8.
- Lowe NJ, Maxwell A, Harper H. Botulinum A exotoxin for glabellar folds: a double-blind, placebo-controlled study with an electromyographic injection technique. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Oct;35(4):569-72.
- Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1249-54.



- Odderson IR. Hyperhidrosis treated by botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1237-41.
- Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S *et al*. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jan;64(1):6-12.
- Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol*. 1997 Apr;136(4):548-52.
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*. 1985 Mar;103(3):347-50.
- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973 Dec;12(12):924-7.
- Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 1):227-9.
- Solomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jun;42(6):1026-9.
- Talarico-Filho S, Mendonça DO, Nascimento M *et al*. A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2007 Jan;33(1 Spec No.):S44-50.
- Zuber M, Sebald M, Bathien N, de Recondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1715-8.

# Apêndices

- Apêndice 1 ■ Contribuição dos Médicos Brasileiros ao Desenvolvimento da Dermatologia, 1102
- Apêndice 2 ■ Epônimos e Acrônimos em Dermatologia, 1105

## Apêndice 1

# Contribuição dos Médicos Brasileiros ao Desenvolvimento da Dermatologia

*Rubem D. Azulay e David R. Azulay*

### ► Introdução

As doenças da pele passaram a constituir uma especialidade – a Dermatologia – a partir da metade do século 18, graças aos trabalhos especializados em três países: Áustria, Alemanha e França.

No Brasil, a Dermatologia passou a ser realmente considerada uma nova especialidade a partir de 1912, ano da fundação da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Venereologia, na Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

Não obstante, problemas dermatológicos foram eventualmente observados desde 1587, quando o lusitano Gabriel Soares de Souza (1540-1592) escreveu o livro “Tratado descritivo do Brasil”, no qual se encontra a seguinte frase: “são os tupinambás mui sujeitos à doença das boubas, que se pegam uns aos outros”; apesar de admitir a possibilidade de transmissão por insetos hematófagos. Em 1817, Spix e Martins fazem referência aos *purupurus* (atualmente pinta), presente em índios do Amazonas.

A contribuição dos brasileiros ao desenvolvimento da Dermatologia pode ser evidenciada nos seguintes setores: dermatoses originais e novas formas clínicas de várias dermatoses, descobertas de novas espécies de parasitas e vetores e novas terapêuticas.

### ► Dermatoses originais e novas formas clínicas de

# dermatoses

As dermatoses originais e as novas formas clínicas de diversas dermatoses são apresentadas conforme referências a seguir e por ordem cronológica:

- *Tinea nigra* – Alexandre Cerqueira, 1865 –, a qual seu filho Antonio preferiu chamar de *keratomycese nigricans palmar*
- *Ainhum* – Silva Lima, 1866
- Micose de Lutz (*paracoccidioidomicose*) – Adolfo Lutz, 1908
- Blastomicose negra (atual *cromoblastomicose*) – Alexandrino Pedroso e J. M. Ganes, 1911
- Pênfigo endêmico – J. P. Araujo, 1927
- Blastomicose queloidiana, atualmente micose de Jorge Lobo – Jorge Lobo, 1931
- Estomatite moriforme – Aguiar Pupo, 1936
- Hanseníase nodular infantil – Nelson de Souza Campos, 1937
- *Dermatophytia granulomatosa generalizata* – R. D. Azulay, 1944
- *Piedra negra* – Parreiras Horta, 1951
- Acroceratoelastoidose e *polydysplastique oculo-cutané* – Oswaldo Costa, 1952
- Queratodermia marginada palmar – João Ramos e Silva, 1957
- Atrofia macular hereditária – Vinicio de Arruda Zamith e Alberto Cox Cardoso, 1968
- *Erythema multiforme infantum generalizata* – R. D. Azulay, 1974
- Foliculose anserina traumática – Antar Padilha, 1979
- Paniculite do tecido conjuntivo – A. Padilha, juntamente com o americano Wilkelman, 1980
- Doença autoagressiva hansênica – R. D. Azulay, 1981
- *Miliaria solaris* – A. Padilha, 1984
- Dermatite verrucosa elastótica – A. Padilha, 1987
- Hanseníase visceral primitiva – R. D. Azulay, 1987
- Síndrome de Bakos – Lucio Bakos, 1993.

## ► Descobertas de novas espécies de parasitas e vetores

As descobertas de novas espécies de parasitas e vetores são:

- *Discomyces braziliensis* – Adolpho Lindenberg, 1909, atualmente *Nocardia braziliensis*
- *Leishmania brasiliensis* – Gaspar Vianna, 1911
- *Calymmatobacterium granulomatis* – Henrique Aragão e G. Vianna, 1912
- *Zymonema braziliensis* – Splendore, 1912
- *Madurella oswaldoi* – Parreiras Horta, 1919
- *Cladosporium werneckii* – Parreiras Horta, 1921, mudado para *Exophiala werneckii* e, atualmente, *Phaeoannellomyces werneckii*
- *Phlebotomus intermedius* – H. Aragão, 1922

■ *Piedraia hortai* – Olympio de Fonseca e Area-Leão, 1928.

Vale destacar o fato de ter sido Adolfo Lutz quem observou um tipo de esporulação diferente (1908), diferindo-o do agente da *coccidioidomicose*. Splendore (Alfonso – italiano) criou o gênero *Zymonema* em 1912. Esse parasita foi designado mais tarde de *Paracoccidioides brasiliensis* por Floriano de Almeida, em 1930.

## ► **Novas terapêuticas**

- Tártaro emético (antimônio) – Gaspar Vianna, 1911, para tratamento da *leishmaniose* e da *donovanose*. Esta, em conjunto com Aragão, 1913
- Sulfapiridina – no tratamento da *paracoccidioidomicose* – Domingos de Oliveira Ribeiro, 1940
- Anfotericina B – no tratamento da *paracoccidioidomicose* – Sebastião Almeida Sampaio e Carlos da Silva Lacaz, 1958
- Rifampicina no tratamento da hanseníase – Diltor Vladimir Opromolla, 1963
- Tratamento do vitiligo por extrato de *Brosimum gaudichaudii* – Anuar Auad, 1973
- Talidomida no tratamento do prurigo nodular – Osmar Matos, 1973
- Cetoconazol no tratamento da *paracoccidioidomicose* – Luiz Carlos Cucé e Sampaio, 1981.

## ► **Outros assuntos originais**

A seguir, são apresentados outros assuntos originais considerados importantes:

- A úlcera de Bauru era idêntica ao botão do Oriente – Lindenberg, 1909
- Teste de Montenegro – Montenegro, 1926
- Descrição do fator N e da margem anérgica da hanseníase – Abraão Rotberg, 1937
- Conceito de formas polares na hanseníase – Francisco Eduardo Rabello, 1938
- BCG na profilaxia da hanseníase – R. D. Azulay, 1940
- Reprodução experimental da cromoblastomicose no homem, no cobaio e no rato – R. D. Azulay, 1944
- Conceito da reatividade defensiva constitucional na hanseníase – R. D. Azulay e J. Convit, 1947
- Trabalhos imunológicos originais na *paracoccidioidomicose* – Fava Neto, 1951 e 1976
- Uso da fita gomada na pitiríase versicolor – J. Porto, 1953
- BCG – Proteção experimental da lepra murina – R. D. Azulay, 1954
- Reprodução experimental da pinta – Padilha, 1964
- Reprodução experimental da blastomicose de Jorge Lobo em testículo de rato e coxim de camundongo – R. D. Azulay, 1967
- Antígeno lobina – R. D. Azulay, 1967
- Sinal de Zireli – no diagnóstico da pitiríase versicolor – Zireli de Oliveira França, 1979
- Eritema nodoso associado à esporotricose – Gutierrez- Galhardo *et al.*, 2002

## ► Bibliografia

### **Dermatoses originais e novas formas clínicas de dermatoses**

- Azulay RD. Primary visceral virchowian (lepromatous) hanseniasis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987 Sep;55(3):450-3.
- Bakos L. Multiple cutaneous granular cell tumors with systemic defects: a distinct entity? *Int J Dermatol.* 1993 Jun;32(6):432-5.
- Cerqueira-Pinto AGC. Keratomyose nigricans palmar. Tese de Doutorado. Brasil, Bahia: Escola de Medicina da Bahia, 1891.
- Costa O, Cucé LC, Sampaio SAP. Akrokerato-elastoidosis: a hitherto undescribed skin disease. *Dermatologica.* 1953;107(3):164-8.
- Fonseca JC, Pereira Junior AC, Azulay RD. Juvenile atrophying erythema multiforme. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1982;10(3):187-90.
- Horta P. Cladosporium werneckii. *Rev Med Cirurg Brasil.* 1921;29:269-74.
- Lima JFS. Ainhum. In: Campbell I, Zaitz C, Teixeira JE. História da dermatologia brasileira. 1<sup>+</sup> ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia 1999, p. 42.
- Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localizada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das Hyphoblastomycoses americanas. *O Brazil Médico.* 1908;22:121-4.
- Padilha-Gonçalves A, Cotta-Pereira G, Carvalho JJ, Basílio de Oliveira CA. Dermatitis verrucosa elastótica solaris. *Arch Dermatol.* 1984 Dec;120(12):1613.
- Padilha-Gonçalves A. Traumatic anserine folliculosis. *J Dermatol.* 1979 Dec;6(6):365-9.
- Ramos-e-Silva J. Queratodermia marginal das palmas. *An Bras Dermatol.* Dez 1957;32(4):131-2.
- Silva F. Contribuição para o estudo do Pemphigo Foliáceo. Pemphigo familiar (Quatro irmãos atingidos pela dermaotose). *O Brasil Médico.* 1938;39:871-7.
- Souza Campos N. Aspects cliniques de la lèpre tuberculoide chez l'enfant. *Rev Brasil Leprol.* Número Especial 1937;5:99-103.
- Winkelmann RK, Padilha-Goncalves A. Connective tissue paniculitis. *Arch Dermatol.* 1980 Mar;116(3):291-4.
- Zamith VA, Cardoso AEC. Atrofia macular hereditária. *Med Cutanea.* 1968;3(1):13-6.

### **Descobertas de novas espécies de parasitas e vetores**

- Fonseca O, Area-Leão A. Chromoblastomycosis. *Rev Med Cirurg Brasil.* 1930;38(6):216-36.
- Fonseca O, Area-Leão A. Piedraia Hortai. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1928;4(suppl):124-7.
- Horta P. *Madurella oswaldoi.* *Path Geral.* 1-IV, 1919.
- Horta P. Sobre uma nova forma de Piedra. *Memórias Inst Oswaldo Cruz.* 1911;1(3):86-7.
- Lindenberg A. Discomyces brasiliensis. *Rev Med S Paulo.* Set 1909, e *Arch Parasitol.* 1909;13:265-82.
- Salgado CG, da Silva JP, Diniz JA, da Silva MB, da Costa PF, Teixeira C, Salgado UI. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of Mimosa pudica, a possible natural source of Chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004 Jan-Feb;46(1):33-6.

Silva F. Forma raríssima de leishmaniose tegumentar: leishmaniose dérmica não ulcerada com nódulos e extensas placas infiltradas e hiperpigmentadas. *I Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros*, RJ, 26 a 28/09/1944: 97-103, 1945.

Silva-Pirajá. *Madurella ramiroi*. *O Brasil Médico*. 1919;33:81-3.

Splendore A. Blastomycosis americana. *O Brasil Médico*. 1910;26:153-7.

Vianna G. Sobre uma nova espécie de Leishmania (Nota preliminar). *O Brasil Médico*. 1911;25:411.

## Novas terapêuticas

Cucé LC, Wroclawski EL, Sampaio SP. Treatment of paracocidiomycosis with ketoconazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1981 Mar-Apr;23(2):82-5.

Matos O. Prurigo nodularis de Hyde tratado com Talidomida. *Bol Divisão Nac Lepra*. 1973;1:71-9.

Opromolla DVA. Primeiros resultados com a Rifampicina na lepra lepromatosa. *Rev Bras Leprologia*. 1963;31:335-46.

Ribeiro DO. Nova terapêutica para a blastomicose. *Publicações Médicas*. 1940;12(1):3.

Sampaio SAP, Lacaz CS. Tratamento da blastomicose sul-americana com Anfotericina B: resultados preliminares. *Rev Paul Méd*. 1958;54:343-450.

Vianna G. Comunicação à Sessão de 24 de abril de 1912 da Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Arch Brasil Med*. 1912;2:426-8.

## Outros assuntos originais

Azulay RD. Experimental studies on chromoblastomycosis. *J Invest Dermatol*. 1945;6:281-92.

Azulay RD. The protective role of BCG in murine leprosy. *Int J Lepr*. 1954 Jan-Mar;22(1):61-4.

Gutierrez-Galhardo MC, Barros MBL, Schubach AO, Luzzi T *et al*. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Jul;19(4):507-9.

Gutierrez-Galhardo MC, Schubach A, Baron MAL *et al*. Erythema nodosum associated with sporotrichosis. *Int J Dermatol*. 2002 Feb;41(2): 114-6.

Lobo J. Um caso de blastomicose produzida por uma espécie nova encontrada em Recife. *Rev Med Pernambucana*. 1931;1:763-75.

Montenegro J. A intradermorreação na leishmaniose. *Anais Fac Med S Paulo*. 1926;1:323-30.

Padilha-Gonçalves A. Pinta experimental. *An Bras Dermatol Sifil*. 1949;24(1): 189-90.

Paes Lemos C. Contribuição ao estudo do Tokelau. Tese apresentada na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, 1903.

Porto J. The use of cellophane tape in the diagnosis of tinea versicolor. *J Invest Dermatol*. 1953 Oct;21(4):229-31.

Rabello FE. Faits nouveaux de l'immunologie de la lèpre; conséquences qui en découlent pour notre conception générale de la maladie. *Bull Soc Française Dermatol Syphil*. 1938;(5):823-7.

Rotberg A. Contribuição para o estudo das anti-reações alérgicas na lepra. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de São Paulo, 1934.

Zireli OV, Cardoso AS, Cardoso AEC, Ferreira F. Nova manobra para o diagnóstico da pitiríase versicolor. XXXV Congresso Brasileiro de Dermatologia e II Jornada Brasileira de Dermatologia Sanitária. Poços de Caldas, 13-15 de Setembro de 1979.

## Apêndice 2

# Epônimos e Acrônimos em Dermatologia

*Tiago Silveira Lima e David R. Azulay*

### Abreviaturas utilizadas quanto à herança

AD	Autossômico-dominante
AR	Autossômico-recessiva
X	Ligada ao X: quando <i>sex-linked</i> dominante – XD Quando recessiva – XR
?	Herança ainda desconhecida
AD?	Herança ainda desconhecida, provavelmente autossômico-dominante
AR?	Herança ainda desconhecida, provavelmente autossômico-recessiva
X?	Herança ainda desconhecida, provavelmente ligada ao X

**Abrikossoff (tumor de):** tumor de células granulosas em geral único e mais frequentemente localizado na língua.

**Achenbach (síndrome de):** caracteriza-se por hematomas dolorosos e paroxísticos dos dedos, geralmente associados a algum esforço manual.

**Ackerman (tumor de):** papilomatose oral florida.

**Adams-Oliver (síndrome de):** forma de aplasia cutânea congênita que se manifesta por aplasia cutânea congênita do couro cabeludo, associada a *cúrtis marmorata*, telangiectásica congênita e deformidades nos membros inferiores. AD, AR.

**Addison (doença de) ou insuficiência suprarrenal primária:** pigmentação bronzeada da pele e das mucosas mais evidente em áreas fotoexpostas, pregas palmares e cicatrizes pelo aumento de



melanina.

**AGEP:** pustulose exantemática generalizada e aguda (Capítulo 22).

**Aguiar-Pupo (estomatite moriforme de):** lesões pontuadas, granulares e purpúricas encontradas na mucosa oral de pacientes com paracoccidioidomicose.

**Alezzandrini (síndrome de):** retinite degenerativa unilateral seguida de vitiligo e poliose ipsilateral.

**ANCA:** anticorpo citoplasmático antineutrofílico.

**AREDYLD (síndrome):** defeito acrorrenal, displasia ectodérmica, diabetes lipoatrófico e outras manifestações.

**Arnozan Dubreuilh (foliculite decalvante de):** foliculite decalvante com acometimento dos membros inferiores.

**Arthus (fenômeno de):** formação de complexos imunes de agressão tecidual pela injeção de um antígeno em um animal sensibilizado. É o mecanismo das doenças por imunocomplexos que ocorrem pelo excesso de anticorpos.

**Asboe-Hansen (sinal de):** refere-se à aplicação vertical de pressão sobre a bolha, sendo positivo se esta aumenta periféricamente. Mais comum nos pênfigos.

**Ascher (síndrome de):** blefarocalásio e macroqueilia. Aumento tireoideo e acromegalia podem ocorrer. Diagnóstico diferencial com a síndrome de *Melkersson-Rosenthal*.

**Auspitz (sinal do orvalho sanguíneo de):** após curetagem das lesões psoriásicas, observam-se sangramentos puntiformes em base eritematosa, relacionados com a ectasia vascular das lesões e afilamento epidérmico suprapapilar.

**Azulay (princípio da adequação de):** trata-se da adequação do veículo utilizado no tratamento da dermatose pelo seu aspecto clínico objetivo. Assim, lesões exsudativas são tratadas com compressas ou banhos; já as lesões secas, preferentemente com pomadas.

**Azulay (regra das proporções de):** na esporotricose, a lesão ulcerada é proporcionalmente pequena visto a marcante linfangite. Na leishmaniose, a lesão ulcerada é grande, mas com discreta linfadenopatia na maioria das vezes.

**Bannayan-Riley-Ruvalcaba (síndrome de):** macrocefalia, lentiginose localizada na genitália masculina, múltiplos lipomas e hemangiomas, macrocefalia, triquilemomas, angioqueratomas etc. AD.

**Bart (síndrome de):** variante da epidermólise bolhosa distrófica dominante, em que se observam lesões vesicobolhosas, aplasia cutânea e alterações ungueais. É um distúrbio autossômico dominante com alteração genética mapeada no cromossomo 3 (gene COL7A1). Há uma substituição da glicina por arginina do colágeno tipo VII. AD.

**Barth-Pumphrey (síndrome de):** *knuckle pads*, leuconíquia congênita e surdez.

**Bateman (púrpura de):** púrpura senil.

**Bazex (acroceratose paraneoplásica de):** lesões psoriasiformes violáceas em hélices auriculares, mãos, pés, cotovelos e joelhos, associadas à ceratoderma palmoplantar; está

relacionada com carcinoma espinocelular do trato respiratório ou digestório e, ainda, linfomas.

**Bazex (síndrome de):** atrofodermia folicular da extremidade, hipoidrose localizada ou generalizada e múltiplos epitelomas basocelulares da face que aparecem em pacientes jovens. XD.

**Bazin (eritema indurado de):** paniculite lobular granulomatosa que se manifesta por nódulos inflamatórios passíveis de ulcerar e associados à tuberculose.

**Beau (sulcos ungueais de):** sulcos transversais da lâmina ungueal por alteração na sua formação pela matriz. A profundidade é proporcional à agressão sofrida.

**Becker (nevo de):** mácula unilateral hiperpigmentada com hipertricose. Mais comum no ombro e no dorso de jovens masculinos. Trata-se de um hamartoma.

**Behçet (doença de):** distúrbio sistêmico caracterizado pela tríade de úlceras orais, genitais e inflamação ocular.

**Berardinelli-Seip (síndrome de):** lipodistrofia congênita. Há redução do tecido celular subcutâneo associada a hipertricose, hiper-hidrose e acantose nigricante. AR?

**Berdnar (tumor de):** dermatofibrossarcoma pigmentado.

**Besnier (prurigo de):** forma flexural de dermatite atópica.

**BIDS (síndrome):** cabelos quebradiços (*brittle hair*), retardo mental (*intellectual impairment*), diminuição da fertilidade (*decreased fertility*) e baixa estatura (*short stature*). AR?

**Biett (sinal de, colarete de):** anel descamativo periférico nas lesões de sífilis secundária.

**Birt-Hogg-Dubé (síndrome de):** tricodiscomas, fibrofoliculomas associados a acrocórdons e cistos pulmonares/pneumotórax e propensão a tumores renais. AR.

**Birbeck (grânulos de):** organelas citoplasmáticas encontradas nas células de Langerhans, semelhante a raquete.

**Björnstad (síndrome de):** *pili torti*, surdez e hipogonadismo. AR.

**Blackburn (sinal de):** alargamento da membrana periodontal observada na esclerodermia sistêmica.

**Blaschko (linhas de):** padrão de linhas no corpo que pode seguir configurações em “V”, “S”, ou bizarras. Esse padrão é mais comum em determinadas doenças, como nevo epidérmico linear, nevo comedônico, telangiectasia nevoide, líquen estriado, incontinência pigmentar, entre outras.

**Bloch-Sulzberger (doença de) ou incontinência pigmentar:** lesões vesicobolhosas tornam-se verrucosas e, por fim, pigmentadas com aspecto linear ou bizarro. Alterações neurológicas e ósseas podem estar presentes. XD.

**Bloom (síndrome de) ou Bloom-Torre-Machacek:** caracteriza-se pela tríade de eritema telangiectásico da face em vespertílio semelhante ao lúpus eritematoso, fotossensibilidade e nanismo. Há distúrbio da função imune favorecendo infecções respiratórias e gastrintestinais. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem neoplasia antes dos 20 anos, principalmente hematológica ou gastrintestinal. AR.

**Bockhart (foliculite de):** infecção do óstio folicular por *Staphylococcus aureus*.

**Bouchard (nódulos de):** nodulações da região interfalângiana proximal relacionadas com osteoartrite.

**Bourneville (doença de):** esclerose tuberosa. AD.

**Bowen (doença de):** lesões eritemato-hipercrômicas, escamocrostosas, bem delimitadas e lentamente progressivas. Carcinoma espinocelular *in situ*.

**Breslow (índice de):** utilizado na avaliação da espessura do melanoma.

**Brocq (pseudopelada de):** alopecia cicatricial lentamente progressiva sem evidência clínica de inflamação precedente.

**Brooke (síndrome de) ou tricoepitelioma múltiplo:** lesões simétricas nas pregas nasolabiais, no nariz e na fronte. Iniciam-se na infância e crescem lentamente. AD.

**Brooke-Spiegler (síndrome de):** associação de múltiplos tricoepiteliomas com cilindromas e, menos frequentemente, espiroadenoma écrino. AD.

**Brunauer-Fuhs (ceratoderma tipo):** ceratoderma plurifocal estriada que se estende das regiões palmoplantares até os dedos. AD.

**Brunsting-Perry (tipo de):** penfigoide cicatricial exclusivamente cutâneo com localização preferencial na cabeça e no pescoço.

**Buerger (doença de) ou tromboangiíte obliterante:** trombose vascular periférica sem aterosclerose ou inflamação. Acomete homens jovens e fumantes.

**Bureau (ceratoderma tipo):** ceratoderma palmoplantar difusa não transgressiva, baqueteamento digital e alterações esqueléticas. AR.

**Burrow (solução de):** acetato de alumínio.

**Buschke (escleredema de):** lesões eritematosas com edema não depressível e esclerose da região superior do tronco. Pode estar associado a diabetes melito ou infecção respiratória.

**Buschke-Fisher (ceratoderma tipo):** ceratoderma plurifocal, caracterizada por lesões papulosas tipo *clavus* com depressão central. AD.

**Buschke-Lowenstein:** condiloma acuminado gigante.

**Buschke-Ollendorf (síndrome de) ou dermatofibrose lenticular disseminada:** nevos conjuntivos pequenos no tronco e nos membros, e osteopoiquiose (lesões escleróticas nos ossos longos assintomáticas). AD.

**Bywaters (lesão de):** lesões purpúricas, necróticas nas extremidades digitais observadas na artrite reumatoide.

**Calmette-Guérin (bacilo de) ou BCG:** forma de *Mycobacterium bovis* com reduzida patogenicidade (bactéria viva atenuada).

**Campbell de Morgan (manchas de):** angioma em cereja.

**Cannon (doença de) ou nevo esponjoso branco:** lesões na mucosa oral com aparência esponjosa e esbranquiçada. AD.

**Casal (colar de):** eritema e hipercromia em torno do pescoço; visto na pelagra.

**Castleman (doença de):** hiperplasia multicêntrica de linfonodos, principalmente mediastinais,

podendo estar associada ao pênfigo paraneoplásico e a **polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteinemia monoclonal e skin changes (POEMS)**.

**Cazenave (pênfigo foliáceo de):** pênfigo foliáceo não endêmico.

**Celsus (quatro sinais cardinais da inflamação de):** calor, rubor, tumor e dor.

**Charcot (juntas de):** dismorfismo articular, principalmente dos joelhos. Quadro clínico com pouca dor e observado na *tabes dorsalis*.

**Chédiak-Higashi (síndrome de):** albinismo tirosinase-positivo com pancitopenia, neuropatia e convulsões. Distúrbios da função fagocitária dos leucócitos levando a infecções de repetição e, por vezes, desenvolvimento de neoplasia hematológica. AR.

**CHILD (síndrome):** hemidisplasia congênita (*congenital hemidysplasia*) com eritrodermia ictiosiforme (*ichthyosiform erythroderma*) e defeito dos membros (*limb defects*). X?

**Christ-Siemens-Touraine (síndrome de):** displasia ectodérmica hipodrótica. X.

**Churg-Strauss (síndrome de) ou angiíte alérgica:** tríade de asma grave ou rinite, infiltrados pulmonares e eosinofilia sanguínea.

**Civatte (corpúsculos de):** queratinócitos degenerados encontrados na epiderme-derme, comumente observados no líquen plano, assim como em diversas dermatoses.

**Civatte (poiquilodermia de):** telangiectasias, hipo e hiperpigmentação da face lateral do pescoço em indivíduos de pele clara, pela exposição excessiva ao sol.

**Clouston (síndrome de) ou displasia ectodérmica hidrótica:** hipotricose generalizada, distrofia ungueal, ceratodermia palmoplantar. Sudorese normal. AD.

**Clutton (juntas de):** edema de joelhos, com rigidez e dor discreta, observado na sífilis congênita tardia.

**Cockayne (síndrome de):** uma das síndromes de envelhecimento prematuro. Há fotossensibilidade, evoluindo com telangiectasia, atrofia e hiperpigmentação. Retardo mental, nanismo e alterações oculares fazem parte da doença. AR.

**Conradi-Hünemann (síndrome de):** ictiose com escamas espessas e amareladas em espiral, evoluindo com sequelas cutâneas atróficas e alopecia cicatricial. Alterações ósseas e oculares podem estar presentes. XD.

**Costa (acroceratoelastoidose de):** pápulas pequenas e firmes, translúcidas no dorso das mãos. AD.

**Cowden (doença de) ou síndrome de múltiplos hamartomas:** triquilemomas, principalmente da face, lipomas, pápulas da mucosa oral e outras lesões ceratóticas acrais palmoplantares. Associada a câncer de mama e tireoide. AD.

**CREST (síndrome):** calcinose, fenômeno de Raynaud, acometimento esofágico, esclerodactilia (*sclerodactyly*) e telangiectasias.

**Crohn (doença de):** doença granulomatosa crônica do trato digestório. As principais manifestações dermatológicas são: abscessos e fistulas perianais, eritema nodoso, pioderma gangrenoso e vasculite.

- Cronkhite-Canada (síndrome de):** polipose gastrointestinal, alopecia generalizada, hiperpigmentação difusa e distrofia ungueal.
- Cross (síndrome de):** albinismo, microftalmia e fibromatose digital. AD.
- Crowe (sinal de):** efélides axilares na neurofibromatose.
- Cushing (síndrome de):** excesso de glicocorticoide endógeno ou exógeno, manifestando-se com obesidade central, hirsutismo, telangiectasias, estrias largas, gibosidade, “face em lua cheia”, diabetes, hipertensão, entre outras.
- D’Alibour (água de):** fórmula de sulfato de zinco e cobre utilizada em infecções bacterianas.
- Darier (sinal de):** urticária e até formação de bolhas por fricção da mastocitose.
- Darier-Roussy (sarcoide de):** forma profunda de sarcoidose com lesões nodulares no tronco e nas extremidades.
- Darier-White (doença de):** pápulas amarelo-acastanhadas, escamocrostosas, untuosas das áreas seboreicas, principalmente, depressões puntiformes palmoplantares, alterações ungueais com ceratose subungueal, entalhamento em “V” da borda distal, estrias longitudinais brancas e/ou vermelhas. AD.
- Darling (doença de):** histoplasmose.
- De Sanctis-Cacchione (síndrome de):** forma completa e mais grave de xeroderma pigmentoso, apresentando alterações cutâneas, oculares e neurológicas, como retardo mental, e hipodesenvolvimento somático e sexual. AR.
- Degos (doença de) ou papulose atrófica maligna:** vasculite que afeta pele, trato digestório e sistema nervoso central. Pápulas cupuliformes assintomáticas que deixam cicatrizes atróficas porcelânicas e com telangiectasias.
- Degos (eritroqueratoderma de):** placas eritematosas arredondadas, evoluindo em surtos. Nos membros inferiores e joelhos, há lesões ceratóticas. AD.
- Dennie-Morgan (sulcos de):** sulco único ou duplo da região infraorbital em pacientes com atopia.
- Dercum (doença de):** lipomatose simétrica e dolorosa.
- Devergie (doença de):** pitiríase rubra pilar.
- DiGeorge (síndrome de):** caracteriza-se pela tríade de anormalidades cardíacas congênitas, hipocalcemia e infecção de repetição relacionada com hipoplasia tímica. Além disso, pode se associar a dermatite seboreica, dermatite atópica e abscessos cutâneos.
- Dohi (acropigmentação simétrica de) ou discromatose simétrica das extremidades:** máculas hipo e hiperpigmentadas salpicadas no dorso das mãos e dos pés. AD.
- Dorfman-Chanarin (síndrome de):** ictiose tipo eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa, miopatia, nistagmo, esplenomegalia e leucócitos vacuolizados. Distúrbio do metabolismo lipídico. AR.
- Dowling-Degos (doença de):** pigmentação reticulada das flexuras com pseudocomedões e lesões semelhantes a rosácea. AD.

**Dowling-Meara (síndrome de):** epidermólise bolhosa simples com lesões herpetiformes. AD.

**Down (síndrome de) ou trissomia do 21:** retardo mental, prega palmar única (simiesca), excesso de pele na região posterior do pescoço, protrusão da língua e fâcies plana. Algumas manifestações cutâneas podem estar associadas, como: enrugamento prematuro da pele, *cútis marmorata*, elastose perforante serpiginosa, siringoma, alopecia areata, vitiligo e queilite angular.

**Dubreuilh (melanose pré-cancerosa de):** lentigo maligno.

**Duhring-Brocq (doença de):** dermatite herpetiforme.

**Dupuytren (contratura de):** fibromatose caracterizada por nódulos palmares, geralmente na metade ulnar das mãos. Formigamento e sudorese palmar. Associa-se a diabetes melito, epilepsia, cirrose alcoólica e doença de Peyronie.

**Ehlers-Danlos (síndrome de) ou cútis hiperelástica:** grupo de distúrbios do tecido conectivo geneticamente diferentes caracterizados por distensibilidade e fragilidade excessiva da pele, formando cicatrizes e calcificações, produzindo pseudotumores e hiperextensibilidade articular. AD, AR, X.

**EPILOIA:** acrônimo para **epilepsia**, *low intelligence* e **adenoma** sebáceo, encontrados na esclerose tuberosa (ver *Doença de Bourneville*).

**Epstein (pérolas de):** cistos gengivais em recém-nascidos.

**Escomel (cruz de):** lesões ulcerovegetantes formando granulações grosseiras, separadas pelos septos fibrosos do palato, que se entrecruzam, formando a cruz da espúndia ou de Escomel.

**Evans (síndrome de):** púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica e neutropenia intermitente. Há equimoses, icterícia e petéquias. Pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico.

**Fabry (angioceratoma difuso de) ou doença de Anderson- Fabry:** há deficiência de alfa-galactosidase A, com acúmulo de ceramida nos lisossomos. Manifesta-se como pápulas vasculares telangiectásicas no abdome, nos membros inferiores, na região genital e nos lábios. Neuropatia, cardiomiopatia e insuficiência renal agravam o quadro clínico. X.

**Favre-Chaix (angiodermite pigmentar e purpúrica de):** dermatite ocre relacionada com a estase venosa.

**Favre-Racouchot (doença de):** atrofia senil da pele em áreas de elastose solar com numerosos comedões, *milia* e, eventualmente, cistos periorbitários.

**Fernandez (reação de):** eritema e infiltração que ocorrem entre 48 e 72 h nos locais de aplicação do teste de Mitsuda.

**Filatow (sinal de):** palidez perioral da escarlatina.

**Fisch (síndrome de):** surdez, canície prematura e heterocromia parcial da íris.

**Flegel (doença de) ou hiperkeratose lenticular persistente:** placas ceratósicas amareladas de 2 a 5 mm de diâmetro no dorso dos pés e das pernas. AD.

**Fordyce (angioceratoma de):** pápulas angiomas localizadas no escroto, observadas principalmente em pacientes idosos.

- Fordyce (grânulos de):** glândulas sebáceas ectópicas na região labial e oral. São lesões características, representadas por pápulas amareladas, milimétricas e agrupadas.
- Forschheimer (sinal de):** lesão maculopapulosa no palato nos estágios iniciais da rubéola.
- Fournier (gangrena de):** fasciite necrosante da genitália masculina grave e com evolução rápida. Relacionada com infecção mista, inclusive por anaeróbios.
- Fowler (solução de):** solução com arsênio.
- Fox-Fordyce (doença de):** pápulas foliculares das axilas, dos genitais e das mamas por oclusão das glândulas apócrinas (miliária apócrina). Ocorre em mulheres na puberdade e melhoram na gravidez, assim como pelo uso de contraceptivos.
- Frei (doença de):** linfogranuloma venéreo.
- Frey (síndrome de):** lesão traumática (cirúrgica) ou infecciosa na região parotidiana. Ocorre sudorese da hemiface homolateral por estímulos gustativos.
- Frisch (bacilo de):** *Klebsiella rhinoscleromatis*.
- Futcher (linhas de):** linha de pigmentação longitudinal mais observada nos braços e no deltoide de pacientes melanodérmicos.
- Gama-Myiagawa (corpúsculo de):** observada na bacterioscopia da *Chlamydia*.
- Gardner (síndrome de):** polipose gastrointestinal múltipla com risco aumentado de adenocarcinomas, osteomas principalmente mandibulares, cistos foliculares, fibromas e tumores desmoides, lipomas e neurofibromas. AD.
- Gardner-Diamond (púrpura de):** púrpura por autossensibilização eritrocítica.
- Gaucher (doença de):** doença de depósito (acúmulo de cerebrosídeos) que leva a hepatoesplenomegalia. Hiperpigmentação cutânea em placas e simétrica dos membros inferiores, petéquias e telangiectasias. AR.
- Gianotti-Crosti (síndrome de) ou acrodermatite papulosa infantil:** lesões eritematopapulosas, assimétricas, não pruriginosas. Tendem a poupar o tronco e geralmente estão associadas a infecções virais por *Coxsackie*, vírus da hepatite B e citomegalovírus.
- Goeckerman (método):** combinação de luz ultravioleta B e coaltar no tratamento da psoríase.
- Goltz (síndrome de) ou hipoplasia dérmica focal:** anomalias do tecido mesodérmico e ectodérmico. Lesões maculosas atróficas e formações pseudotumorais por herniação do tecido adiposo através da derme, além de papilomas periorificiais. Alterações ósseas como sindactilia, escoliose e espinha bífida. A radiografia dos ossos mostra estrias verticais radiopacas. AD.
- Gorlin (síndrome de) ou síndrome do nevo basocelular:** múltiplos carcinomas basocelulares em idade jovem que podem ser pigmentados, cistos maxilares, lipomas, *milia*, calcificação da foice cerebelar, bossa frontal e hipertelorismo. AD.
- Gottron (pápulas de e sinal de):** pápulas e eritema violáceo sobre as articulações e dorso das falanges, respectivamente, observados na dermatomiosite.
- Gottron (síndrome de) ou eritroceratodermia congênita, simétrica e progressiva:** placas eritemato-alaranjadas, bem delimitadas, que acometem glúteos, tornozelos, punhos, cintura

escapular e região malar. Há ceratodermia palmoplantar. AR.

**Gottron-Arndt (síndrome de):** escleromixedema.

**Gougerot-Blum (dermatite liquenoide purpúrica pigmentada de):** minúsculas pápulas liquenoides ferruginosas que se fundem em placas mal definidas.

**Gougerot-Carteaud (síndrome de):** pápulas verrucosas, achatadas, confluentes, com aspecto rendilhado, principalmente no tronco, junto à linha mediana.

**Graham Little-Piccardi-Lassueur (síndrome de):** líquen plano com acometimento folicular e alopecia cicatricial do couro cabeludo, das axilas e dos pelos pubianos. Mais comum em mulheres após os 30 anos.

**Graves (doença de):** hipertireoidismo, bócio tireoidiano, exoftalmia, mixedema pré-tibial, hipertricose localizada.

**Greither (ceratodermia tipo):** ceratodermia difusa transgressiva, com acometimento dos joelhos, dos cotovelos, das mãos e dos pés. Evolui com ceratodermia em luva. AD.

**Grönblad-Strandberg (síndrome de):** pseudoxantoma elástico. AD, AR.

**Grover (doença de) ou dermatose acantolítica transitória:** pápulas ou vesículas agudas e discretas, principalmente no tronco de homens de meia-idade. Agravada pela sudorese e exposição solar.

**Haber (síndrome de):** genodermatose com lesões rosácea-símiles, pigmentação acastanhada, pápulas e nódulos verruciformes nas axilas, no pescoço e no dorso. AD.

**Hailey-Hailey (doença de) ou pênfigo benigno familiar:** vesículas recorrentes, crostas e erosões, principalmente das regiões intertriginosas. Precipitada e agravada por infecções cutâneas. AD.

**HAIR-AN (síndrome):** hiperandrogenismo, resistência insulínica, acantose nigricante.

**Hallopeau (acrodermatite contínua de) ou acrodermatite perstans:** erupção pustulosa crônica e estéril, lentamente progressiva, acometendo extremidades digitais, podendo levar à destruição do aparato ungueal. É uma forma de psoríase pustulosa.

**Hallopeau (pênfigo vegetante do tipo):** variante do pênfigo vulgar. Lesões pustulosas e vegetantes crônicas nas axilas e na virilha.

**Hallopeau-Siemens (epidermólise bolhosa distrófica recessiva de):** cicatrizes sinequiantes da mucosa oral e deformidade dos artelhos graves, com incapacidade funcional. AR.

**Hand-Schüller-Christian (doença de):** tríade de defeitos osteolíticos, exoftalmia e diabetes insípido. Lesões cutâneas xantomatosas, eczematosas e hemorrágicas.

**Hanger-Hose (antígeno de):** antígeno obtido da aspiração do gânglio de pacientes com a doença da arranhadura do gato. Utilizado para teste intradérmico.

**Hansen (doença de) ou hanseníase:** infecção cutânea e neural crônica pelo *Mycobacterium leprae*. Apresenta quadro clínico variável.

**Hartnup (doença de):** há má absorção de triptofano, com síntese diminuída de ácido nicotínico, desencadeando dermatose semelhante à pelagra. AR.



- Heberden (nódulos de):** nodulações nas articulações interfalângicas distais relacionadas com osteoartrite degenerativa.
- Hebra (prurigo de):** pápulas milimétricas, secas, pruriginosas, localizadas principalmente na face extensora dos membros. Adenopatia volumosa e desnutrição podem estar associadas.
- Heck (hiperplasia epitelial focal de):** pápulas esbranquiçadas da mucosa oral causadas pelo papilomavírus humano.
- Heerfordt (síndrome de) ou febre uveoparotídea:** ocorre na sarcoidose, levando ao aumento das parótidas e das glândulas lacrimais, uveíte anterior e febre.
- Heller (distrofia canalicular mediana de):** sulcos longitudinais da lâmina ungueal relacionados com trauma.
- Henderson-Paterson (corpúsculo de):** corpúsculos de inclusão citoplasmáticos vistos ao exame microestrutural das lesões de molusco contagioso.
- Henoch-Schönlein (púrpura de):** vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos. Mais comum em crianças e adultos jovens após infecções de vias respiratórias superiores. Pode haver febre, leucocitose e artralgias.
- Herlitz (epidermólise bolhosa juncional generalizada tipo):** lesões disseminadas bolhosas e alterações nos trato digestório e respiratório. AR.
- Hermansky-Pudlak (síndrome de):** albinismo tirosinase-positivo associado a alterações plaquetárias, levando a hemorragias. Há distúrbios lipídicos associados. AR.
- Hertogue (sinal de):** madarose do terço distal das sobrancelhas da dermatite atópica, devido à coçadura continuada.
- Higouménaki (sinal de):** espessamento unilateral do terço interno da clavícula unilateral; ocorre na sífilis congênita tardia.
- Hoigné (reação de):** reação psicótica relacionada com o uso de procaína, inclusive penicilina procaína.
- Homans (sinal de):** dor à dorsoflexão dos pés sugestiva de trombose venosa profunda.
- Hopf (acroceratose verruciforme de):** pápulas verrucosas achatadas do dorso das mãos e dos pés. Alguns autores a consideram manifestação da doença de Darier-White. AD.
- Howel-Evans (ceratodermia de):** ceratodermia palmoplantar difusa não transgressiva associada a câncer de esôfago.
- Hutchinson (dentes de):** entalhamento semilunar dos dentes da sífilis congênita.
- Hutchinson (prurigo do verão de) ou prurigo actínico:** início na infância, com aparecimento de erupção papulosa, com aspecto eczematoso, após exposição solar.
- Hutchinson (sinal de):** derrame de pigmento melânico além das bordas da lesão, envolvendo a prega ungueal proximal e a pele periungueal. Muito sugestivo de melanoma subungueal.
- Hutchinson (sinal de):** vesículas na lateral e no ápice nasal por acometimento do ramo nasociliar, indicando provável acometimento do globo ocular no herpes-zóster oftálmico.
- Hutchinson (triáde de):** ceratite, surdez e dentes de Hutchinson.

**Hutchinson-Gilford (síndrome de):** progeria.

**Hyde (prurigo nodular de):** lesões papulonodulares múltiplas pruriginosas, encontradas principalmente na face extensora dos membros. Pode estar associada a distúrbio sistêmico, como hepatopatia ou doença renal.

**ICE (síndrome):** ictiose vulgar (*ichthyosis*), bochechas muito volumosas (*cheeks*), rarefação das sobrancelhas (*eyebrows*) e alterações musculoesqueléticas. AD.

**Ito (hipomelanose de) ou incontinência pigmentar acromiante:** redemoinhos e linhas hipopigmentadas e assimétricas que seguem as linhas de Blaschko. Anomalias neurológicas, oculares e ósseas podem estar presentes.

**Ito (nevo de) ou nevus fuscoceruleus acromiodeltoideus:** mancha hiperpigmentada cinza-azulada acometendo a região supraescapular, clavicular e o pescoço.

**Jacobi (poiquilodermia de):** poiquilodermia atrofiante vascular.

**Jacquet (dermatite da fralda de):** lesões erosadas com bordas elevadas crateriformes na região das fraldas.

**Jadassohn (nevo sebáceo de):** placas amareladas, de superfície aveludada, mais comuns na cabeça e no pescoço. Tornam-se verrucosas e podem desenvolver tumores de anexo ou epitelomas basocelulares.

**Jadassohn-Lewandowski (síndrome de) ou paquioníquia congênita:** apresenta espessamento ungueal intenso em decorrência do espessamento do leito, e as unhas tornam-se amareladas. A síndrome acompanha-se de ceratose folicular dos membros inferiores e glúteos, ceratodermia palmoplantar, formação de bolhas sob as regiões ceratósicas, além de leucoceratose da mucosa oral. A paquioníquia congênita do tipo I representa a síndrome de Jadassohn-Lewandowski AD. O tipo II é semelhante, mas associa-se com esteatocistoma múltiplo e denomina-se **síndrome de Jackson-Sertoli**. No tipo III, há leucoceratose das córneas. Já a do tipo IV tem início tardio e pode haver hiperpigmentação.

**Jadassohn-Pellizzari (anetodermia de):** pápulas cupuliformes com herniação, pós-inflamatórias.

**Janeway (manchas de):** máculas eritematosas na região palmar que ocorrem na endocardite infecciosa.

**Jarisch-Herxheimer (reação de):** exacerbação das lesões cutâneas durante seu tratamento. Pode associar-se a febre, artralgia e queda do estado geral. Ocorre na sífilis recente.

**Jeanselme (nodosidades justarticulares de):** nódulos periarticulares da sífilis terciária.

**Jessner-Kanof (infiltrado linfocítico de):** predominantemente em homens apresentando lesões discoides no terço superior do tronco com tendência ao clareamento central.

**Job (síndrome de):** hipergamaglobulinemia tipo IgE apresentando lesões eczematosas nas dobras cutâneas, infecções cutâneas de repetição, abscessos frios e hipertelorismo.

**Jorge Lobo (doença de):** lobomicose.

**Kamino (corpos de):** glóbulos eosinofílicos, na junção dermoepidérmica, observados no nevo Spitz.

**Kaposi (erupção variceliforme de) ou eczema herpético:** complicação pela infecção viral, principalmente herpética, observada em algumas dermatoses, como dermatite atópica, doença de Darier-White, dermatite seborreica grave, hiperkeratose epidermolítica e pênfigo foliáceo. Há surgimento de vesículas, pústulas, crostas hemáticas que deixam cicatrizes deprimidas, variceliformes; pode haver comprometimento do estado geral, levando a febre, anorexia e emagrecimento.

**Kaposi (sarcoma de):** neoplasia de origem vascular, observada com mais frequência em pacientes imunossuprimidos. São lesões eritematopurpúricas, outras azul-enebrecidas, que podem coalescer, formar placas ou nódulos e determinar linfedema da região.

**Kasabach-Merritt (síndrome de):** hemangiomas grandes, que levam ao consumo de fatores da coagulação e sangramento.

**Kawasaki (síndrome de):** há congestão ocular, febre prolongada e eritema vivo dos lábios e da língua. Nas mãos e nos pés observa-se edema precoce que evolui com descamação. Aumento de linfonodos cervicais e erupção cutânea polimorfa que pode lembrar eritema multiforme também fazem parte da clínica.

**KID (síndrome):** ceratite (*keratitis*), dermatite ictiosiforme (*ichthyosis*) e surdez nervosa (*deafness*). Transmissão AD interrogada na literatura.

**Kimura (doença de):** doença inflamatória com edema importante pré-auricular e submandibular, linfadenopatia, eosinofilia e elevação de IgE.

**Kindler ou Kindler-Weary (síndrome de):** bolhas acrais induzidas por trauma, fotossensibilidade, pápulas acroceratósicas palmoplantares e poiquilodermia, atrofia cutânea difusa e diversas lesões mucosas podem estar presentes. AR.

**Kitamura (acropigmentação reticulada de):** manchas poligonais e reticuladas hiperpigmentadas e discretamente atróficas das superfícies extensoras distais. AD.

**Klippel-Trenaunay (síndrome de) ou angioectasia ósteo-hipertrófica:** malformação vascular congênita que leva à formação de hemangioma plano (mancha “vinho do Porto”). Acomete principalmente as extremidades, e evolui com hipertrofia subcutânea e óssea subjacentes.

**Köebner (fenômeno isomórfico de):** surgimento de lesão semelhante à dermatose preexistente por trauma local. Psoríase, vitiligo e líquen plano são as manifestações mais comuns.

**Köebner (síndrome de):** epidermólise bolhosa simples generalizada. AD.

**Koenen (tumor de):** fibromas periungueais da esclerose tuberosa.

**Kogoj (pústula espongiiforme de):** acúmulo de neutrófilo na epiderme que ocorre na psoríase, língua geográfica e doença de Reiter.

**Koplik (sinal de):** pontos brancos com eritema circunjacente nas fases iniciais do sarampo.

**Kveim (teste de):** teste utilizado no diagnóstico de sarcoidose pela injeção de tecido sarcoídico. Faz-se biópsia do local da injeção após 6 semanas. Tubérculos típicos de células epitelioides sugerem positividade.

**Kwashiorkor (doença de):** desnutrição proteica grave, levando a xerodermia, descamação,

cabelos quebradiços e sem brilho, com faixas claras e escuras: sinal da bandeira.

**Kyrle (doença de) ou hiperkeratose folicular e parafolicular:** dermatose perfurante. Há pápulas ceratóticas com depressões crateriformes, geralmente das extremidades.

**Langerhans (células de):** células dendríticas com importante função imunológica, lesões de aspecto seborreico localizadas principalmente na epiderme.

**Langhans (células de):** células gigantes multinucleadas encontradas, tipicamente, nos granulomas tuberculosos.

**Lassar (pasta de):** pasta de óxido de zinco e ácido salicílico.

**Laugier-Hunziker (síndrome de):** pigmentação lentiginosa benigna da mucosa oral e das unhas.

**Ledderhose (doença de):** fibromatose plantar.

**Leiner (síndrome de) ou eritrodermia esfoliativa do infante:** eritrodermia ou descamação generalizada que surge geralmente após desmame associadas a diarreia, anemia e febre com infecção secundária e relacionadas com a disfunção da fração  $C_{3b}$  e  $C_5$  do complemento.

**Leishman-Donovan (corpúsculos de):** forma intracelular da *Leishmania*.

**LENDANEGG:** acrônimo mnemônico para o diagnóstico diferencial de lesões tumorais dolorosas. Leiomioma, espiroadenoma écrino, neuroma, dermatofibroma, angioliipoma, neurilemoma, endometrioma, tumor glômico, tumor de células granulares.

**Leser-Trélat (sinal de):** surgimento súbito de múltiplas ceratoses seborreicas pruriginosas que podem estar relacionadas com adenocarcinomas, principalmente de estômago, ou neoplasias hematológicas.

**Letterer-Siwe (doença de) ou histiocitose aguda e disseminada:** forma de histiocitose que leva a purpúricas caracteristicamente do couro cabeludo, erosões úmidas nas dobras cutâneas, hepatoesplenomegalia, febre e retardo do crescimento.

**Lewandowski (rosácea granulomatosa de):** lesões papulosas com formação de granulomas, anteriormente atribuídas à tuberculose (tuberculite rosaceiforme de Lewandowski).

**Lisch (nódulos de):** hamartomas na íris observados na neurofibromatose.

**Löfgren (síndrome de):** forma aguda de sarcoidose com aumento dos linfonodos hilares pulmonares e eritema nodoso.

**Louis-Bar (síndrome de) ou ataxia-telangiectasia:** ataxia cerebelar, telangiectasias oculares e cutâneas, infecções respiratórias. A pele adquire aspecto esclerodermiforme. AR.

**Lucio (fenômeno de):** quadro clínico raro, por vezes grave, com lesões irregulares bolhosas hemorrágicas, outras necróticas, observadas em alguns pacientes com hanseníase virchowiana.

**Lutz-Lewandowski (doença de) ou hiperplasia verruciforme:** nota-se predisposição genética com defeitos na imunidade celular e infecção pelo papilomavírus. Caracteriza-se por múltiplas verrugas planas, vulgares, ceratoses actínicas, além de lesões hipocrômicas que simulam pitiríase versicolor.

**Lutz-Splendore-Almeida (doença de):** doença causada por *Paracoccidioides brasiliensis*.

**Lyell (síndrome de):** necrólise epidérmica tóxica.

**Lyme (doença de):** causada por *Borrelia burgdorferi* e transmitida por carrapato. Apresenta evolutivamente: eritema crônico migratório, artralgia, febre, meningite, neurite e acrodermatite crônica atrofiante.

**Madelung (doença de) ou lipomatose simétrica benigna:** múltiplos lipomas simétricos ao redor do pescoço e da parte superior do tronco (distribuição em “colar de cavalo”). Está associada a alcoolismo, hepatopatia, diabetes melito, neoplasias de vias respiratórias e dislipidemia.

**Maffucci (síndrome de) ou discondroplasias com hemangiomas:** múltiplas malformações vasculares e linfáticas da pele, das mucosas e dos órgãos internos. Encondromas, deformidades ósseas, manchas café com leite. Incidência aumentada de tumores malignos mesodérmicos.

**MAGIC (síndrome):** *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*. Possível associação da doença de Behçet com policondrite recidivante. Lesões ulceradas na boca e na genitália, policondrite, lesões vesicopustulosas com crostas e ulcerações necróticas.

**Majocchi (granuloma de):** granuloma decorrente de infecção dérmica por dermatófito.

**Majocchi (púrpura anular e telangiectásica de):** máculas anulares eritematosas de 1 a 3 cm, nas quais aparecem pontos telangiectásicos vermelho-escuros. Simétrica de membros inferiores, com progressão ascendente.

**Malherbe (epitelioma calcificado de):** pilomatricoma.

**Malpighi (camada de):** camada espinhosa.

**Mantoux (teste de):** utilizado no diagnóstico de tuberculose.

**Marfan (síndrome de):** grande estatura, palato em ogiva, aracnodactilia e frouxidão articular. Aneurisma de aorta e prolapso mitral. Estrias atróficas constituem traço marcante da síndrome. A mutação ocorre na fibrilina 1 das fibras elásticas. AD.

**Marjolin (úlceras de):** carcinoma espinocelular em áreas de cicatriz (queimadura) crônica.

**Marshall (síndrome de) ou cútis laxa adquirida:** lesões tipo eritema multiforme que sofrem involução atrófica.

**Martorell (úlceras de):** úlcera hipertensiva dos membros inferiores.

**Mary Joseph’s nodules (nódulos da irmã Maria José):** nódulo da região umbilical decorrente de metástase de adenocarcinoma do trato digestório, reprodutor ou urinário.

**McCune-Albright (síndrome de) ou displasia fibrosa poliostótica:** anormalidades esqueléticas, puberdade precoce, máculas café com leite, osteoma cutâneo, depressão na região da extremidade dos metacarpos (sinal da “covinha”) e hipocalcemia.

**Mees (linhas de):** estriações brancas horizontais das unhas pelo arsenismo.

**Meleda (ceratodermia tipo):** ceratodermia acentuada, transgressiva, tipo luva e bota. AR.

**Meleney (gangrena de) ou gangrena sinérgica bacteriana progressiva pós-operatória:** observada após procedimentos cirúrgicos como drenagem de abscessos peritoneais ou pulmonares. Ocorre após 2 semanas, inicia-se na região formação de lesão com aspecto carbunculoide que evolui formando três zonas: externa, com eritema vivo; mediana, violáceo-escuro; e central, gangrenosa.

**Melkersson-Rosenthal (síndrome de) ou queilite granulomatosa:** edema recidivante da face e dos lábios, língua plicata e paralisia facial recidivante.

**Mendes da Costa (epidermólise bolhosa simples, variante de):** bolhas tensas, principalmente no tronco e nos membros, com poiquilodermia da face e dos membros e distrofia ungueal. Há retardo do desenvolvimento somático e mental. AR-X.

**Mendes da Costa (eritroceratodermia variabilis de):** placas ceratóticas, com configurações geográficas bizarras, que desaparecem, mudam de aspecto em horas ou dias. AD, AR.

**Merckel (carcinoma de células de):** nódulo de crescimento rápido em áreas fotoexpostas principalmente em pacientes idosos. Tem pior prognóstico que o melanoma.

**Merckel (células de):** células da camada basal, visualizadas somente à microscopia eletrônica, que contêm substâncias neurotransmissoras como a enolase-neurônio-específica.

**Meyerson (fenômeno de):** reação eritematodescamativa (aspecto eczematoso) perinéfica.

**Mibelli (angioceratoma de):** observado em pacientes do sexo feminino, consistindo em pápulas angiomasas, verrucosas, milimétricas, no dorso dos antebraços e joelhos. AD.

**Michelin's baby:** as crianças apresentam dobras redundantes, em geral, generalizadas e que lembram o símbolo da fabricante de pneus Michelin. O substrato anatomopatológico é, mais frequentemente, pânículo adiposo exagerado, no entanto pode ser, bem menos frequentemente, um hamatoma de músculo liso.

**Miescher (queilite de):** edema labial devido a granulomas não necrosantes e linfangiectasias.

**Mikulicz (células de):** histiócito que contém grande número de bactérias responsáveis pelo rinoscleroma (*Klebsiella rhinoscleromatis*).

**Milian (atrofia alba de):** lesões lineares brancas, atróficas, causadas pela vasculopatia de membros inferiores.

**Milroy (doença de):** linfedema congênito primário afetando pernas e/ou braços. AD.

**Mitsuda (teste de):** teste de lepromina tardio com leitura após 3 a 4 semanas. Avalia a resposta imunológica do indivíduo ao agente bacteriano.

**Mohs (cirurgia micrográfica de):** método cirúrgico com controle das margens da lesão pela microscopia, em cortes horizontais, previamente fixados *in vivo*.

**Mondor (doença de) ou periflebite esclerosante da parede torácica:** cordão sensível a pressão na região peitoral, relacionado com trauma ou neoplasia mamária.

**Montgomery (tubérculos de):** glândulas apócrinas da aréola mamária que aumentam durante a gravidez.

**Morvan (síndrome de) ou panarício analgésico de Morvan:** perda sensorial levando a infecções recorrentes e úlceras ao redor das unhas. Pode coexistir com a perda de tecidos moles e reabsorção das falanges. Associada à siringomielia e hanseníase.

**Moschcowitz (síndrome de):** púrpura trombocitopênica trombótica.

**Moynahan (síndrome de):** displasia ectodérmica com xerodermia, alterações do desenvolvimento capilar e dentário, fotofobia e pé equinovaro. ?

- Mucha-Habermann (doença de) ou pitiríase liquenoide e varioliforme aguda (PLEVA):** erupções papulovesiculosas que envolvem com cicatrizes varioliformes. Febre, artralgia e linfadenopatia podem estar presentes.
- Muehrcke (linhas de):** faixas brancas paralelas, na lâmina ungueal, vistas na hipoalbuminemia.
- Muir-Torre (síndrome de):** combinação de neoplasias de origem sebácea, ceratoacantoma e neoplasias viscerais. AD.
- Munchausen (síndrome de):** doença simulada sem qualquer alteração orgânica. Dermatite artefata, escoriações neuróticas e ulcerações cutâneas.
- Munro (microabscesso de):** coleção de neutrófilos degenerados na camada córnea da psoríase.
- NAME (síndrome) ou síndrome de Carney:** nevos azuis, mixomas atriais, neurofibromas mixoides e efélides. AD.
- Nékam (doença de) ou ceratose liquenoide crônica:** lesões papulonodulares violáceas, com configuração linear ou reticulada, nas mãos e nos pés. ?
- Netherton (síndrome de):** tríade de lesões ictiosiformes policíclicas, dermatite atópica e cabelos em bambu. As lesões lineares têm dupla borda característica. AR.
- Neumann (pênfigo vegetante do tipo):** lesões iniciais idênticas ao pênfigo vulgar que, posteriormente, tornam-se vegetantes.
- Nicolas Durand-Favre (doença de):** linfogranuloma venéreo.
- Niemann-Pick (doença de):** acúmulo de esfingomielina. Há linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e infiltração de células espumosas na medula óssea. Coloração amarelada da pele e lesões maculosas enegrecidas da mucosa. AR.
- Nikolsky (sinal de):** a pressão ou atrito em áreas de pele aparentemente sã podem levar ao descolamento do epitélio dessa região, ocorre especialmente nos pênfigos.
- O'Brien (granuloma de):** forma de granuloma anular em áreas fotoexpostas.
- Ofuji (doença de):** foliculite pustulosa eosinofílica.
- Ogna (epidermólise bolhosa simples tipo):** lesões bolhosas hemorrágicas, principalmente nas mãos e nos pés, além de equimoses. AD.
- Olmstead (ceratoderma tipo):** ceratoderma palmoplantar difusa, transgressiva, com macerações e fissuras associadas a lesões nas regiões periorbitárias, nasal e oral. AD.
- Osler (nódulos de):** lesões eritematosas dolorosas nas extremidades em pacientes com endocardite subaguda.
- Oswaldo Costa (acroelastoidose):** lesões papuloceratóticas no dorso das mãos e pés. Há fragmentação das fibras elásticas. AD.
- Ota (nevo de) ou nevus fuscoceruleus ophthalmomaxillaris:** mancha hiperpigmentada cinza-azulada, acometendo a região de inervação do primeiro e segundo ramos trigeminais: pálpebra, malar, esclera e até a mucosa oral.
- Oudsthoorn (doença de) ou eritroceratólise do inverno:** eritema e hiperkeratose palmoplantares. Lesões em alvo com descamação. Mais comum no inverno. AD.

**Paget (doença de):** lesão eczematosa e pruriginosa no mamilo, unilateral em função de carcinoma intraductal subjacente. Pode ter localização extramamária.

**Papillon-Lefèvre (ceratodermia tipo):** ceratodermia difusa, transgressiva, com acometimento palmoplantar e periodontopatia. AR.

**Parinaud (síndrome oculoglandular de):** ocorre na doença da arranhadura do gato. Há conjuntivite e linfadenopatia pré-auricular.

**Parrot (pseudoparalisia de):** osteocondrite da sífilis congênita que leva à imobilização do membro devido à dor. É mais comum nos ossos longos.

**Parrot (ranhuras de):** fissuras periorais ou perianais da sífilis congênita.

**Parry-Romberg (síndrome de):** atrofia hemifacial progressiva. É considerada um tipo de esclerodermia.

**Pasini (epidermólise bolhosa distrófica dominante variante albopapuloide de):** lesões cicatriciais assumem a forma de placas brancas elevadas, principalmente perifoliculares e das extremidades. AD.

**Pasini e Pierini (atrofodermia de):** placas acastanhadas, deprimidas e bem delimitadas. São mais encontradas no dorso. Alguns autores a consideram dentro do espectro da esclerodermia em placas.

**Pastia (sinal de):** lesões purpúricas lineares nas pregas dos cotovelos, axilares e inguinais da escarlatina.

**Pautrier (microabscessos de):** terminologia inadequada, pois se refere ao acúmulo de linfócitos na epiderme em pacientes com micose fungoide.

**Pedroso-Lane (micose de) ou doença de Fonseca-Carrion:** cromomicose.

**Peutz-Jeghers (doença de):** lentiginose digital e periorifical, polipose intestinal. Associa-se a tumores malignos do trato digestório, da mama e ovariano. AD.

**Peyronie (doença de):** fibromatose peniana que leva a ereção dolorosa e curvatura patológica peniana.

**Pick-Herxheimer (doença de) ou acrodermatite crônica atrofiante:** ocorre na borreliose, localizando-se na face extensora das extremidades e sobre as articulações. A fase inicial é eritematoinfiltrada, progredindo com atrofia.

**Plummer (unhas de):** a borda livre ungueal torna-se encurvada superiormente e descolada do leito na doença tireoidiana.

**Plummer-Vinson (síndrome de):** anemia ferropriva, atrofia da mucosa oral, coiloníquia e disfagia.

**POEMS (síndrome):** polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteinemia monoclonal e *skin changes*. Hiperpigmentação difusa, alterações esclerodermoides e hipertricose.

**Prausnitz-Küstner (reação de):** teste de transferência passiva pela injeção intradérmica do soro de uma pessoa sensibilizada para uma não sensibilizada que se torna sensível ao agente. Absolutamente em desuso.



- Proteus (síndrome de):** relacionada com o deus do mar da mitologia grega que modificava sua forma. Essa síndrome é caracterizada por alterações esqueléticas, malformações hamartomatosas e mesodérmicas.
- Queyrat (eritroplasia de):** carcinoma intraepidérmico da mucosa genital.
- Quincke (angioedema de):** edema agudo, evanescente, principalmente da face. Está relacionado com o acometimento do tecido subcutâneo. Também chamado de urticária gigante.
- Ramos e Silva (ceratodermia marginada de):** ceratodermia palmar com ceratose das áreas ulnares ou radiais. Relacionada com fatores traumáticos e elastose solar.
- Ramsay-Hunt (síndrome de):** comprometimento do gânglio geniculado lateral pelo herpes-vírus-zóster, levando a paralisia facial, *tinitus*, dor auricular, surdez e vertigem.
- Raynaud (doença de):** fenômeno de Raynaud sem doença associada.
- Raynaud (fenômeno de):** sequência paroxística de palidez, cianose e vermelhidão das extremidades precipitada pelo frio. Associada a trauma, doenças do tecido conectivo, tabagismo.
- Reed-Stenberg (células de):** linfócitos grandes, com núcleo característico, vistos na doença de Hodgkin.
- Refsum (síndrome de):** ictiose semelhante a ictiose vulgar. Há incapacidade na metabolização do ácido fitânico associada a polineurite, ataxia, surdez e retinite pigmentosa. AR.
- Reiter (síndrome de):** uretrite ou enterite, poliartrite soronegativa, irite, uveíte ou conjuntivite. Lesões psoriasiformes, balanite circinada e ceratodermia blenorragica.
- REM (síndrome):** mucinose eritematosa e reticulada. Placas eritematosas e reticuladas no tronco superior com depósito de mucina. Relacionada com diabetes melito, tireoidopatia e lúpus eritematoso.
- Reidu-Osler-Weber (síndrome de) ou telangiectasia hemorrágica hereditária:** dilatações e fistulas das paredes capilares formando lesões maculosas, eritematosas que desaparecem à digitopressão. Ocorrem principalmente na mucosa oral e nas extremidades. AD.
- Reye (tumor de):** fibromatose digital juvenil.
- Reynolds-Braude (fenômeno de):** prova morfológica para identificação da *Candida albicans* pela formação do tubo germinativo.
- Richner-Hanhart (ceratodermia tipo):** ceratodermia plurifocal, pontuada, não transgressiva da região palmoplantar. Acompanha-se de alterações oculares e retardo mental; associada a tirosinemia tipo II.
- Richner-Hanhart (síndrome de) ou tirosinemia oculocutânea:** retardo no desenvolvimento somático e mental e de automutilação, ceratoses palmoplantares pontuadas, bolhas e erosões das falanges distais. AR.
- Riehl (melanose de):** pigmentação reticulada marrom-acinzentada, principalmente da face e do pescoço, relacionada com o uso de cosméticos.
- Ritter (doença de):** síndrome da pele escaldada estafilocócica.

**Rollet (cancro misto de):** sobreposição de lesões de sífilis (cancro duro) e de cancro mole.

**Romaña (sinal de):** edema palpebral unilateral, com inflamação da glândula lacrimal, observado na fase inicial da doença de Chagas.

**Rosai-Dorfman (doença de):** histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça.

**Rothman-Makai (síndrome de) ou lipogranulomatose subcutânea:** paniculite crônica, sem sinais sistêmicos, de etiologia desconhecida.

**Rothmund-Thomson (síndrome de):** acomete principalmente o sexo feminino. Ocorre poiquilodermia, telangiectasia e atrofia nas áreas expostas à luz solar. Pode evoluir com catarata, distrofia ungueal e rarefação dos pelos. AR.

**Rowell (síndrome de):** manifestação do lúpus eritematoso subagudo com lesões anulares semelhantes ao eritema multiforme.

**Rud (doença de):** ictiose lamelar, nanismo, hipogonadismo, epilepsia e deficiência mental. AR.

**Ruffini (corpúsculos de):** terminações relacionadas com a sensibilidade térmica.

**Sabouraud (ágar):** meio de cultura para fungos que contém dextrose e peptona.

**Samman (síndrome de):** síndrome das unhas amarelas.

**Sampaio (sinal de):** bainha gelatinosa na raiz dos cabelos, encontrada na pseudopelada e no lúpus eritematoso. Indica atividade da doença.

**SAPHO (síndrome):** sinovite, acne, pustulose palmoplantar, hiperostose e osteíte.

**Schamberg (doença de):** púrpura pigmentosa crônica com lesões eritematosas, puntiformes semelhantes à pimenta Caiena. Há lenta extensão proximal.

**Schaumann (síndrome de):** sarcoidose.

**Schirmer (teste de):** teste para avaliar redução na secreção lacrimal. Importante no diagnóstico de síndrome de Sjögren.

**Schnitzler (síndrome de):** urticária, vasculite, macroglobulinemia, dor óssea.

**Schopt (ceratodermia tipo):** ceratodermia palmoplantar difusa, não transgressiva, cistos palpebrais, oncodistrofias, hipodontia e hipotricose. AR.

**Schulman (doença de) ou fasciite eosinofílica:** edema cutâneo precoce, seguido de alterações esclerodermiformes, mialgias, artralgia, eosinofilia sanguínea e hipergamaglobulinemia. Pode iniciar-se após esforço extenuante ou traumas.

**Schweninger-Buzzi (anetodermia de):** lesões não inflamatórias, idiopáticas, arredondadas com herniação central.

**Senear-Usher (síndrome de):** pênfigo eritematoso.

**Sézary (células de):** linfócitos atípicos com núcleo cerebriforme.

**Sézary (síndrome de):** linfoma cutâneo de células T com células circulantes atípicas. Eritrodermia esfoliativa, linfadenopatia e mais de 1.000 células de Sézary por mm<sup>3</sup> no sangue periférico. Alopecia, ceratose palmoplantar e oncodistrofia podem estar presentes.

**SHORT (síndrome):** *short stature* (baixa estatura), hiperextensibilidade das articulações e/ou com hérnia inguinal, depressão ocular, anomalia de Rieger (desenvolvimento defeituoso da

câmara anterior do olho que pode levar a glaucoma) e *teething delay* (atraso na dentição). Outras alterações comumente presentes incluem face triangular, queixo pequeno, lipodistrofia, implantação anormal das orelhas, perda auditiva e atraso na fala. AD.

**Sipple (síndrome de):** neoplasia endócrina múltipla tipo 2A.

**Sjögren (síndrome de):** xerostomia, xeroftalmia, com infiltração linfocítica das glândulas salivares. Pode associar-se a artrite reumatoide, lúpus eritematoso, esclerodermia.

**Sjögren-Larsson (síndrome de):** ictiose semelhante à eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa, acometendo as regiões flexurais e palmoplantares. Evolui com retardo mental, paralisia espástica e degeneração maculosa da retina. AR.

**Sneddon (síndrome de):** livedo reticular, doença vascular oclusiva de membros inferiores e cerebral, hipertensão arterial.

**Sneddon-Wilkinson (síndrome de) ou dermatose pustulosa subcórnea:** pústulas estéreis com abscessos neutrofilicos subcórneos, em formato anular, principalmente das dobras cutâneas. Pode associar-se a paraproteinemias.

**Spiegler-Fendt (pseudolinfoma de):** linfocitoma cutâneo.

**Spitz (nevo de):** pápula firme, eritematosa ou enegrecida, mais comum em crianças. Ao exame histopatológico, pode confundir-se com melanoma.

**Stein-Leventhal (síndrome de):** síndrome do ovário policístico.

**Stevens-Johnson (síndrome de):** lesões eritematopurpúricas e bolhosas disseminadas, inclusive nas mucosas, que podem deixar sequelas oculares graves. Há comprometimento do estado geral.

**Stewart-Treves (síndrome de):** angiossarcoma secundário a linfedema crônico, em geral pós-mastectomia.

**Still (doença de):** artrite reumatoide, linfadenopatia, esplenomegalia, máculas e pápulas de cor salmão ou eritematosas, com palidez central, evanescentes, durante os episódios febris.

**Sturge-Weber (síndrome de) ou angiomatose encéfalo-facial:** malformação vascular das leptomeninges, coloração “vinho do Porto” da face ao longo da primeira ramificação do nervo trigêmeo. Convulsões, retardo mental e glaucoma.

**Sudeck (atrofia de):** osteoporose pós-traumática com atrofia cutânea e muscular.

**Sulzberger-Garbe (síndrome de):** dermatite discoide e liquenoide exsudativa que ocorre em áreas de extensão mais comum em homens após 40 anos de idade. Pode representar uma forma de eczema numular.

**Sutton (nevo de) ou nevo halo:** lesão névica com haloacrômico.

**Sutton (úlceras aftosa de):** lesões ulceradas da mucosa oral que deixam cicatrizes.

**Sweet (síndrome de) ou dermatose neutrofilica aguda febril:** placas ou nódulos vermelhos e hiperestésicos de superfície irregular (sinal da cordilheira) e outras pápulas coalescentes, edematosas e brilhantes semelhantes a vesículas (pseudovesículação), principalmente do tronco superior e da face. Febre, artralgia e leucocitose podem estar presentes.

**Terry (unhas de):** leuconíquia aparente com desaparecimento da lúnula; a extremidade torna-se

amarronzada. Relacionada com hipoaluminemia.

**Thévenard (síndrome de):** neuropatia sensorial hereditária com acropatia mutilante. Diagnóstico diferencial com hanseníase. AD.

**Tietz (síndrome de):** piebaldismo generalizado, associado a surdez, com olhos e cabelos claros. AD.

**Tommasoli (seropápula de):** lesão eritematoedematosa encimada por vesícula observada no prurigo estrófulo.

**Touraine (síndrome de) ou melanose neurocutânea:** nevo melanocítico gigante ou múltiplos nevos congênitos. Há proliferação de células pigmentares da leptomeninge, sendo mais comum nas lesões na cabeça e no pescoço.

**Touraine-Solente-Golé (síndrome de):** osteoartropatia hipertrófica. Baqueteamento digital, *cutis verticis gyrata* e hipertrofia dos ossos longos. AD, AR.

**Touton (células de):** células multinucleadas e espumosas características dos xantomas e do xantogranuloma juvenil.

**Trousseau (síndrome de):** tromboflebite migratória recorrente formando nódulos lineares em surtos. Associada a neoplasias, principalmente a pancreática.

**Tyson (glândulas de):** glândulas sebáceas da região prepucial peniana.

**Unna (bota de):** cola de Unna que se liquefaz ao calor e solidifica à temperatura ambiente. Aplicada com gaze.

**Unna (faixa de):** faixa clara de tecido conectivo normal que separa a epiderme do infiltrado inflamatório dérmico. Encontrada na hanseníase virchowiana e no granuloma facial.

**Unna-Thost (ceratodermia de):** ceratodermia palmoplantar hereditária, difusa e não transgressiva. AD.

**Urbach-Oppenheim (doença de):** necrobiose lipoídica.

**Urbach-Wiethe (síndrome de) ou lipoidoproteínose ou hialinose cutaneomucosa:** depósito de proteínas nas vias respiratórias levando a rouquidão. Na borda palpebral surgem pápulas amareladas lineares características. Placas ceratóticas nos dedos, nos cotovelos, na face e no couro cabeludo. Há coexistência de lesões atróficas. AR.

**Vater-Pacini (corpúsculos de):** terminação nervosa especializada relacionada com a sensibilidade por pressão.

**Vilanova-Piñol-Aguadé (paniculite de):** paniculite nodular migratória subaguda.

**Virchow (célula de):** macrófago com citoplasma espumoso contendo numerosos bacilos de Hansen.

**Vogt-Koyanagi (síndrome de):** inicia-se como meningite asséptica e evolui com uveíte e manchas acrômicas na pálpebra, no pescoço e na face, além de poliose.

**Vohwinkel (ceratodermia tipo):** ceratodermia mutilante e transgressiva. Pode levar à constrição anular dos dedos e até à amputação. AD.

**von Recklinghausen (doença de):** forma de neurofibromatose. Manchas café com leite, efélides-

símiles axilares, hamartomas da íris, múltiplos neurofibromas. AD.

**von Zumbusch (doença de):** psoríase pustulosa aguda generalizada.

**Vörner (ceratodermia de):** ceratodermia epidermolítica, difusa e não transgressiva. Acentuada ceratose palmoplantar. AD.

**Waardenburg (síndrome de):** piebaldismo, displasia craniana, hipertricrose das sobrancelhas, hipertelorismo e heterocromia de íris. AD.

**Waterhouse-Friderichsen (síndrome de):** distúrbio de coagulação acompanhado de necrose das suprarrenais levando a hipotensão e choque grave. Ocorre devido a infecção por bactérias Gram-negativas, como *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, ou mesmo por *Staphylococcus aureus*.

**Watson-Alagille (síndrome de):** hipoplasia congênita de ductos biliares. Há prurido, icterícia, xantomias, fotossensibilidade, retardo de crescimento e fâcies característica.

**Weber-Christian (doença de):** paniculite febril não supurativa.

**Weber-Cockayne (síndrome de):** epidermólise bolhosa simples localizada. AD.

**Wegener (granulomatose de):** angiite necrosante do trato respiratório, glomerulonefrite, artrite. Lesões papulonecróticas simétricas nas extremidades ou semelhantes a pioderma gangrenoso.

**Wells (síndrome de) ou celulite eosinofílica:** dermatite recorrente com eosinofilia. O quadro clínico assemelha-se a celulite ou urticária. É característico na patologia o achado de “figuras em chamas”.

**Werlhof (doença de):** púrpura trombocitopênica idiopática.

**Wermer (síndrome de):** neoplasia endócrina múltipla tipo 1. AD.

**Whitfield (pomada de):** pomada com ácido benzoico.

**Wickham (estrias de):** discretas linhas brancacentas ou acinzentadas vistas na superfície das lesões de líquen plano. Estão relacionadas com a hipergranulose; são mais facilmente observadas quando umedecidas.

**Wilson (doença de):** distúrbio do metabolismo do cobre. Lúnulas azuis, cirrose hepática e hiperpigmentação generalizada.

**Winer (poro dilatado de):** lesão semelhante a um comedão aberto. Mais comum na face.

**Wiskott-Aldrich (síndrome de):** exclusiva do sexo masculino e caracteriza-se pela tríade: dermatite eczematosa crônica semelhante à dermatite atópica, infecções de repetição e púrpura trombocitopênica com esplenomegalia. AR-X.

**Wood (lâmpada de):** tipo de radiação ultravioleta (em torno de 350 nm) em que os raios mais visíveis são excluídos por um filtro. Útil principalmente no diagnóstico de pitíriase versicolor, *tinea capitis* e porfíria.

**Woolf (síndrome de):** piebaldismo associado à surdez.

**Woringer-Kolopp (doença de) ou reticulose pagetoide:** variante da micose fungoide, mais comum em homens. Notam-se placas eritematodescamativas, policíclicas bem definidas e de crescimento lento.

**Woronoff (halo de):** halo periférico claro decorrente de vasoconstrição, ao redor de lesões ativas de psoríase.

**Zinsser-Cole (síndrome de) ou disceratose congênita:** acomete apenas indivíduos do sexo masculino e caracteriza-se por pigmentação reticulada, aspecto poiquilodérmico, leucoceratose das mucosas, hipoplasia ungueal e atrofia cutânea do dorso das mãos e dos pés. X.

**Zireli (sinal de):** a extensão das lesões de pitiríase versicolor leva a descamação furfurácea.

**Zoon (balanite de, balanite plasmocitária de):** placa vermelha, brilhante, circunscrita na glândula peniana.